

TESIS

**VARIASI GENETIK *Plasmodium falciparum* MEROZOIT SURFACE
PROTEIN -1 (PFMSP-1), MEROZOIT SURFACE PROTEIN -2 (PFMSP-
2) DAN GLUTAMATE RICH PROTEIN (GLURP) PADA PENDERITA
MALARIA DI KABUPATEN MERAUKE
PROVINSI PAPUA**



**Thomas Tandi Manu
011814153002**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN DASAR
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

TESIS

**VARIASI GENETIK *Plasmodium falciparum* MEROZOIT SURFACE
PROTEIN -1 (PFMSP-1), MEROZOIT SURFACE PROTEIN -2 (PFMSP-
2) DAN GLUTAMATE RICH PROTEIN (GLURP) PADA PENDERITA
MALARIA DI KABUPATEN MERAUKE
PROVINSI PAPUA**

**Thomas Tandi Manu
011814153002**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN DASAR
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2020**

PRASYARAT GELAR

**VARIASI GENETIK *Plasmodium falciparum* MEROZOIT SURFACE
PROTEIN -1 (PfMSP-1), MEROZOIT SURFACE PROTEIN -2 (PfMSP-2)
DAN GLUTAMATE RICH PROTEIN (GLURP) PADA PENDERITA
MALARIA DI KABUPATEN MERAUKE
PROVINSI PAPUA**

TESIS

Untuk Memperoleh Gelar Magister Kesehatan
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Pada Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

**Thomas Tandi Manu
011814153002**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN DASAR
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2020

LEMBAR PENGESAHAN

TESIS INI TELAH DISAHKAN
PADA TANGGAL 21 Juli 2020

Oleh

Pembimbing Utama



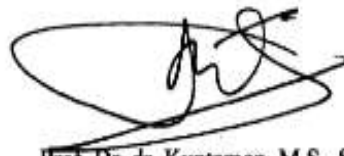
Dr. Puspa Wardhani, dr, Sp.PK(K)
NIP. 19750225 200604 2 001



Heny Arwati, Dra., M.Sc., Ph.D
NIP. 196402291991022001

Mengetahui

Kordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Prof. Dr. dr. Kuntaman, M.S., Sp.MK(K)
NIP. 1951070 1979031003

LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji
pada Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Pada tanggal 21 Juli 2020

Panitia Penguji:

Ketua : Prof. Dr. Aryati, dr., M.S., Sp.PK.(K)

Anggota : 1. Dr. Puspa Wardhani, dr, Sp.PK(K)

2. Heny Arwati, Dra.,M.Sc, Ph.D

3. Prof Indah S Tantular, dr., M.Kes., Ph.D.,Sp.Par.K.

4. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Tesis

PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Thomas Tandi Manu

NIM : 011814153002

Program Studi : Magister Ilmu Kedokteran Dasar

Judul Tesis : Variasi Genetik *Plasmodium falciparum* Merozoit Surface Protein-1 (PfMSP-1), Merozoit Surface Protein-2 (PfMSP-2) Dan Glutamate Rich Protein (Glurp) Pada Penderita Malaria Di Kabupaten Merauke Provinsi Papua.

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil karya peniruan atau penjiplakan (Plagiarism) dari karya orang lain, Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik.

Dalam tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan di dalam daftar pustaka. Demikian pernyataan ini dibuat tanpa ada paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 28 Juli 2020



Thomas Tandi Manu
011814153002

UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur Penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Esa yang telah melimpahkan kasih dan karunia-Nya sehingga Penulis memperoleh kesehatan dan kesempatan sehingga tesis dengan judul “**VARIASI GENETIK *Plasmodium falciparum* MEROZOIT SURFACE PROTEIN -1 (PfMSP-1), MEROZOIT SURFACE PROTEIN -2 (PfMSP-2) DAN GLUTAMATE RICH PROTEIN (GLURP) PADA PENDERITA MALARIA DI KABUPATEN MERAUKE PROVINSI PAPUA**” ini dapat diselesaikan.

Terimakasih sebesar-besarnya kepada Dr. Puspa Wardhani, dr.,Sp.PK.(K) selaku pembimbing I atas peran dan jasanya meluangkan waktu, memberikan saran, yang dengan sabar mengajar dan memberikan pemahaman dalam penyusunan tesis ini. Trimakasih sebesar-besarnya juga Penulis ucapkan kepada Heny Arwati, Dra.,M.Sc.,Ph.D selaku pembimbing II yang dengan sabar mengajari, menjelaskan dan memberikan bimbingan serta motivasi sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini.

Banyak pihak yang berperan dalam penyusunan tesis ini, oleh karena itu, Penulis menyampaikan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. Moh. Nasih, SE.,MT.,AK.,CMA, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan selama menjalani pendidikan di Universitas Airlangga.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas air langga, Prof. Dr. dr. soetojo, Sp.U(K), beserta jajarannya, atas kesempatan dan kemudahan yang diberikan dalam pelayanan akademik selama pendidikan.
3. Ketua Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Dasar, Prof. Dr. Kuntaman, dr.,M.S.,Sp.MK(K), yang telah banyak membantu, memotivasi dan

memberikan masukan baik selama selama perkuliahan maupun dalam penelitian tesis ini.

4. Prof. Dr. Aryati, dr., MS., Sp.PK(K) selaku penguji, atas masukan dan saran yang baik sekali dalam penelitian tesis ini.
5. Prof. Indah S Tantular, dr., M.Kes.,Ph.D.,Sp.Park. selaku penguji, atas masukan dan saran yang baik sekali dalam penelitian tesis ini.
6. Dr. Pudji Lestari, dr., M.Kes. selaku penguji, atas masukan dan saran yang baik sekali dalam penelitian tesis ini.
7. Seluruh Dosen dan Staf Pengajar Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Dasar Universitas Airlangga yang telah memberikann banyak sekali ilmu yang tidak ternilai manfaatnya kepada Penulis selama menuntut ilmu.
8. dr. Eva, dr. Oetama, dan dr. Milka yang telah banyak membantu dalam pengambilan sampel di lapangan sehingga penelitian tesis ini dapat berjalan sesuai dengan waktu yang diharapkan.
9. Seluruh Staf Laboratorim Parasitologi Klinik dan Biomedik Universitas Brawijaya atas bantuanya dalam penelitian tesis ini.
10. Kedua orang tua dan saura-saudara saya atas kasih sayang yang terus mengalir, Doa yang terus mengalir, ucapan semangat yang tiada henti serta bantuan moril yang tak ternilai harganya sehingga penelitian tesis ini selesai tepat waktu.
11. Teman-teman Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Dasar angkatan Tahun 2018 atas bantuan dan kerja samanya selama menjalani perkuliahan dan penelitian tesis ini.

Akhirnya, dengan segala kerendahan hati Penulis menyadari bahwa penulisan tesis ini masih banyak kekurangan, Penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi kesempurnaan tesis ini. Akhir kata, semoga tesis ini bermanfaat bagi kita semua.

Surabaya, 28 Juli 2020

Penulis

RINGKASAN

**VARIASI GENETIK *Plasmodium falciparum* MEROZOIT SURFACE
PROTEIN -1 (PfMSP-1), MEROZOIT SURFACE PROTEIN -2 (PfMSP-2)
DAN GLUTAMATE RICH PROTEIN (GLURP) PADA PENDERITA
MALARIA DI KABUPATEN MERAUKE
PROVINSI PAPUA**

Thomas Tandi Manu

Malaria merupakan penyakit yang disebabkan oleh parasit genus *Plasmodium* dengan nyamuk *Anopheles* betina sebagai serangga penularnya. Terdapat 5 spesies dari *Plasmodium* yaitu: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* dan *Plasmodium knowlesi*. Spesies *P. falciparum* merupakan salah satu spesies dari *Plasmodium* parasit malaria yang menimbulkan gejala berat pada penderita.

Upaya pengendalian malaria menghadapi berbagai rintangan, antara lain adalah penyebaran dan peningkatan jumlah parasit yang resistensi terhadap obat anti malaria dan vector yang resisten terhadap insektisida. Oleh karena itu kebutuhan akan vaksin menjadi semakin mendesak. Antigen pada fase eritrositer antara lain adalah *Merozoit Surface Protein -1* (*mSP-1*), *Merozoit Surface Protein -2* (*mSP-2*) dan *Glutamate Rich Protein* (*Glurp*) merupakan kandidat utama pengembangan vaksin karena merupakan target utama dari respon imun.

Variasi genetik merupakan salah satu hambatan utama dalam pengembangan vaksin karena dapat menyebabkan parasite menghindari respon imun yang diinduksi dari infeksi sebelumnya. Variasi genetik *P. falciparum* dianggap sebagai salah satu alasan utama imunitas terhadap malaria hanya berkembang sebagian dan hanya setelah paparan berulang-ulang. Variasi genetik dilator belakang oleh alel yang dimiliki oleh lokus gen *mSP-1*, *mSP-2* dan *glurp*. Penelitian tentang variasi genetik berdasarkan ketiga lokus gen tersebut bertujuan untuk mengetahui populasi genetik *P. falciparum* di Kabupaten Merauke, Provinsi Papua, Indonesia.

Sebanyak 51 sampel berupa *dried blood spot* (DBS) terinfeksi *P. falciparum* diambil dari pasien yang berkunjung ke RSUD Merauke Papua selama bulan Mei 2019 – Juli 2019. Setelah itu dilakukan isolasi DNA dan diamplifikasi dengan nested PCR menggunakan primer spesifik. Hasil penelitian didapatkan 39 varian alel gen *mSP-1*, 36 alel gen *mSP-2* dan 18 alel gen *glurp*. Sebanyak 98,04% dari isolate *P. falciparum* merupakan infeksi multigenotype, rata-rata MOI adalah 2,65. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat variasi genetik yang tinggi dan telah terjadi penularan malaria yang tinggi pada lokasi penelitian tersebut.

Lokus gen *mSP-1*, *mSP-2* dan *glurp* telah banyak digunakan sebagai penanda untuk menyelidiki keragaman genetik, banyaknya infeksi, tingkat penularan malaria, kekebalan terhadap malaria, serta alat diskriminatif untuk membedakan infeksi baru atau infeksi berulang dari populasi parasit di suatu daerah penelitian.

Adanya gambaran variasi genetik *P. falciparum* pada penderita malaria di kabupaten merauke sangat berguna sebagai data dasar dalam upaya untuk pencegahan malaria di Daerah tersebut.

SUMMARY

VARIASI GENETIK *Plasmodium falciparum* MEROZOIT SURFACE PROTEIN -1 (PfMSP-1), MEROZOIT SURFACE PROTEIN -2 (PfMSP-2) DAN GLUTAMATE RICH PROTEIN (GLURP) PADA PENDERITA MALARIA DI KABUPATEN MERAUKE PROVINSI PAPUA

Thomas Tandi Manu

Malaria is a disease caused by a parasite, *Plasmodium*, with female *Anopheles* mosquito as the transmission agent. There are 5 species of *Plasmodium* i.e. *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale*, and *P. knowlesi*. *P. falciparum* is one of the *Plasmodium* Malaria parasite species which caused severe symptoms on patients.

Efforts in controlling malaria face various obstacles, i.e. the spread and the increase of parasites resistance towards antimalarial drugs and the vectors' resistance towards insecticides. Therefore, the need of vaccines becomes more urgent. Antigens on the erythrocytic phase include *Merozoit Surface Protein -1* (msp-1), *Merozoit Surface Protein -2* (msp-2), and *Glutamate Rich Protein* (Glurp) those are the main candidates for vaccine development because it is the main target of the immune response.

Genetic variation is one of the main obstacles in vaccine development because it could cause parasites to eschew from the immune response induced by the previous vaccination. The genetic variation of *P. falciparum* is considered as one of the main reasons why immunity towards Malaria develops only partially and only formed after repeated exposure. The genetic variation springs from alleles that belong to msp-1, msp-2, and glurp genes loci. Research on genetic variation based on the three gene loci aims to determine the genetic population of *P. falciparum* in Merauke District, Papua Province, Indonesia.

A total of 51 samples of dried blood spool (DBS) infected with *P. falciparum* were from patients who visited the Merauke Papua Regional Hospital during May 2019 - July 2019. The isolated DNA were then amplified for nested Polymerase Chain Reaction (PCR) prior to genotyping. Thirty nine of msp-1, 26 of msp-2, and 18 of glurp variants of gene alleles were obtained. *P. falciparum* isolates, 98.04% were multigenotype infection, mean of multiplicity of infection (MOI) was 2.65. The results indicated a high genetic variation and high malaria transmission at the study site

The msp-1, msp-2 and glurp have been extensively used as markers to investigate the genetic diversity, multiplicity of infection, the level of malaria transmission, immunity against malaria, as well as a discriminatory tool to distinguish new from recrudescence infections of field parasite population. Furthermore, these three genes loci are the potential targets of malaria vaccines on the blood phase. The presence of *P. falciparum* genetic variation on Malaria patients in Merauke District is very useful as the baseline in an effort to prevent Malaria infection in the area.