Mutiara: Jurnal Penelitian dan Karya Ilmiah
Volume 4, Nomor 5, Oktober 2026
e-ISSN: 2988-3148; p-ISSN: 2988-313X, Hal. 96-107
DOI: https://doi.org/10.59059/mutiara.v4i5.3507
Tersedia: https://journal.staiypiqbaubau.ac.id/index.php/Mutiara

Identifikasi Variasi Genetik, Ekspresi Gen, dan Distribusi Frekuensi Alel *Dengue Hemorrhagic Fever* (DHF) Menggunakan Integrasi Basis Data Bioinformatika

Dwiki Fitri[1*], Safira Amanda[2], Wahyu Rahmatulloh[3], Iin Ristiyorini[4]
[1-2]Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Gombong, Indonesia
**Penulis Korespondensi: dwikifitri@unimugo.ac.id*

Abstract*. Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) is a severe manifestation of dengue virus infection characterized by plasma leakage, bleeding, and potentially life-threatening complications. The severity of DHF is influenced by complex interactions among viral factors, host immune responses, and individual genetic susceptibility. This study aimed to identify genetic variants associated with DHF and analyze gene expression patterns and allele frequency distributions using an integrated bioinformatics approach. Genomic data were obtained from the GWAS Catalog and analyzed using HaploReg v4.2, the GTEx Portal, and the Ensembl Genome Browser to identify candidate variants, gene expression patterns across human tissues, and allele frequency distributions across different populations. The analysis identified two genome-wide significant SNPs, namely rs3132468 and rs3765524, with rs3765524 prioritized as a candidate missense variant located in the PLCE1 gene. The rs3765524 variant was associated with PLCE1 expression in Cells - EBV-transformed lymphocytes, thyroid, and skin - not sun exposed (suprapubic) tissues, with the strongest association observed in Cells - EBV-transformed lymphocytes. The alternative T allele showed varying frequencies across African, American, East Asian, European, and South Asian populations, with the highest frequency observed in the African population. These findings suggest that PLCE1 rs3765524 may contribute to genetic susceptibility and DHF severity through differences in gene expression and population-specific allele distribution. Further experimental and clinical validation is required to confirm the biological role of this variant and its potential as a biomarker for DHF susceptibility or severity*.

Keywords*: Allele Frequency; Dengue Hemorrhagic Fever; Gene Expression; Genetic Susceptibility; PLCE1*.

Abstrak. *Dengu Hemorrhagic Fever* (DHF) merupakan manifestasi berat dari infeksio virus *dengue* yang ditandai oleh kebocoran plasma, perdarahan, serta komplikasi yang berpotensi mengancam jiwa. Tingkat keparahan DHF dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara faktor virus, respons imun inang, dan kerentanan genetik individu. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi varian genetik yang berkaitan dengan DHF serta menganalisis pola ekspresi gen dan distribusi frekuensi alel mengggunakan pendekatan bioinformatika terintegrasi. Data genomik diperoleh dari *GWAS Catalog* dan dianalisis menggunakan *HaploReg v4.2*, *GTEx Portal*, dan *Ensembl Genome Browser* untuk mengidentifikasi varian kandidat, pola ekspresi gen pada berbagai jaringan tubuh manusia, serta distribusi frekuensi alel di berbagai populasi. Analisis berhasil mengidentifikasi dua SNP yang signifikan secara *genome-wide*, yaitu rs3132468 dan rs3765524, dengan rs3765524 diprioritaskan sebagai varian kandidat *missense* yang terletak pada gen PLEC1. Varian rs3765524 berhubungan dengan ekspresi PLCE1 pada jaringan *Cells – EBV-transformed lymphocytes*, kelenjar tiroid, dan kulit yang tidak terpapar sinar matahari (*suprapubic*), dengan asosiasi terkuat ditemukan pada *Cells – EBV-transformed lymphocytes*. Alel alternatif T menunjukkan frekuensi yang bervariasi pada populasi Afrika, Amerika, Asia Timur, Eropa dan Asia Selatan, dengan frekuensi tertinggi teramati pada populasi Afrika. Temuan ini menunjukkan bahwa PLCE1 rs3765524 berpotensi berkontribusi terhadap kerentanan genetik dan tingkat keparahan DHF melalui perbedaan ekspresi gen serta distribusi alel spesifik populasi. Validasi eksperimental dan klinis lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi peran biologis varian ini beserta potensinya sebagai *biomarker* kerentanan atau tingkat keparahan DHF.

Kata kunci: Demam Berdarah; Ekspresi Gen; Frekuensi Alel; Kerentanan Genetik; PLCE1.

1. LATAR BELAKANG

Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) merupakan bentuk berat dari infeksi virus *dengue* yang disebabkan oleh tempat serotipe virus, yaitu DENV-1, DENV-2, DENV-3, dan DENV-4, serta menjadi salah satu penyakit arboviral yang masih memberikan beban kesehatan masyarakat secara global (Ruschel et al., 2026; Wang et al., 2020). Penularan virus *dengue* terjadi melalui gigitan nyamuk *Aedes aegypti* dan *aedes albopictus* yang banyak ditemukan di

Naskah Masuk: 04 Agustus 2026; Revisi: 02 September 2026; Diterima: 30 September 2026; Terbit: 07 Oktober 2026

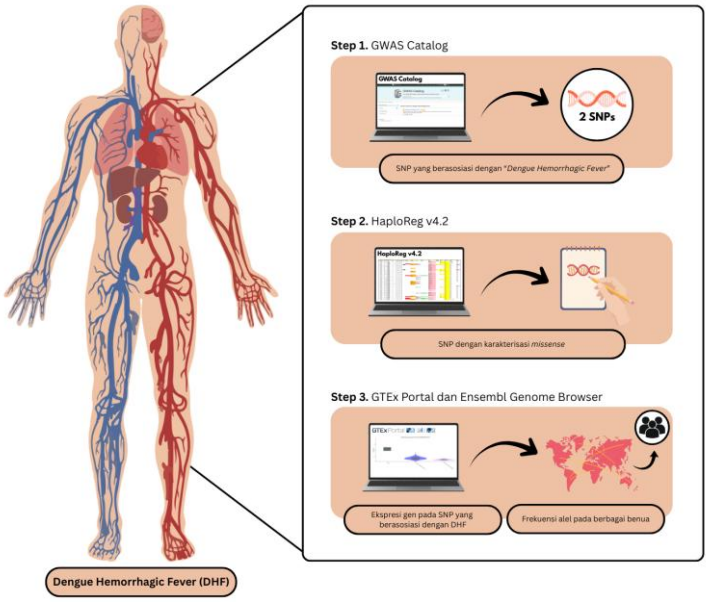
wilayah tropis dan subtropis sehingga penyebaran penyakit ini terus mengalami peningkatan seiring urbanisasi, perubahan iklim, dan mobilitas penduduk (Ruschel et al., 2026). Manifestasi klinis infeksi *dengue* sangat bervariasi, mulai dari infeksi tanpa gejala, demam *dengue*, hingga DHF yang dapat disertai kebocoran plasma, perdarahan, syok, dan disfungsi organ (Ruschel et al., 2026). Kebocoran plasma merupakan karakteristik patofisiologi utama yang membedakan DHF dari demam *dengue* dan berperan penting terhadap terjadinya syok hipovolemik pada kasus berat (Wang et al., 2020). Penanganan yang tepat memerlukan identifikasi dini terhaddap pasien yang berisiko mengalami perburukan sehingga pemahaman mengenai mekanisme penyakit menjadi aspek yang sangat penting dalam upaya menurunkan morbiditas dan mortalitas akibat DHF (Ruschel et al., 2026).

Perkembangan DHF dipengaruhi oleh interaksi kompleks antara faktor virus, respons imun inang, dan faktor genetik yang menentukan derajat keparahan penyakit. *Antibody-dependent enhancement* (ADE), disregulasi sitokin, perubahan profil lipi, serta virulensi virus merupakan mekanisme yang diketahui berkontribusi terhadap terjadinya kebocoran plasma dan manifestasi klinis berat pada DHF (Wang et al., 2020). Variasi respons klinis yang terjadi pada individu dengan infeksi virus *dengue* menunjukkan bahwa tidak seluruh pasien memiliki risiko yang sama untuk mengalami DHF maupun *dengue shock syndrome* (DSS) (Pare et al., 2020). Kerentanan tersebut mengindikasikan adanya faktor genetik inang yang berperan dalam memengaruhi respons imun terhadap infeksi virus *dengue* (Kanan et al., 2024; Wang et al., 2020). Identifikasi faktor genetik yang berasosiasi dengan DHF dihrapkan dapat meningkatkan pemahaman mengenai mekanisme molekuler yang mendasari perkembangan penyakit dan variasi luaran klinis pada setiap individu (Kanan et al., 2024).

DHF adalah salah satu masalah kesehatan masyarakat yang terus meningkat di berbagai negara tropis dan subtropis. *World Health Organization* (WHO) memperkirakan sektiar setengah populasi dunia berisiko terinfeksi virus *dengue* dengan estimasi 100-400 juta infeksi setiap tahunnya. Jumlah kasus DHF yang dilaporkan kepada WHO mencapai lebih dari 14,6 juta kasus disertai lebih dari 12.000 kematian pada tahun 2024, sehingga menjadi jumlah kasus tertinggi yang pernah tercatat secara global (World Health Organization, 2025). Indonesia termasuk negara dengan beban *dengue* yang tinggi, dengan hampir 150.000 kasus dan 884 kematian yang dilaporkan hingga pertengahan tahun 2024 (Kementerian Kesehatan RI, 2025). Besarnya beban penyakit tersebut menunjukkan bahwa DHF masih menjadi tantangan kesehatan masyarakat yang memerlukan upaya pencegahan, deteksi dini, dan penelitian berkelanjutan untuk memengaruhi perkembangan penyakit (Ruschel et al., 2026; World Health Organization, 2025).

Perkembangan teknologi genom telah mendorong berbagai penelitian untuk mengidentifikasi variasi genetik yang berhubungan dengan risiko DHF menggunakan pendekatan *genome-wide association study* (GWAS) maupun analisis kandidat gen (Gupta et al., 2018; Lan & Hirayama, 2011). Hasil meta analisis menunjukkan bahwa variasi gen pada *Toll-like receptor* (TLR) dan CD209 memiliki hubungan yang bermakna dengan DHF serta menunjukkan efek protektif terhadap perkembangan penyakit (Kanan et al., 2024). Hubungan antara variasi gen pada *tumor necrosis factor* (TNF) dan *human leukocyte antigen* (HLA) dengan DHF belum menunjukkan hasil yang konsisten pada berbagai penelitian (Gupta et al., 2018; Salazar Flórez et al., 2023). Penelitian GWAS multietnis juga menunjukkan bahwa faktor genetik memberikan kontribusi yang kuat terhadap risiko DHF maupun DSS melalui identifikasi ratusan *single nucleotide polymorphisms* (SNP) yang berasosiasi dengan penyakit pada berbagai populasi (Pare et al., 2020). Temuan tersebut menunjukkan bahwa faktor genetik merupakan salah satu determinan penting dalam menentukan kerentanan individu terhadap infeksi *dengue* berat (Lan & Hirayama, 2011; Pare et al., 2020).

Pendekatan bioinformatika memberikan peluang untuk mengintegrasikan berbagai basis data genomik dalam mengidentifikasi variasi genetik yang berasosiasi dengan DHF secara lebih komprehensif (Buniello et al., 2019). Pendekatan bioinformatika yang mengintegrasikan berbagai basis data genomik dapat digunakan untuk mengidentifikasi variasi genetik, menganalisis ekspresi gen, serta mengevaluasi frekuensi alel pada berbagai populasi sehingga dapat memberikan informasi mengenai keterkaitan variasi genetik dengan kerentanan terhadap suatu penyakit (Fitri et al., 2024). Integrasi data tersebut memungkinkan identifikasi SNP yang signifikan sekaligus mengevaluasi ekspresi gen dan distribusi frekuensi alel pada berbagai populasi sehingga informasi biologis yang diperoleh menjadi lebih lengkap (The GTEx Consortium, 2020). Analisis ekspresi gen dapat memberikan gambaran mengenai pengaruh variasi genetik terhadap regulasi gen yang berpotensi memengaruhi patogenesis DHF (Cookson et al., 2009; The GTEx Consortium, 2020). Informasi mengenai distribusi frekuensi alel antarpopulasi juga diperlukan untuk memahami variasi risiko genetik pada kelompok etnis yang berbeda (Auton et al., 2015). Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi variasi risiko genetik yang berasosiassi dengan DHF menggunakan pendekatan bioinformatika, serta menganalisis pola ekspresi gen dan distribusi frekuensi alel untuk memberikan pemahaman yang lebih mendalam mengenai kerentanan genetik terhadap DHF.



Gambar 1. Alur Kerja Bioinformatika untuk Mengidentifikasi Variasi Genetik yang Berasosiasi dengan DHF.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan pendekatan bioinformatika untuk mengidentifikasi variasi genetik yang berpotensi berasosiasi dengan DHF. Alur penelitian disajikan dalam Gambar 1. Data variasi genetik yang berkaitan dengan DHF diperoleh dari *GWAS Catalog* (*https://www.ebi.ac.uk/gwas/*) menggunakan kata kunci "*Dengue Hemorrhagic Fever*", yang diakses pada tanggal 20 Juli 2026. Penelusuran pada GWAS Catalog menghasilkan dua SNP yang nberasosiasi dengan DHF dan memenuhi kriteria signifikansi genom secara luas dengan nilai *p-value* $< 5 \times 10^{-8}$. Kedua SNP dianotasi menggunakan *HaploReg v4.2* (*https://pubs.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php*), yang diakses pada tanggal 20 Juli 2026, untuk mengidentifikasi gen yang berkaitan serta menentukan karakteristik variasi genetiknya. Hasil anotasi menunjukkan bahwa satu SNP merupakan variasi bertipe *missense* sehingga dipilih sebagai kandidat untuk analisis lanjutan. Gen kandidat tersebut kemudian dianalisis menggunakan data *expression quantitative trait loci* (eQTL) pada *GTEx Portal* (*https://www.gtexportal.org/home/*), yang diakses pada tanggal 20 Juli 2026, untuk mengevaluasi pola ekspresi gen pada berbagai jaringan tubuh manusia. SNP kandidat selanjutnya dikonfirmasi menggunakan *Ensembl Genome Browser* (*https://www.ensembl.org/index.html*), yang diakses pada tanggal 20 Juli 2026, sekaligus digunakan untuk menganalisis distribusi frekuensi alel pada populasi Afrika, Amerika, Asia Timur, Eropa, dan Asia Selatan.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini memanfaatkan basis data *GWAS Catalog* untuk mengidentifikasi SNP yang berasosiasi dengan DHF. Penelusuran pada *GWAS Catalog* mengidentifikasi dua SNP yang memenuhi kriteria signifikansi genom secara luas dengan nilai *p-value* < 5×10^{-8} (Tabel 1). Seluruh SNP yang memenuhi kriteria signifikasi dianalisis menggunakan *HaploReg v4.2* untuk mengidentifikasi gen terkait serta karakteristik variasi genetiknya. Pendekatan bioinformatika tersebut memiliki implikasi biologis terhadap DHF. Hasil anotasi menjadi dasar dalam penentuan gen kandidat untuk analisis lanjutan.

Data pada Tabel 2 menunjukkan bahwa analisis difokuskan pada satu varian genomik yang memenuhi kriteria sebagai SNP kandidat biologis pada DHF. Pendekatan bioinformatika integratif memprioritaskan varian rs3765524 yang berlokasi pada gen PLCE1 sebagai SNP kandidat dalam penelitian ini. Hasil anotasi menggunakan *HaploReg v4.2* menunjukkan bahwa rs3765524 merupakan variasi bertipe *missense* yang berpotensi menyebabkan perubahan asam amino pada protein. Perubahan asam amino akibat variasi *missense* dapat memengaruhi struktur maupun fungsi protein yang dihasilkan (Taqi et al., 2016). Studi GWAS pada populasi Vietnam pertama kali mengindentifikasi PLCE1 sebagai lokus kerentanan terhadap *dengue shock syndrome* (DSS), dengan rs3765524 menunjukkan asosiasi yang mencapai signifikansi genom secara luas (Khor et al., 2011).

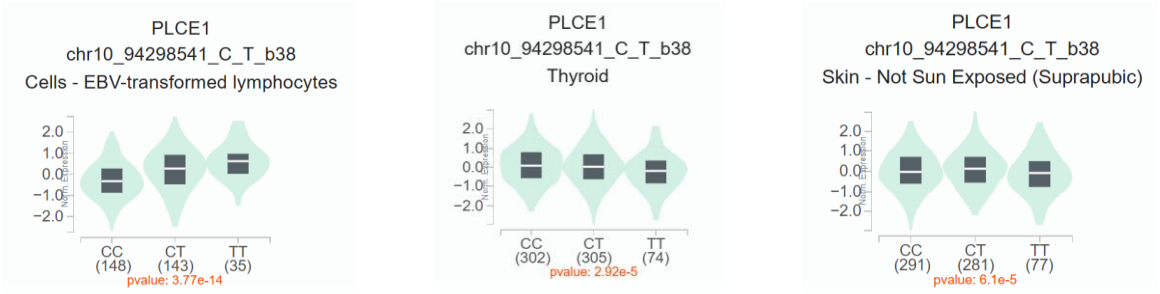
Penelitian pada populasi Indonesia dan Taiwan menunjukkan bahwa variasi PLCE1 berasosiasi dengan keparahan *dengue*, terutama DHF pada kasus infeksi sekunder di populasi Indonesia (Faridah et al., 2023). Analisis *in silico* menunjukkan bahwa variasi genetik pada PLCE1 dapat memengaruhi regulasi transkripsi, perubahan struktur protein, serta pola ikatan faktor transkripsi yang diduga berkontribusi terhadap patogenesis DSS (Taqi et al., 2016). Penelitian berskala multiancestri juga melaporkan bahwa predisposisi genetik berkontribusi terhadap peningkatan risiko DHF maupun DSS pada berbagai populasi, meskipun besarnya pengaruh setiap varian dapat berbeda sesuai dengan latar belakang genetik individu (Pare et al., 2020). Hasil tinjauan sistematis dan meta-analisis turut menegaskan bahwa variasi genetik merupakan salah satu determinan penting yang memengaruhi kerentanan seseorang terhadap DHF (Kanan et al., 2024). Keseluruhan temuan tersebut mendukung pemilihan PLCE1 sebagai gen kandidat untuk dianalisis lebih lanjut melalui evaluasi pola ekspresi gen dan distribusi frekuensi alel.

Tabel 1. Hasil Penelusuran *GWAS Catalog* Diperoleh 2 SNP dengan Signifikansi *P-Value* < 5 × 10^{-8}.

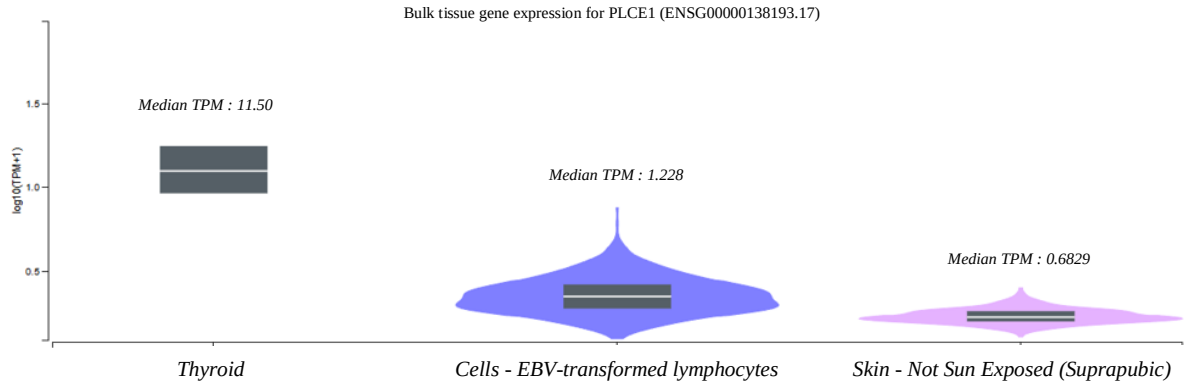
SNP	*p-value*
rs3132468	4×10^{-11}
rs3765524	3×10^{-10}

Tabel 2. SNP Tervalidasi *Missense* dalam Basis Data *HaploReg v4.2.*

SNP	Kode Gen	*p-value*
rs3765524	PLCE1	3×10^{-10}



Gambar 2. Pola Ekspresi Gen Berdasarkan Genotipe SNP PLCE1 (rs3765524) pada Alel Kerentanan DHF.



Gambar 3. Ekspresi Gen PLCE1 (rs3765524) pada Kerentanan DHF Berdasarkan *GTEx Portal.*

Tabel 3. Pola Ekspresi Gen Kandidat DHF pada berbagai Jaringan Manusia Berdasarkan *GTEx Portal.*

SNP	ID Kode Gen	Gen	*p-value*	NES	Jaringan	Aksi
rs3765524	ENSG00000138193.17	PLCE1	3.8×10^{-14}	0,44	*Cells - EBV-transformed lymphocytes*	CC>CT>TT
	ENSG00000138193.17	PLCE1	2.9×10^{-5}	-0,11	*Thyroid*	CC<CT>TT
	ENSG00000138193.17	PLCE1	6.1×10^{-5}	0,11	*Skin - Not Sun Exposed (Suprapubic)*	CC>CT>TT

Ekspresi Gen PLCE1 pada *EBV-Transformed Lymphocytes*

Data pada Tabel 3 menunjukkan bahwa varian rs3765524 berasosiasi dengan ekspresi gen PLCE1 pada jaringan *Cells - EBV-transformed lymphocytes* dengan nilai *p-value* sebesar $3{,}8 \times 10^{-14}$ dan *normalized effect size* (NES) sebesar 0,44. Gambar 2 memperlihatkan pola ekspresi gen berdasarkan genotipe rs3765524 dengan urutan CC>CT>TT, sedangkan Gambar 3 menunjukkan bahwa alel alternatif berasosiasi dengan peningkatan ekspresi gen PLCE1 pada jaringan tersebut. Jaringan *EBV-transformed lymphocytes* telah banyak digunakan sebagai model untuk mengevaluasi hubungan antara variasi genetik dan ekspresi gen, termasuk analisis ekspresi PLCE1 pada individu dengan kerentanan terhadap *dengue* berat (Dang et al., 2014). Protein *phospholipase C epsilon-1* (PLCε1) berperan dalam regulasi adhesi dan migrasi limfosit melalui jalur pensinyalan *stromal cell-derived factor-1α* (SDF-1α), sehingga mendukung proses rekrutmen sel imun menuju lokasi inflamasi (Strazza et al., 2017). Peningkatan ekspresi gen PLCE1 yang diamati pada jaringan *EBV-transformed lymphocytes* mengindikasikan bahwa variasi rs3765524 berpotensi memengaruhi respons imun seluler yang berkontribusi terhadap kernetanan maupun keparahan *dengue*, meskipun mekanisme molekuler yang mendasarinya masih memerlukan penelitian lebih lanjut (Dang et al., 2014; Khor et al., 2011).

Ekspresi Gen PLCE1 pada *Thyroid*

Data pada Tabel 3 menunjukkan bahwa varian rs3765524 berasosiasi dengan ekspresi gen PLCE1 pada jaringan *thyroid* dengan nilai *p-value* sebesar $2{,}9 \times 10^{-5}$ dan NES sebesar -0,11. Gambar 2 memperlihatkan pola ekspresi gen berdasarkan genotipe rs3765524 dengan urutan CC<CT>TT, sedangkan Gambar 3 menunjukkan adanya perbedaan tingkat ekspresi PLCE1 berdaarkan variasi genotipe pada jaringan tersebut. Gen PLCE1 diketahui diekspresikan pada berbagai jaringan manusia, termasuk jaringan endokrin seperti kelenjar tiroid, serta mengode enzim *phospholipase C epsilon-1* yang terlibat dalam transduksi sinyal intraseluler (You et al., 2010). Aktivasi PLCE1 berkaitan dengan pembentukan *second messenger inositol 1,4,5-trifosfat* dan *diasilgliserol* yang berperan dalam berbagai proses seluler, termasuk pertumbuhan, diferensiasi, dan regulasi ekspresi gen (Bunney & Katan, 2006). Perbedaan ekspresi gen pada jaringan endokrin, meskipun hubungan langsung antara perubahan ekspresi PLCE1 pada *thyroid* dan kerentanan terhadap DHF masih memerlukan validasi eksperimental lebih lanjut.

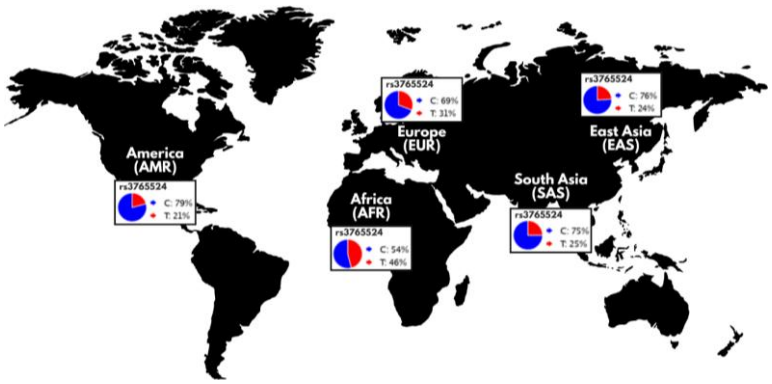
Ekspresi Gen PLCE1 pada *Skin - Not Sun Exposed (Suprapubic)*

Data pada Tabel 3 mneunjukkan bahwa varian rs3765524 berasosiasi dengan ekspresi gen PLCE1 pada jaringan *skin – not sun exposed (suprapubic)* dengan nilai *p-value* sebesar 6,1 × 10^{-5} dan NES sebesar 0,11. Gambar 2 memperlihatkan pola ekspresi gen berdasarkan genotipe rs3765524 dengan urutan CC>CT>TT, sedangkan Gambar 3 menunjukkan bahwa alel alternatif berasosiasi dengan peningkatan ekspresi gen PLCE1 pada jaringan tersebut. Gen PLCE1 diketahui diekspresikan pada berbagai jaringan manusia, termasuk jaringan kulit, serta mengode protein *phopolipase C epsilon-1* (PLCε1) yang berperan dalam transduksi sinyal intraseluler melalui regulasi proliferasi sel, diferensiasi, dan respons inflamasi (Ikuta et al., 2008; Takenaka et al., 2011). Manifestasi kulit merupakan salah satu gambaran klinis yang sering dijumpai pada infeksi *dengue*, seperti ruam dan perubahan permeabilitas vaskular akibat respons inflamasi yang dipicu oleh infeksi virus *dengue* (Wang et al., 2020). Peningkatan ekspresi gen PLCE1 pada jaringan kulit mengindikasikan bahwa variasi rs3765524 memengaruhi respons biologis jaringan terhadap proses inflamasi pada DHF, meskipun hubungan kausal antara ekspresi PLCE1 dan manifestasi kulit pada DHF masih memerlukan pembuktian lebih lanjut (Strazza et al., 2017; Takenaka et al., 2011).

Distribusi Frekuensi Alel SNP Kandidat DHF pada Berbagai Populasi

Tabel 4. Distribusi Frekuensi Alel SNP Kandidat DHF pada Populasi Benua.

SNP	Posisi (hg38)	Gen	*p-value*	Alel		Frekuensi Alel (N)				
				Ref	Alt*	AFR	AMR	EAS	EUR	SAS
rs3765524	Chr10 94298541	PLCE1	3×10^{-10}	C	T	0.456 (603)	0.210 (146)	0.238 (240)	0.309 (311)	0.247 (242)



Gambar 4. Distribusi Frekuensi Alel rs3765524 pada Populasi Afrika, Amerika, Eropa, Asia Timur, dan Asia Selatan.

Distribusi frekuensi alel rs3765524 pada berbagai populasi dianalisis menggunakan Ensembl Genome Browser dan disajikan pada Tabel 4 serta Gambar 4. Analisis dilakukan pada populasi Afrika (AFR), Amerika (AMR), Asia Timur (EAS), Eropa (EUR), dan Asia Selatan

(SAS) untuk menggambarkan variasi distribusi alel pada tingkat populasi. Tabel 4 menunjukkan bahwa alel alternatif (T) memiliki frekuensi tertinggi pada popualsi Afrika (0,456), diikuti populasi Eropa (0,309), Asia Selatan (0,247), Asia Timur (0,38), dan Amerika (0,210). Gambar 4 memperlihatkan persebaran geografis frekuensi alel rs3765524 pada masing-masing populasi sehingga memudahkan visualisasi variais distribusi alel antarwilayah. Perbedaan frekuensi alel tersebut menunjukkan bahwa distribusi rs3765524 tidak bersifat homogen pada seluruh populasi yang dianalisis.

Perbedaan frekuensi alel antar populasi merupakan fenomena yang umum dalam genetika populasi dan dipengaruhi oleh sejarah evolusi, migrasi, *genetic drift*, serta tekanan seleksi yang berbeda pada setiap kelompok populasi (Holsinger & Weir, 2009). Variasi frekuensi alel tersebut dapat memengaruhi besarnya kontribusi suatu varian genetik terhadap kerentanan penyakit pada populasi yang berbeda (Faridah et al., 2023). Penelitian GWAS pertama pada populasi Vietnam mengidentifikasi rs3765524 pada gen PLCE1 sebagai lokus kerentanan terhadap DSS dengan signifikansi genom secara luas (Khor et al., 2011). Penelitian pada populasi Indonesia dan Taiwan juga menunjukkan bahwa variasi pada gen PLCE1 berhubungan dengan keparahan infeksi *dengue*, terutama pada kasus DHF akibat infeksi sekunder (Faridah et al., 2023). Temuan tersebut menunjukkan bahwa evaluasi distribusi frekuensi alel rs3765524 pada berbagai populasi perlu dipertimbangkan dalam penelitian mengenai kerentanan genetik terhadap DHF, meskipun perbedaan frekuensi alel antarpopulasi tidak secara langsung menunjukkan perbedaan risiko penyakit.

4. KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan keseluruhan hasil penelitian, pendekatan bioinformatika berhasil mengidentifikasi varian rs3765524 pada gen PLCE1 sebagai SNP kadidat yang berasosisasi dengan DHF, setelah melalui penelusuran *GWAS Catalog* dan anotasi menggunakan *HaploReg v4.2*. Analisis *GTEx Portal* menunjukkan bahwa rs3765524 berasosiasi dengan ekspresi PLCE1 pada jaringan *Cells – EBV-transformed lymphocytes*, *thyroid*, dan *skin – not sun exposed (suprapubic*), dengan pola ekspresi yang berbeda pada setiap jaringan. Distribusi alel alternatif (T) rs3765524 juga menunjukkan variasi antarpopulasi, dengan frekuensi tertinggi pada populasi Afrika dan terendah pada populasi Amerika. Temuan tersebut menunjukkan bahwa PLCE1 rs3765524 berpotensi menjadi salah satu varian genetik yang berperan dalam kerentanan dan keparahan DHF, meskipun hubungan biologis dan kausalnya masih memerlukan validasi lebih lanjut. Penelitian lanjutan melalui validasi eksperimental dan klinis

diperlukan untuk mengonfirmasi peran PLCE1 rs3765524 serta potensinya sebagai *biomarker* prediktif terhadap kerentanan atau keparahan DHF.

DAFTAR REFERENSI

Auton, A., Abecasis, G. R., Altshuler, D. M., Durbin, R. M., Abecasis, G. R., Bentley, D. R., Chakravarti, A., Clark, A. G., Donnelly, P., Eichler, E. E., Flicek, P., Gabriel, S. B., Gibbs, R. A., Green, E. D., Hurles, M. E., Knoppers, B. M., Korbel, J. O., Lander, E. S., Lee, C., … National Eye Institute, N. I. H. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, *526*(7571), 68–74. https://doi.org/10.1038/nature15393

Buniello, A., Macarthur, J. A. L., Cerezo, M., Harris, L. W., Hayhurst, J., Malangone, C., McMahon, A., Morales, J., Mountjoy, E., Sollis, E., Suveges, D., Vrousgou, O., Whetzel, P. L., Amode, R., Guillen, J. A., Riat, H. S., Trevanion, S. J., Hall, P., Junkins, H., … Parkinson, H. (2019). The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic Acids Research*, *47*(D1), D1005–D1012. https://doi.org/10.1093/nar/gky1120

Bunney, T. D., & Katan, M. (2006). Phospholipase C epsilon: linking second messengers and small GTPases. *Trends in Cell Biology*, *16*(12), 640–648. https://doi.org/10.1016/j.tcb.2006.10.007

Cookson, W., Liang, L., Abecasis, G., Moffatt, M., & Lathrop, M. (2009). Mapping complex disease traits with global gene expression. *Nature Reviews Genetics*, *10*(3), 184–194. https://doi.org/10.1038/nrg2537

Dang, T. N., Naka, I., Sa-Ngasang, A., Anantapreecha, S., Chanama, S., Wichukchinda, N., Sawanpanyalert, P., Patarapotikul, J., Tsuchiya, N., & Ohashi, J. (2014). A replication study confirms the association of GWAS-identified SNPs at MICB and PLCE1 in Thai patients with dengue shock syndrome. *BMC Medical Genetics*, *15*(1). https://doi.org/10.1186/1471-2350-15-58

Faridah, I. N., Dania, H., Maliza, R., Chou, W. H., Wang, W. H., Chen, Y. H., Perwitasari, D. A., & Chang, W. C. (2023). Genetic Association Studies of MICB and PLCE1 with Severity of Dengue in Indonesian and Taiwanese Populations. *Diagnostics*, *13*(21). https://doi.org/10.3390/diagnostics13213365

Fitri, D., Irham, L. M., Sulistyani, N., Ma'ruf, M., Puspitaningrum, A. N., Adikusuma, W., Mazaya, M., & Chong, R. (2024). Integration of genomics database and bioinformatics to identify genome-wide variants for myasthenia gravis across multiple continents. *Brain Behavior and Immunity Integrative*, *5*, 100041. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbii.2023.100041

Gupta, Sudheer, Agarwal, Ankita, & Biswas, Debasis. (2018). Host Genetic Polymorphisms Influencing Susceptibility to Dengue. *DNA and Cell Biology*, *37*(10), 805–807. https://doi.org/10.1089/dna.2018.4372

Holsinger, K. E., & Weir, B. S. (2009). Genetics in geographically structured populations: defining, estimating and interpreting FST. *Nature Reviews Genetics*, *10*(9), 639–650. https://doi.org/10.1038/nrg2611

Ikuta, S., Edamatsu, H., Li, M., Hu, L., & Kataoka, T. (2008). Crucial role of phospholipase Cε in skin inflammation induced by tumor-promoting phorbol ester. *Cancer Research*, *68*(1), 64–72. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-3245

Kanan, M., Naffaa, M., Alanazi, A., Nasser, F., Alsaiari, A. A., Almehmadi, M., Assiry, A., Muzafar, H., Katam, H., Arar, A., Asdaq, S. M. B., Abida, Imran, M., & Dzinamarira, T. (2024). Genetic variants associated with dengue hemorrhagic fever. A systematic review and meta-analysis. In *Journal of Infection and Public Health* (Vol. 17, Number 4, pp. 579–587). Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/j.jiph.2024.02.001

Kementerian Kesehatan RI. (2025). Demam Berdarah Dengue. *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*.

Khor, C. C., Chau, T. N. B., Pang, J., Davila, S., Long, H. T., Ong, R. T. H., Dunstan, S. J., Wills, B., Farrar, J., Van Tram, T., Gan, T. T., Binh, N. T. N., Tri, L. T., Lien, L. B., Tuan, N. M., Tham, N. T. H., Lanh, M. N., Nguyet, N. M., Hieu, N. T., … Simmons, C. P. (2011). Genome-wide association study identifies susceptibility loci for dengue shock syndrome at MICB and PLCE1. *Nature Genetics*, *43*(11), 1139–1141. https://doi.org/10.1038/ng.960

Lan, N. T. P., & Hirayama, K. (2011). Host genetic susceptibility to severe dengue infection. In *Tropical Medicine and Health* (Vol. 39, Number 4 SUPPL., pp. 73–81). https://doi.org/10.2149/tmh.2011-S08

Pare, G., Neupane, B., Eskandarian, S., Harris, E., Halstead, S., Gresh, L., Kuan, G., Balmaseda, A., Villar, L., Rojas, E., Osorio, J. E., Anh, D. D., De Silva, A. D., Premawansa, S., Premawansa, G., Wijewickrama, A., Lorenzana, I., Parham, L., Rodriguez, C., … Loeb, M. (2020). Genetic risk for dengue hemorrhagic fever and dengue fever in multiple ancestries. *EBioMedicine*, *51*. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.11.045

Ruschel, M. A. P., Panda, P. K., & Farmer, A. (2026). Dengue Fever. *Treasure Island (FL): Statpearls Publishing*.

Salazar Flórez, J. E., Segura Cardona, Á. M., Restrepo Jaramillo, B. N., Naranjo, M. A., Giraldo Cardona, L. S., & Echeverri Rendón, Á. P. (2023). Immune system gene polymorphisms associated with severe dengue in Latin America: a systematic review. In *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* (Vol. 65). Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo. https://doi.org/10.1590/S1678-9946202365058

Strazza, M., Azoulay-Alfaguter, I., Peled, M., Smrcka, A. V., Skolnik, E. Y., Srivastava, S., & Mor, A. (2017). PLCε1 regulates SDF-1α-induced lymphocyte adhesion and migration to sites of inflammation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *114*(10), 2693–2698. https://doi.org/10.1073/pnas.1612900114

Takenaka, N., Edamatsu, H., Suzuki, N., Saito, H., Inoue, Y., Oka, M., Hu, L., & Kataoka, T. (2011). Overexpression of phospholipase Cε in keratinocytes upregulates cytokine expression and causes dermatitis with acanthosis and T-cell infiltration. *European Journal of Immunology*, *41*(1), 202–213. https://doi.org/https://doi.org/10.1002/eji.201040675

Taqi, M. M., Waseem, D., Ismatullah, H., Haider, S. A., & Faisal, M. (2016). In silico transcriptional regulation and functional analysis of dengue shock syndrome associated SNPs in PLCE1 and MICB genes. *Functional and Integrative Genomics*, *16*(3), 335–345. https://doi.org/10.1007/s10142-016-0489-9

The GTEx Consortium. (2020). The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*, *18*(6509), 1318–1330. https://doi.org/10.5281/zenodo.3727189

Wang, W. H., Urbina, A. N., Chang, M. R., Assavalapsakul, W., Lu, P. L., Chen, Y. H., & Wang, S. F. (2020). Dengue hemorrhagic fever – A systemic literature review of current perspectives on pathogenesis, prevention and control. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, *53*(6), 963–978. https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.007

World Health Organization. (2025). *Dengue Hemorrhagic Fever*. https://www.who.int/news-room/fact sheets/detail/hypertension

You, S. H., Liao, X., Weiss, R. E., & Lazar, M. A. (2010). The interaction between nuclear receptor corepressor and histone deacetylase 3 regulates both positive and negative thyroid hormone action in vivo. *Molecular Endocrinology*, *24*(7), 1359–1367. https://doi.org/10.1210/me.2009-0501