



UNIVERSITAS PERTAHANAN RI

**ANALISIS *SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS* (SNPs)
GEN *TLR4*, *ICAM1* DAN *IL22* PADA MANUSIA YANG
BERHUBUNGAN DENGAN MALARIA**

AGRI LESMANA 320200101006

**Skripsi yang Ditulis untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan dalam
Mendapatkan Gelar Sarjana**

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN**

BOGOR 2024



UNIVERSITAS PERTAHANAN RI

**ANALISIS *SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS* (SNPs)
GEN *TLR4*, *ICAM1* DAN *IL22* PADA MANUSIA YANG
BERHUBUNGAN DENGAN MALARIA**

AGRI LESMANA 320200101006

**Skripsi yang Ditulis untuk Memenuhi Sebagian Persyaratan dalam
Mendapatkan Gelar Sarjana**

**FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU KESEHATAN
PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN**

BOGOR 2024

LEMBAR PERSETUJUAN SKRIPSI

Nama : Agri Lesmana
NIM : 320200101006
Program Studi : Sarjana Kedokteran
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Judul Skripsi : Analisis *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) Gen TLR4, ICAM1 dan IL22 pada Manusia yang Berhubungan dengan Malaria

Pembimbing I



dr. Alfa Januar Krista, Sp. OT., M.
Kes.

Pembimbing II



dr. Venty Muliana Sari S., M.Si.,Med.,
CIQaR

Mengetahui,

Kepala Program Studi Sarjana
Kedokteran



dr. Lila Irawati Tjahjo Widuri.,
M.Kes., Sp. An-TI., KIC

Kolonel Laut (K/W) NRP 12434/P

Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu
Kesehatan






Dr. dr. Prihati Pujowaskito Sp.JP(K).,
FIHA., MMRS

Mayor Jenderal TNI

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

Nama : Agri Lesmana
NIM : 320200101006
Program Studi : Sarjana Kedokteran
Fakultas : Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Judul Skripsi : Analisis *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs) Gen TLR4, ICAM1 dan IL22 pada Manusia yang Berhubungan dengan Malaria

No.	Nama	Tanda Tangan	Tanggal
1.	Pembimbing I: dr. Alfa Januar Krista, Sp. OT., M. Kes.		17/01 2024
2.	Pembimbing II: dr. Venty Muliana Sari S., M.Si.,Med., CIQaR		18/01 2024
4.	Penguji I: dr. Lila Irawati Tjahjo Widuri., M.Kes., Sp. An-TI., KIC Kolonel Laut (K/W) NRP 12434/P		16/01 2024

PERNYATAAN ORISINALITAS

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam skripsi ini tidak terdapat karya atau bagian karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan jenjang apapun di suatu Perguruan Tinggi; dan sepanjang sepengetahuan saya juga tidak terdapat istilah, frasa, kalimat, paragraf, subbab atau bab dari karya yang pernah ditulis atau diterbitkan; kecuali yang secara tertulis diajukan dalam naskah ini dan disebutkan dalam Daftar Referensi.

Apabila di kemudian hari terbukti bahwa terdapat plagiat dalam skripsi ini, saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan peraturan/undang-undang yang berlaku.

Bogor, Januari 2024



Agri Lesmana

KATA PENGANTAR

Puji Syukur Alhamdulillah peneliti panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena berkat Rahmat dan karunia-Nya penulisan skripsi dengan judul: “**Analisis *Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) Gen TLR4, ICAM1 dan IL22 pada Manusia yang Berhubungan dengan Malaria***” dapat diselesaikan.

Penyusunan skripsi ini ditujukan sebagai salah satu syarat dalam memperoleh gelar sarjana pada Program Studi Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Pertahanan RI.

Penyusunan skripsi ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan dukungan dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Untuk itu, pada kesempatan ini Kadet Mahasiswa mengucapkan terima kasih kepada :

1. Letjen TNI Dr. Jonni Mahroza, S.IP., MA, M.Sc. CIQnR, CIQaR., Ph.D selaku Rektor Universitas Pertahanan RI
2. Mayjen TNI Dr. dr. Prihati Pujowaskito, Sp.JP, FIHAA, MMRS selaku Dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Univeritas Pertahanan RI
3. Jajaran Dekanat dan Staff Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Unhan RI
4. Kolonel (K) dr. Lila Irawati Tjahjo Widuri, M.Kes, Sp.An, KIC, selaku Kaprodi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
5. Kedua orang tua penulis Zainuddin dan Nurmiati, dan keluarga besar penulis yang telah memberikan motivasi, dukungan, dan doanya kepada penulis sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi tepat pada waktunya.
6. dr. Alfa Januar Krista, Sp. OT., M. Kes.selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan bimbingan, saran, motivasi, dan perbaikan-perbaikan selama pengerjaan skripsi.

7. dr. Venty Muliana Sari S., M.Si.,Med., CIQaR selaku dosen pembimbing II yang telah membimbing, memberikan arahan, motivasi, dan membantu penulis dalam menyelesaikan kendala-kendala dalam penulisan skripsi.
8. Dr. Arief Budi Witarto, B.Eng., M.Eng. selaku kepala penelitian Departemen Biologi Sel Molekuler FKIK yang telah memberikan penulis judul penelitian dan memberikan masukan-masukan untuk penelitian yang penulis kerjakan.
9. Dosen-Dosen Program Studi Sarjana Kedokteran yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu
10. Kawan-kawan seperjuangan penulis di Aspertum yang mendukung penulis agar terselesainya skripsi ini yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

Semoga Tuhan Yang Maha Esa membalas kebaikan- kebaikan berbagai pihak atas bantuannya.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih kurang sempurna, oleh karena itu dengan kerendahan hati mengharapkan kritik dan saran yang konstruktif demi kesempurnaan skripsi ini.

Akhirnya, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat terhadap pengembangan ilmu pertahanan dan bermanfaat bagi *stakeholder* terkait dalam upaya pengembangan kelimuan.

Bogor, Januari 2024



Agri Lesmana

ABSTRAK

ANALISIS SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS (SNPs) GEN TLR4, ICAM1 DAN IL22 PADA MANUSIA YANG BERHUBUNGAN DENGAN MALARIA

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. Mengetahui varian SNPs terkait malaria pada genom manusia. Pada penelitian ini dilakukan Analisis In Silico terhadap SNPs pada genom manusia yang memiliki pengaruh terhadap gejala klinis malaria. Penelitian dimulai dengan mencari SNPs malaria yang sesuai melalui penelusuran literatur dan memilih SNPs yang memiliki pengaruh klinis terhadap malaria. SNPs terpilih kemudian dianalisis total SNPs pada protein terkait dan pengaruhnya terhadap klinis malaria. SNPs yang memengaruhi protein target kemudian dianalisis pemodelan struktur *in silico* dan dibandingkan antara protein *native* dan *mutant*. Pada penelusuran SNPs dipilih 3 protein TLR4, ICAM1, IL22 yang memiliki klinis terhadap malaria. SNPs yang ditemukan rata-rata berada di daerah Exon sehingga memengaruhi ekspresi dari asam amino. Analisis perubahan mutasi pada Pymol menunjukkan mutasi terbesar pada rs4986790 dengan RMSD 0.014, yang diprediksi memiliki *variant* klinis lebih besar. Berdasarkan prediksi SNPs dengan Analisis VEP menunjukkan prediksi *variant* tertinggi pada TLR4 dengan 21.653 prediksi mutasi SNPs, dan ICAM1 dengan variasi mutasi tertinggi dengan rata-rata varian klinis 6 varian pada setiap SNPs (599,99%). Hasil analisis menunjukkan bahwa variasi SNPs pada gen TLR4, ICAM1, dan IL22 dapat mempengaruhi respons tubuh terhadap infeksi malaria. Penelitian lebih lanjut diperlukan agar *variant* SNPs yang diprediksi secara In Silico bisa terbukti secara klinis.

Kata Kunci: SNPs Host, Malaria, Clinical Variant, In Silico

ABSTRACT

ANALYSIS SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS (SNPs) OF TLR4, ICAM1, AND IL22 GENES IN HUMANS ASSOCIATED WITH MALARIA

The high ethnic diversity in Indonesia has the potential to produce genetic diversity, including genes related to malaria. Polymorphisms of genes encoding proteins involved in immune function and parasite binding to human host cells have been the focus of attention for several studies. In understanding the pathogenesis of malaria and the severity caused by malaria infection. Knowing SNPs variants associated with malaria in the human genome. In this study, in silico analysis was carried out on SNPs in the human genome that have an influence on clinical symptoms of malaria. The research began by searching for suitable malaria SNPs through literature searches and selecting SNPs that had a clinical effect on malaria. The selected SNPs were then analyzed for total SNPs in related proteins and their influence on clinical malaria. SNPs that affect the target protein are then analyzed for In Silico structural modeling and compared between native and mutant proteins. In the SNPs search, 3 proteins TLR4, ICAM1, IL22 were selected which have clinical characteristics against malaria. The SNPs found are mostly located in the exon region, thus affecting the expression of amino acids. Analysis of mutational changes in Pymol showed the largest mutation in rs4986790 with RMSD 0.014, which is predicted to have a greater clinical variant. Based on SNPs prediction with VEP analysis, the highest variant prediction is TLR4 with 21,653 SNPs mutation predictions, and ICAM1 with the highest mutation variation with an average clinical variant of 6 variants in each SNPs (599.99%). The results of the analysis show that variations in SNPs in the TLR4, ICAM1, and IL22 genes can influence the body's response to malaria infection. Further research is needed so that the SNPs variants predicted in silico can be clinically proven.

Keywords : SNPs Host, Malaria, Clinical Variant, In Silico

DAFTAR ISI

LEMBAR PERSETUJUAN SKRIPSI.....	iii
LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI	iv
PERNYATAAN ORISINALITAS	v
KATA PENGANTAR	vi
ABSTRAK	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan	4
1.4.2 Manfaat Bagi Masyarakat.....	4
1.4.3 Manfaat Bagi Profesi Kedokteran	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Kajian Pustaka.....	6
2.1.1 Malaria dan Etiologi	6
2.1.2 Distribusi Malaria di Indonesia.....	7
2.1.3 Patogenesis dan Patofisiologi Malaria.....	9
2.1.4 Gejala Klinis Malaria.....	12
2.1.5 <i>Single Nucleotide Polymorphism</i> (SNPs)	14
2.1.6 Pemeriksaan SNP pada manusia.....	15
2.1.7 Manfaat pemeriksaan SNP pada manusia	15
2.1.8 SNPs terkait Malaria.....	17
2.2 Penelitian Terdahulu	22
2.3 Kerangka Berpikir	25
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	26

3.1 Metode dan Desain Penelitian	26
3.2 Tempat dan Waktu	26
3.2.1 Tempat Penelitian : Laboratorium Medical Biodefence Research Center (MBRC) Universitas Pertahanan Republik Indonesia, Kawasan IPSC Sentul, Sukahati, Kec. Citeureup, Kabupaten Bogor, Jawa Barat.....	26
3.2.2 Waktu Penelitian : Juli – Desember 2023.....	26
3.3 Alat dan Bahan.....	26
3.4 Populasi dan Sampel Penelitian	27
3.5 Prosedur Penelitian	28
3.6 Metode Analisis	29
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	30
4.1 Hasil.....	30
4.2 Pembahasan	41
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	45
5.1 Kesimpulan.....	45
5.2 Saran	45
DAFTAR PUSTAKA.....	46
LAMPIRAN	51

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Gejala dan Tanda Malaria	13
Tabel 2.2 Kandidat SNPs terkait malaria	20
Tabel 4. 1 Kandidat SNPs terkait malaria dengan efek Klinis	30
Tabel 4. 2 Hasil Identifikasi SNPs terkait Malaria pada gen TLR4, IL22, dan ICAM1 pada Database SNPs terkait Malaria pada Database	32
Tabel 4. 3 Perubahan Asam Amino beserta sifat asam amino SNPs pada exon	33
Tabel 4. 4 Deskripsi pengaruh SNPs malaria berdasarkan studi literatur	33
Tabel 4. 5 Tabel Prediksi SNPs pada tools VEP.....	35
Tabel 4. 6 Tabel Hasil prediksi SNPs pada VEP Tools (Shift)	35
Tabel 4. 7 Tabel Hasil prediksi SNPs pada VEP Tools (PolyPhen)	35
Tabel 4. 8 Nilai RMS Analysis Pymol SNPs terkait malaria	41
Tabel 4. 9 Perbandingan Clinical Variant SNPs pada dB dengan prediksi Analisis VEP	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Distribusi Kasus Malaria di Indonesia.....	8
Gambar 2. 2 Siklus Hidup <i>Plasmodium sp.</i>	10
Gambar 2. 3 Kerangka Teori	25
Gambar 2. 4 Kerangka Konsep.....	25
Gambar 4. 1 Visualisasi Pymol Protein TLR 4.....	36
Gambar 4. 2 Visualisasi Pymol Asam Amino posisi 399 sebelum mutasi (kiri) Visualisasi Pymol Asam Amino posisi 399 setelah mutasi pada protein TLR4 (kanan)	37
Gambar 4. 3 Visualisasi Pymol Asam Amino posisi 299 sebelum mutasi (kiri) Visualisasi Pymol Asam Amino posisi 299 setelah mutasi pada protein TLR4 (kanan)	37
Gambar 4. 4 Visualisasi Pymol Protein ICAM1	38
Gambar 4. 5 Visualisasi Pymol asam amino posisi 478 sebelum mutasi (kiri) Visualisasi Pymol asam amino posisi 478 setelah mutasi pada Protein ICAM1 (kanan)	39
Gambar 4. 6 Visualisasi Pymol asam amino posisi 478 sebelum mutasi (kiri) Visualisasi Pymol asam amino posisi 478 setelah mutasi pada Protein ICAM1 (kanan)	39
Gambar 4. 7 Visualisasi Pymol asam amino posisi 56 sebelum mutasi (kiri) Visualisasi Pymol asam amino posisi 56 setelah mutasi pada Protein ICAM1 (kanan)	40
Gambar 4. 8 Visualisasi Pymol asam amino posisi 56 sebelum mutasi (kiri) Visualisasi Pymol asam amino posisi 56 setelah mutasi pada Protein ICAM1 (kanan)	40
Gambar 4. 9 Visualisasi Pymol asam amino posisi 469 sebelum mutasi (kiri) Visualisasi Pymol asam amino posisi 469 setelah mutasi pada Protein ICAM1 (kanan)	41
Gambar 6. 1 Bimbingan Awal Penulisan Proposal Skripsi secara Daring dengan Pembimbing 1 dan Pembimbing 2.....	57
Gambar 6. 2 Bimbingan lanjutan persiapan seminar proposal secara offline dengan Pembimbing 1 dan Pembimbing 2	57
Gambar 6. 3 Dokumentasi Pelaksanaan Seminar Proposal Skripsi pada tanggal 11 September 2023	58
Gambar 6. 4 Dokumentasi Pelaksanaan Pengerjaan Skripsi di Laboratorium MBRC.....	58
Gambar 6. 5 Dokumentasi Pelaksanaan Bimbingan Skripsi Bersama dosen pembimbing dr. Venty Muliana Sari S., M.Si.,Med., CIQaR dan Dr. Arief Budi Witarto, B.Eng., M.Eng.....	59
Gambar 6. 6 Dokumentasi Pelaksanaan Seminar Hasil Skripsi Bersama Dosen Pembimbing I dan Dosen Pembimbing II	59
Gambar 6. 7 Dokumentasi Sidang Akhir Skripsi Bersama Dosen Pembimbing 1 dan Dosen Penguji dr. Lila Irawati Tjahjo Widuri., M.Kes., Sp. An-TI., KIC.....	60

DAFTAR SINGKATAN

WHO	<i>World Health Organization</i>
Kemendes RI	<i>Kementerian Kesehatan Republik Indonesia</i>
SNPs	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
IL-18	<i>Interleukin-18</i>
MCP1	<i>Monocytes Chemoattractant Protein-1</i>
TGF β 1	<i>Transforming growth factor β-1</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor α</i>
IL4 VNTR,	<i>Interleukin-4 Variable Number Tandem Repeats</i>
TLR4	<i>Toll-like Reseptor-4</i>
ICAM1	<i>Intracelullar adhesion molecule 1</i>
CD36	<i>Cluster of Differentiation 36</i>
PfEMP1	<i>Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1</i>
API	<i>Annual Paracite Incidence</i>
TSP	<i>Thrombospondin</i>
CR1	<i>Complement Reseptor 1</i>
HS-GAGs	<i>heparan sulfate-like glycosaminoglycans</i>
GCS	<i>Glasgow Coma Scale</i>
RDT	<i>Rapid Test Diagnostik</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
HBB	<i>Hemoglobin Beta</i>
NOS2A	<i>Nitric Oxide Synthase 2</i>
GWAS	<i>Genom-wide Association Study</i>
TLR4	<i>Toll-Like Reseptor</i>
DBS	<i>Dry Blood Spot</i>