

- MALARIA, FALCIPARUM  
IR-PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
- PREGNANCY

KK  
KKA  
TKD 06/11  
Fit  
P

## TESIS

**POLIMORFISME GEN *PLAMODIUM FALCIPARUM* DHFR DAN DHPS  
PADA IBU HAMIL YANG MENDERITA MALARIA FALCIPARUM DI  
KABUPATEN BANJAR, PROVINSI KALIMANTAN SELATAN**



**FITRIAH  
090810309 M**

**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU KEDOKTERAN DASAR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2010**

**POLIMORFISME GEN *PLAMODIUM FALCIPARUM* DHFR DAN DHPS  
PADA IBU HAMIL YANG MENDERITA MALARIA *FALCIPARUM* DI  
KABUPATEN BANJAR, PROVINSI KALIMANTAN SELATAN**

**TESIS**

**Untuk Memperoleh Gelar Magister  
dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Dasar  
pada Program Studi Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga**

**Oleh :**

**FITRIAH  
090810309 M**


**PROGRAM STUDI MAGISTER ILMU KEDOKTERAN DASAR  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA  
SURABAYA  
2010**

**Lembar Pengesahan**

**TESIS INI TELAH DISETUJUI  
PADA TANGGAL 3 SEPTEMBER 2010**

Oleh

**Pembimbing Ketua**



Prof. Dr Yoes Prijatna Dachlan, dr., MSc., SpParK  
NIP 130 359 278

Pembimbing



Sukmawati Basuki, dr., MSc  
NIP 132 147 150

**Mengetahui**

**Ketua Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Dasar  
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya**



Prof. Retno Handajani, dr., MS., Ph.D  
NIP: 130 541 984

Telah diuji pada  
Tanggal 3 September 2010

### **PANITIA PENGUJI TESIS**

**Ketua** : Prof. Soeharto, dr., MSc.,DTM&H.,SpPD-KPTI

**Anggota** : 1. Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr., MSc .  
2. Sukmawati Basuki, dr., MSc  
3. Prof. Dr.Sri Hidajati, dr., DTM.,MS.,SpParK  
4. Budiono, dr., M.Kes  
5. Budi Rahaju, dr., MPH

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji Syukur kehadirat Allah.SWT yang telah melimpahkan Rahmat, dan KaruniaNya sehingga dapat terselesaikannya pendidikan Magister pada Program Studi Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Dalam kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang tak terhingga dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

Prof.Dr.dr.Yoes Prijatna Dachlan.MSc.Sp.ParK, sebagai pembimbing ketua yang telah banyak memberikan bimbingan dan kemudahan berkonsultasi ditengah kesibukan beliau untuk penyelesaian tesis ini,

Dr.Sukmawati Basuki.MSc, sebagai pembimbing yang telah banyak memberikan bimbingan, waktu dan tenaga dengan penuh kesabaran, perhatian serta pengertian selama penelitian dan penulisan tesis ini,

Tim Penguji Tesis: Prof. Soeharto, dr., MSc.,DTM&H.,SpPD-KPTI, Prof. Dr.Sri Hidajati, dr., DTM.,MS.,SpParK, dr. Budiono., MKes dan dr. Budi Rahaju, MPH, yang telah memberikan masukan dan saran dalam penulisan dan penyempurnaan tesis ini,

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan kepada :

Prof. Dr. Fasichul Lisan, Apt, selaku Rektor Universitas Airlangga, Prof. Dr. dr. Muhamad Amin, Sp.P(K), selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga beserta jajaran pimpinan dan staf Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Retno Handajani, dr., MS., Ph.D selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Dasar Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Prof. Dr. dr. Harjanto. JM.AIF, selaku ketua TKPSM Universitas Airlangga, dr. Machfudz, MS, selaku Ketua Minat Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga beserta staf dan seluruh dosen yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas bagi saya dalam menjalani Program Magister di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Kepala *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga Surabaya Dr. Nasronudin, dr., Sp.PD-KPTI, atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan program studi magister di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Kepala Dinas Kesehatan Kabupaten Banjar yang telah memberikan kesempatan untuk dapat melakukan penelitian. Kepala Puskesmas Sungai Pinang, Siti Patonah, SKM beserta staf dan Kepala Puskesmas Aranio, Sugeng Riyanto, SKM., MKes atas bantuan selama penelitian dan penulisan tesis ini

Ketua kelompok studi Malaria *Institute of Tropical Disease* Universitas Airlangga Surabaya dr. Bariah Ideham, MS., SpParK atas izin, bantuan serta segala fasilitas kepada saya selama penelitian dan penulisan tesis ini

Seluruh dosen MKDU dan minat Parasitologi Ilmu Kedokteran Dasar program studi magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya atas ilmu dan bimbingan yang diberikan kepada saya selama proses pendidikan.

Kepada keluarga tercinta, kedua orang tua dan kakak-kakak saya, Suami M. Arif Batutah, ST., MT dan anak-anak saya M. Mafatih Al-Jinan, Fatimah Aulia Az-Zahra, terimakasih atas segala doa, dorongan semangat serta pengertian yang sangat besar selama saya mengikuti pendidikan program studi magister di Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya

Mereka yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu, atas bantuan, dukungan dan kerjasama yang telah diberikan selama penelitian dan penulisan tesis ini.

Akhir kata, semoga Allah SWT memberikan balasan pahala atas segala amal yang telah diberikan dan semoga tesis ini bermanfaat sehingga dapat membantu memecahkan masalah yang ada bagi umat manusia.

Surabaya, September 2010  
Hormat kami,

Penulis

## RINGKASAN

**POLIMORFISME GEN *PLASMODIUM FALCIPARUM* DHFR DAN DHPS PADA IBU HAMIL YANG MENDERITA MALARIA *FALCIPARUM* DI KABUPATEN BANJAR, PROPINSI KALIMANTAN SELATAN**

Malaria adalah penyakit yang disebabkan oleh protozoa dari genus *Plasmodium* dan masih merupakan masalah kesehatan di dunia, terutama di daerah endemis malaria, karena angka kesakitan dan kematiannya masih tinggi. Setiap tahun diperkirakan 350-500 juta orang terkena malaria dan menyebabkan kematian 1 sampai 3 juta orang yang disebabkan oleh *Plasmodium falciparum*.

Ibu hamil di wilayah endemis malaria sangat rentan terhadap infeksi malaria, khususnya oleh *P.falciparum*. Infeksi malaria dapat menyebabkan terjadinya kelahiran prematur, bayi dengan berat badan lahir rendah (BBLR), dan terjadinya anemia berat pada ibu hamil sehingga dapat menyebabkan kematian. Mengingat dampak malaria pada kehamilan, pengendalian malaria pada kehamilan harus dilakukan dengan tepat dan efektif. WHO telah merekomendasikan penggunaan Sulfadoksin-Pirimetamin (SP) sebagai *Intermittent Preventive Treatment for pregnant (IPTp)* untuk pengendalian malaria pada kehamilan dan kebijakan ini sudah dilaksanakan di Afrika. SP sudah terbukti aman untuk pengobatan malaria pada kehamilan trimester kedua dan ketiga, disamping harga obat terjangkau, ketersediannya luas, mudah diberikan dalam dosis tunggal dan efektif dalam mengurangi risiko BBLR dan malaria plasenta.

Namun, perkembangan resistensi terhadap SP meningkat disebabkan kemampuan parasit untuk melakukan mutasi gen sebagai respon terhadap tekanan obat, yaitu terjadinya mutasi titik pada gen yang menjadi target obat. Monitoring marker molekuler terjadinya resistensi terhadap obat SP sangat berharga, sebagai suatu dasar penting dalam menentukan kebijakan obat untuk pencegahan dan pengobatan malaria pada kehamilan. Mutasi gen PfdHFR dan PfdHPS mempunyai hubungan dengan resistensi *P.falciparum* terhadap SP. Mutasi gen PfdHFR dan PfdHPS belum teranalisa pada *P. falciparum* yang menginfeksi ibu hamil yang tinggal di daerah endemis malaria di Indonesia.

Penelitian ini secara umum bertujuan untuk eksplorasi variasi mutasi genetik pada gen PfdHFR dan PfdHPS pada ibu hamil yang terinfeksi oleh *P.falciparum* di Kabupaten Banjar, Propinsi Kalimantan Selatan. Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional* di Kecamatan Paremasan dan Sei Pinang, dan sebanyak 127 sampel ibu hamil diambil sebagai responden secara acak dengan *informed consent*. Analisa mutasi gen PfdHFR dan PfdHPS dengan menggunakan metode *nested PCR-RFLP*.

Dari hasil penelitian didapatkan bahwa 6 dari 7 sampel ibu hamil yang positif *P. falciparum* mengalami mutasi *triple* yaitu *double* PfdHFR (N108 dan I51) dan mutasi tunggal gen PfdHPS G437. Satu sampel mengalami mutasi *quardruple* yaitu *double* PfdHFR (S108N dan N51I) dan *double* PfdHPS (G437 dan E540).

Walaupun jumlah sampel yang minimal, penelitian ini menunjukkan adanya variasi mutasi dan mutasi *multiple* gen PfdHFR dan PfdHPS pada *P.falciparum*

yang menginfeksi ibu hamil di kabupaten Banjar, Propinsi Kalimantan Selatan, maka dimungkinkan adanya 1) resistensi *P. falciparum* terhadap SP di wilayah tersebut, 2) mobilisasi penduduk yang tinggi, khususnya di Kecamatan Peramasan. Penelitian dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam penentuan kebijakan pengendalian malaria pada ibu hamil, khususnya pelaksanaan IPTp di Kabupaten Banjar, Kalimantan Selatan. Terkait dengan mobilisasi penduduk yang cukup tinggi dan pencegahan terhadap penyebaran resistensi SP, maka sebaiknya dilakukan diagnosis malaria secara cepat dan dini disertai pengobatan yang adekuat pada penduduk saat kembali ke daerah asal. Penelitian selanjutnya diperlukan untuk lebih memperjelas pola mutasi titik yang sangat berhubungan dengan resistensi SP misalnya studi efikasi SP secara *in vivo* dikombinasi dengan analisis marker molekuler resistensi terhadap SP.



## SUMMARY

**POLYMORPHISM GENE *PLASMODIUM FALCIPARUM* DHFR AND DHPS AMONG PREGNANT WOMEN WITH FALCIPARUM MALARIA IN DISTRICT BANJAR, SOUTH KALIMANTAN PROVINCE**

Malaria is a disease caused by protozoa of the genus *Plasmodium* and remains as a public health problem in the world, especially in malaria endemic area, causing high morbidity and death. Each year the estimated 350-500 million people affected by malaria and causes of death 1 to 3 million people that is caused by *Plasmodium falciparum*.

Pregnant women in malaria endemic areas are highly vulnerable to malaria infection, particularly infected by *P. falciparum* that can cause premature, low birth weight (LBW), and severe anemia in pregnant women and death. Regarding the impact of malaria in pregnancy, malaria control in pregnancy must be done properly and effectively. WHO has recommended the use of sulfadoxine-pyrimethamine (SP) for Intermittent Preventive Treatment (IPTp) for malaria control in pregnancy and this policy has been implemented in Africa. SP has been proven safe for the treatment of malaria in the second and third trimester of pregnancy, in addition to an affordable price, wide availability, a single dose treatment and effective in reducing the risk of LBW and placental malaria.

However, the resistance to SP has been rose and spread far due to the parasite ability to perform gene mutation as a response to drug pressure, namely the occurrence of point mutations in gene that are targeted by the drug. Monitoring molecular markers of SP resistance is very valuable, as an important basis to determine drug policy for the prevention and treatment of malaria in pregnancy. The mutations of genes PfDHFR and PfDHPS are associated in resistance *P. falciparum* to SP treatment. The mutations of these genes have not yet been examined in pregnant women infected with *P. falciparum* at malaria endemic areas in Indonesia.

This study aims to explore the variation of genetic mutations in the gene PfDHPS and PfDHFR in pregnant women infected with *P. falciparum* at Banjar District, South Kalimantan Province. The *cross-sectional* study was conducted at Paremasan and Sei Pinang subdistricts, and 127 pregnant women were recruited randomly with informed consent. Analysis of gene mutations PfDHPS and PfDHFR was examined using *nested* PCR-RFLP method.

This study resulted six of seven samples of pregnant women infected with *P. falciparum* having the *triple* mutations consisting of *double-gene* mutations PfDHFR in 108 and 51 codons (N108 and I51) and *single-gene* mutation PfDHPS in 437 condon (G437). One sample had *quadruple mutation* consisting of *double-gene* mutations PfDHFR in 108 and 51 codons (N108 and I51) and *double-gene* mutations PfDHPS in 437 and 540 condons (G437 and E540). The sample with *quadruple mutation* was from Paremasan subdistrict.

Although there was limited number of samples, this study showed a variation of genetic mutations and an existence of *multiple* mutations gene PfDHFR and PfDHPS in *P. falciparum* at Banjar district, South Kalimantan Province. It suggested that 1) resistance of *P. falciparum* to SP might occur at this area, 2) there might be a high people mobilization, particularly at Paremasan subdistrict.

Thus, this study can be used as a recommendation for determining malaria control policy for malaria in pregnancy relating in the implementation of IPTp, particularly in Banjar district, South Kalimantan Province. Regarding the high people mobilization and the prevention on spreading SP resistance, early malaria diagnosis and prompt treatment should be conducted to people before entrance to their origin area, whereas people come from. Further research is needed due to more clarify the point of mutation which is related closely with SP resistance such as in vivo study for efficacy of SP combined with analysis of molecular marker of SP resistance.