

# BAB I PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Malaria adalah penyakit yang disebabkan oleh parasit protozoa uniseluler dari genus *Plasmodium* dan disebarkan oleh nyamuk *Anopheles* betina yang terinfeksi (Alruwaisan et al., 2021). Data terbaru dari *World Health Organization* (WHO) memberikan gambaran mengenai perkembangan epidemiologi malaria secara global. Menurut *World Malaria Report 2022*, Jumlah kasus malaria global pada tahun 2021 mencapai 247 juta kasus (González-Sanz et al., 2023). Indonesia sebagai negara dengan jumlah penduduk terpadat keempat di dunia memiliki jumlah kasus malaria tertinggi kedua di Asia setelah India (Sugiarto et al., 2022). Berdasarkan data Kemenkes RI, jumlah kasus malaria di Indonesia pada tahun 2022 sekitar 415.140 dan menunjukkan peningkatan dari tahun sebelumnya yang berjumlah 304.607 kasus (Widi, 2023). Malaria masih menjadi salah satu penyakit dengan penyebab kematian tertinggi di Indonesia. Data prevalensi kasus malaria di Indonesia berbeda-beda pada tiap provinsinya : Maluku (4,1%); Papua Barat (12,4%) ; dan Papua (18,8%) (Dhewantara et al., 2019). Tanda dan gejala yang ditimbulkan pada infeksi malaria bervariasi dari awalnya gejala ringan hingga mengancam jiwa. Menurut WHO gejala yang ditimbulkan antara lain gangguan kesadaran, gangguan pernapasan, kejang, pendarahan abnormal, ikterus, hemoglobinuria, anemia berat, hipoglikemi, asidemia, gangguan ginjal, hingga hiperparasitemia (Sirisabhabhorn et al., 2021).

Studi asosiasi genetik melaporkan bahwa gen terkait inflamasi memiliki peran dalam menentukan perjalanan dan gejala klinis dari infeksi malaria. Berbagai bukti telah menguatkan hubungan gen inflamasi spesifik dengan fenotip penyakit sangat bermanfaat untuk memahami patogenesis yang terjadi (Penha-Gonçalves, 2019). Variasi besar telah diamati dalam presentasi klinis infeksi *Plasmodium sp.*, dari individu tanpa gejala hingga pasien dengan malaria serebral berat. Variasi individu dalam manifestasi klinis dan progresi menjadi bentuk infeksi yang parah dari *Plasmodium*

*falciparum* telah teridentifikasi dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti usia, polimorfisme genetik inang, genotip parasit, dan kondisi lingkungan/sosial (Alruwaisan et al., 2021).

Keanekaragaman parasit, usia inang, dan kekebalan yang didapat serta status kesehatan dapat memengaruhi gejala dan tingkat keparahan penyakit, namun dikatakan bahwa sepertiga dari variabilitas risiko malaria berat disebabkan oleh efek genetik (Kariuki & Williams, 2020). Sejumlah penelitian telah mengeksplorasi pengaruh genetik dalam patomekanisme malaria dan mengidentifikasi beberapa gen inang yang memengaruhi hasil klinis malaria seperti varian hemoglobin, *Glucose-6-Fosfat dehydrogenase*, *piruvat kinase*, dan *Haptoglobin* (Alruwaisan et al., 2021).

*Single Nucleotide Polymorphism* (SNPs) adalah suatu perbedaan susunan basa nukleotida tunggal pada genom suatu individu yang dapat menyebabkan suatu perbedaan/variasi genetik dalam suatu populasi (Dhewantara et al., 2019). SNPs yang terjadi pada manusia seringkali dihubungkan dengan perbedaan gejala penyakit, dan juga respon tubuh terhadap obat. Perbedaan yang terjadi bisa disebabkan oleh adanya transisi, transfersi, delesi, atau insersi pada basa nitrogen penyusun DNA (Asri Saffanah Pratiwi & Achmad Taher, 2019). Analisa Polimorfisme gen yang mengkode protein tubuh terkait fungsi kekebalan dan pengikatan parasit malaria berguna untuk mengetahui patogenesis malaria dan variasi tingkat keparahannya pada individu (Sirisabhabhorn et al., 2021). Ditemukan penelitian yang mengamati SNPs pada *IL-18* dan pengaruhnya terhadap Malaria. Penelitian tersebut telah berhasil mengidentifikasi beberapa polimorfisme individu dalam gen *IL-18* pro-inflamasi dan telah mengaitkannya dengan tingkat parasitemia pada pasien yang terinfeksi malaria (Alruwaisan et al., 2021). Publikasi yang ditemukan juga menyebutkan berbagai polimorfisme terkait inang yang mengkode protein dan terlibat dalam fungsi kekebalan (*MCP1*, *TGF $\beta$ 1*, *TNF $\alpha$* , *IL4 VNTR*, *IL6*, dan *IL10*) atau pengikatan parasit ke sel inang manusia (*TLR4*, *ICAM1*, dan *CD36*). Pada penelitian yang dilakukan di daerah perbatasan antara Myanmar dan Thailand didapatkan bahwa gen *TGF $\beta$ 1*, *IL10* dan *ICAM1*

memiliki peran yang lebih signifikan dalam infeksi malaria pada *Plasmodium falciparum* (Sirisabhabhorn et al., 2021).

Saat ini data mengenai keragaman genotip terkait malaria di Indonesia masih sangat terbatas. Sementara itu, upaya untuk menekan angka kesakitan dan kematian malaria terus diupayakan baik itu dari diagnosis dini, pengobatan cepat, data prevalensi, dan pengendalian vektor di masyarakat. Pemberian obat terus dilakukan, sementara angka resistensi terhadap malaria juga meningkat (Ikfi Hidayati, 2019). Infeksi parasit malaria dapat asimtomatik dengan gejala ringan atau berat tergantung dari faktor virulensi parasit dan status kekebalan inang (Su et al., 2019). Mengetahui SNPs terkait malaria dapat berperan dalam menentukan kerentanan individu terhadap berbagai penyakit dan respon terhadap obat-obatan, sehingga dapat menunjang tatalaksana yang berkaitan dengan resiko setiap populasi. Pemetaan SNPs yang komprehensif juga dapat memberikan informasi terkait varian genetik yang relevan yang dapat digunakan dalam pengembangan terapi farmakogenomik (Putri & Wathon, 2019).

## **1.2 Rumusan Masalah**

Keanekaragaman suku di Indonesia yang tinggi berpotensi menghasilkan keragaman genetik, termasuk pada gen terkait malaria. Polimorfisme gen yang mengkode protein yang terlibat dalam fungsi kekebalan dan pengikatan parasit ke sel inang manusia menjadi fokus perhatian bagi beberapa penelitian. Dalam memahami patogenesis malaria serta tingkat keparahan yang ditimbulkan akibat infeksi malaria. Bersumber dari permasalahan tersebut, membawa peneliti untuk mengetahui :

1. Bagaimana SNPs Gen *TLR4*, *ICAM1*, dan *IL22* memengaruhi klinis malaria?
2. Bagaimana Distribusi SNPs terkait malaria pada genom manusia yang terinfeksi *Plasmodium sp.*?

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Menganalisis varian SNPs terkait malaria pada gen *TLR4*, *ICAM1*, dan *IL22* di dalam genom manusia.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Mengetahui dan menganalisis varian SNPs terkait malaria pada gen *TLR4*, *ICAM1*, dan *IL22* yang memiliki *clinical variant* berdasarkan database dan dengan menggunakan *Tools Variant Effect Predictor (VEP)*.
- b. Mengetahui dan menganalisis bentuk visual perubahan asam amino akibat mutasi pada SNPs di gen *TLR4*, *ICAM1*, dan *IL22*

### **1.4 Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan**

Sebagai sumber informasi tentang variasi SNPs terkait malaria pada genom manusia yang terinfeksi *Plasmodium sp.*

#### **1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat**

Sebagai informasi kepada Masyarakat tentang keragaman genetika SNPs dan keterkaitannya dengan keberagaman kerentanan infeksi.

#### **1.4.3 Manfaat Bagi Profesi Kedokteran**

Sebagai informasi mengenai keragaman genetika dan pengidentifikasian SNPs pada penderita malaria untuk menilai faktor risiko dan tingkat infeksi.