

## ABSTRAK

**Latar belakang:** Epidermolisis bulosa (EB) merupakan kelompok genodermatosis mekano-bulosa dengan klinis lepuh pada gesekan ringan. Terdapat empat varian klinis besar yaitu *epidermolysis bullosa simplex* (EBS), *junctional epidermolysis bullosa* (JEB), *dystrophic epidermolysis bullosa* (DEB) dan *kindler epidermolysis bullosa* (KEB) serta terbagi lagi menjadi lokalisata, intermediat atau berat. Penggunaan *whole exome sequencing* (WES) dapat mendiagnosis mutasi serta menunjukkan hubungan variasi klinis dengan mutasi. DEB memiliki komplikasi pada saluran cerna. Variasi klinis dan luka pada saluran cerna dapat berpengaruh pada perubahan mikrobiom saluran cerna. Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan antara variasi klinis dengan mutasi genetik dan mikrobiom saluran cerna pada EB.

**Metode:** Studi mutasi genetik pada 14 pasien EB yang didiagnosis klinis. menggunakan *clinical diagnostic matrix tool* (CDM), diikuti WES dan dikonfirmasi dengan *Sanger sequencing* pada orang tua dan individu sehat. Studi mikrobiom saluran cerna pada 13 pasien EB dengan sampel feses pasien terdiagnosis EB dilakukan WES dengan 16S rRNA gen. Studi mikrobiom dibagi menjadi kelompok *patient DEB* (pDEB), *patient non-DEB* (pND), *control DEB* (cDEB) dan *control EB non-distrofik* (cND) serta dianalisis keberagamannya dan kelimpahan mikrobiom dengan *operational taxonomic unit* (OTU), indeks alfa (*ACE*, *simpson*, *observed species*) dan indeks beta (*weighted unifrac* dan *unweighted unifrac*).

**Hasil:** Terdapat 14 pasien EB dengan usia rerata 14,29 tahun. Terdapat kesesuaian variasi klinis mayor sebesar 88,3% dan subvariasi 58,3%. Ditemukan mutasi pada KRT14, PLOD3, COL17A1, LAMB3, COL7A1, dengan 10 mutasi novel dari 17 mutasi (58,82%), yang sebagian besar merupakan mutasi *missense*. Pada penelitian mikrobiom saluran cerna, dari 13 pasien EB ditemukan indeks alfa pasien EB lebih rendah dibanding dengan kelompok kontrol, pada indeks ACE, *chao* dan *observed species* memiliki kemaknaan  $p:0,008$ ,  $p:0,01$  dan  $p:0,01$ . Terdapat perbedaan signifikan heterogenitas analisis beta antara kelompok pDEB dengan pND ( $p<0,0001$ ) pada analisis *unweighted-unifrac*.

**Kesimpulan:** Terdapat hubungan variasi klinis dengan mutasi genetik sebesar 88,3% dan terdapat hubungan variasi klinis dengan mikrobiom saluran cerna pada EB, secara bermakna pada analisis indeks alfa dan indeks beta.

**Kata kunci:** epidermolisis bulosa, mikrobiom saluran cerna, mutasi genetik, mikrobiota, variasi klinis.

## ABSTRACT

**Background:** Epidermolysis bullosa (EB) is a mechano-bullous genodermatoses where blisters appears on mild friction. There are four major clinical variants, EB simplex (EBS), junctional EB (JEB), dystrophic EB (DEB) and Kindler EB (KEB), then divided into localized, intermediate or severe. The use of whole exome sequencing (WES) shows the association of clinical variation with mutations. DEB has complications in the gastrointestinal tract and may affect changes in gut microbiome. The study's aim to determine the relationship between clinical variation with genetic mutations and gut microbiome of EB.

**Methods:** Study of genetic mutations in 14 clinically diagnosed EB patients using the clinical diagnostic matrix tool (CDM), followed by WES and confirmed by Sanger sequencing in parent and healthy individuals. Gut microbiome study's on stool of 13 EB patients diagnosed with EB performed by whole genome sequencing with 16S rRNA gene. The microbiome study groups was divided into EB dystrophic patients (pDEB), non-DEB patients (pND), DEB controls (cDEB) and ND controls (cND). The diversity and abundance were analyzed using operational taxonomic units (OTU), alpha index (ACE, simpson, observed species) and beta index (weighted unifracs and unweighted unifracs).

**Results:** There were 14 EB patients (mean: 14.29 y.o). The major clinical variation concordance of 88.3% and a subvariation of 58.3%. Mutations found in KRT14, PLOD3, COL17A1, LAMB3, COL7A1, with 10 novel mutations out of 17 mutations (58.82%), dominantly with missense mutations. The 13 EB patients of gut microbiome study, alpha index of EB patients was lower significantly than the control group as analyses with ACE index, Chao and observed species ( $p$ : 0.008,  $p$ : 0.01 and  $p$ : 0.01 respectively). There was significant difference in the heterogeneity between pDEB and pND groups ( $p < 0.0001$ ) with the unweighted\_unifracs analysis beta diversity.

**Conclusion:** There are relationship between clinical variation with genetic mutations and the gut microbiome of EB, significantly on the analysis of the alpha index and beta index.

**Keywords:** epidermolysis bullosa, gastrointestinal microbiome, genetic mutations, microbiota, clinical variation.