

## DAFTAR ISI

## Halaman

Sampul Luar	
Sampul Dalam	
Prasyarat Gelar	
Lembar Pengesahan.....	i
Penetapan Panitia Penguji.....	ii
Ucapan Terima Kasih .....	iii
Ringkasan .....	v
Summary .....	vii
Abstract .....	ix
DAFTAR ISI .....	x
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR .....	xv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xvii
DAFTAR SINGKATAN.....	xviii

## BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	7
1.3 Tujuan Penelitian .....	7
1.3.1 Tujuan Umum .....	7
1.3.2 Tujuan Khusus.....	7
1.4 Manfaat Penelitian .....	8
1.4.1 Manfaat keilmuan .....	8
1.4.2 Manfaat terapan .....	8

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Malaria .....	9
2.1.1 Parasit Penyebab Malaria .....	9
2.1.2 Siklus Hidup <i>Plasmodium</i> .....	10
2.1.3 <i>Plasmodium falciparum</i> .....	12
2.1.3.1 Distribusi Geografik .....	12
2.1.3.2 Morfologi .....	13
2.1.4 Biologi Molekuler <i>Plasmodium</i> .....	14
2.1.5 Patogenesis.....	14
2.1.6 Gejala Klinis .....	16
2.1.6.1 Malaria tanpa komplikasi .....	16
2.1.6.2 Malaria Berat.....	16
2.1.5 Diagnosis Malaria .....	18
2.1.5.1 Diagnosis Klinis.....	18

2.1.5.2	Diagnosis Laboratorium.....	19
2.2	Malaria pada Kehamilan .....	23
2.2.1	Respon imun terhadap infeksi malaria selama kehamilan .....	25
2.2.2	Pengaruh Malaria pada Ibu dan Janin .....	28
2.2.2.1	Pengaruh Malaria pada Ibu.....	28
2.2.2.2	Pengaruh Malaria pada Janin .....	30
2.2.3	Pengendalian Malaria pada Kehamilan.....	31
2.3	Mutasi .....	34
2.3.1	Definisi .....	34
2.3.2	Macam-macam Mutasi .....	34
2.4	Sulfadoksin-Pirimetamin (SP) .....	36
2.5	Resistensi Parasit Malaria terhadap Obat antimalaria .....	36
2.5.1	Definisi .....	36
2.5.2	Deteksi Resistensi .....	37
2.5.3	Resistensi Parasit Malaria terhadap SP.....	39
2.5.3.1	Epidemiologi .....	39
2.5.3.2	Jalur Biosintesis Folat pada <i>Plasmodium</i> .....	40
2.5.3.3	Mekanisme terjadinya resistensi parasit malaria terhadap SP .....	42
2.6	Gen yang mengkode enzim yang menjadi target obat SP .....	45
2.6.1	Gen <i>Pfdhfr</i> .....	45
2.6.2	Gen <i>Pfdhps</i> .....	46

### BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL PENELITIAN

3.1	Bagan Kerangka Konsep Penelitian.....	47
-----	---------------------------------------	----

### BAB 4 MATERI DAN METODE PENELITIAN

4.1	Rancangan Penelitian .....	49
4.2	Populasi dan Sampel Penelitian .....	49
4.2.1	Populasi Penelitian.....	49
4.2.2	Sampel Penelitian .....	49
4.2.3	Besar Sampel .....	49
4.2.4	Kriteria penerimaan sampel .....	49
4.3	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Variabel .....	50
4.3.1	Variabel Penelitian .....	50
4.3.2	Definisi Operasional Variabel .....	50
4.4	Bahan Penelitian .....	51
4.4.1	Bahan untuk pengambilan sampel, pembuatan hapusan darah dan pewarnaan Giemsa .....	51
4.4.2	Bahan untuk ekstraksi DNA dengan Qiagen DNA <i>Blood</i> Kit .....	52
4.4.3	Bahan untuk identifikasi spesies <i>Plasmodium</i> dengan teknik <i>nested</i> PCR .....	52
4.4.4	Bahan untuk deteksi mutasi genetik gen <i>Pfdhfr</i> dan <i>Pfdhps</i> dengan teknik <i>nested</i> PCR-RFLP .....	52

4.5 Instrumen Penelitian.....	54
4.5.1 Instrumen untuk pengambilan sampel, pembuatan hapusan darah dan pewarnaan Giemsa .....	54
4.5.2 Instrumen untuk ekstraksi DNA dengan Qiagen DNA <i>Blood Kit</i> .....	54
4.5.3 Instrumen identifikasi spesies <i>Plasmodium</i> dengan teknik <i>nested</i> PCR dan deteksi mutasi genetik gen <i>Pfdhfr</i> dan <i>Pfdhps</i> dengan teknik <i>nested</i> PCR-RFLP .....	54
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	55
4.7 Prosedur dan Pengumpulan Data .....	55
4.7.1 Prosedur pengambilan sampel, pembuatan hapusan darah dan pewarnaan Giemsa .....	56
4.7.2 Prosedur ekstraksi DNA dengan Qiagen DNA <i>Blood Kit</i> .....	57
4.7.3 Prosedur identifikasi spesies <i>Plasmodium</i> dengan teknik <i>nested</i> PCR .....	58
4.7.4 Prosedur deteksi mutasi genetik gen <i>Pfdhfr</i> dan <i>Pfdhps</i> dengan teknik <i>nested</i> PCR-RFLP.....	59
4.8 Analisis Data .....	61
4.9 Kerangka Operasional .....	62

## BAB 5 ANALISIS HASIL PENELITIAN

5.1 Gambaran umum lokasi penelitian .....	63
5.1.1 Kecamatan Sungai Pinang .....	64
5.1.2 Kecamatan Peramasan .....	65
5.2 Prevalensi Malaria pada Ibu hamil di wilayah puskesmas Sungai Pinang dan Peramasan .....	66
5.3 Pemeriksaan parasit malaria dengan cara mikroskopis dan <i>nested</i> PCR .....	67
5.4 Analisa gen PfdHFR dan PfdHPS.....	69
5.4.1 Identifikasi mutasi gen PfdHFR dengan metode <i>nested</i> PCR-RFLP .....	69
5.4.2 Identifikasi mutasi gen PfdHPS dengan metode <i>nested</i> PCR-RFLP .....	71

## BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Perbedaan Prevalensi malaria pada ibu hamil di wilayah puskesmas Sungai Pinang dan Peramasan .....	74
6.2 Perbedaan hasil pemeriksaan parasit malaria dengan cara mikroskopis dan <i>nested</i> PCR .....	76
6.3 Mutasi gen PfdHFR pada ibu hamil di wilayah puskesmas Sungai Pinang dan Peramasan .....	78
6.4 Mutasi gen PfdHPS pada ibu hamil di wilayah puskesmas Sungai Pinang dan Peramasan .....	82
6.5 Mutasi <i>Multiple</i> gen PfdHFR dan PfdHPS pada ibu hamil	

di wilayah puskesmas Sungai Pinang dan Peramasan .....	84
<b>BAB 7 PENUTUP</b>	
7.1 Kesimpulan .....	87
7.2 Saran .....	87
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>89</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>97</b>

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 4.1 <i>Primer</i> , kondisi reaksi amplifikasi, enzim restriksi dan DNA kontrol untuk deteksi mutasi genetik gen <i>Pfdhfr</i> dan <i>Pfdhps</i> dengan teknik <i>nested</i> PCR-RFLP .....	60
Tabel 5.1 Karakteristik Ibu hamil di wilayah puskesmas Sungai Pinang .....	64
Tabel 5.2 Karakteristik Ibu hamil di wilayah puskesmas Peramasan .....	65
Tabel 5.3 Prevalensi malaria pada ibu hamil berdasar hasil pemeriksaan mikroskopis dan <i>nested</i> PCR di wilayah puskesmas Sungai Pinang dan Peramasan .....	66
Tabel 5.4 Paritas dan malaria pada ibu hamil .....	67
Tabel 5.5 Parasit malaria yang menginfeksi ibu hamil berdasarkan pemeriksaan mikroskopis dan <i>nested</i> PCR di wilayah puskesmas Sungai Pinang dan Peramasan .....	67
Tabel 5.6 Mutasi gen PfdHFR dengan metode <i>nested</i> PCR-RFLP pada <i>P.falciparum</i> yang menginfeksi ibu hamil di wilayah puskesmas Sungai Pinang dan Peramasan .....	70
Tabel 5.7 Mutasi gen PfdHPS dengan metode <i>nested</i> PCR-RFLP pada <i>P.falciparum</i> yang menginfeksi ibu hamil di wilayah puskesmas Sungai Pinang dan Peramasan .....	72
Tabel 5.8 Mutasi gen PfdHFR dan PfdHPS dan kepadatan parasit/ul pada <i>P.falciparum</i> yang menginfeksi ibu hamil di wilayah puskesmas Sungai Pinang dan Peramasan .....	72

## DAFTAR GAMBAR

	<b>Halaman</b>
Gambar 2.1 Siklus hidup parasit malaria dalam tubuh manusia dan nyamuk <i>Anopheles</i> .....	10
Gambar 2.2 Stadium dalam siklus hidup <i>P. falciparum</i> .....	13
Gambar 2.3 Gambar skematis mekanisme sequestrasi sel darah merah terinfeksi <i>P.falciparum</i> .....	15
Gambar 2.4 Siklus pertama dari PCR .....	21
Gambar 2.5 Konsekuensi malaria yang berat dari malaria selama kehamilan .....	23
Gambar 2.6 Ikatan antara eritrosit yang terinfeksi <i>P.falciparum</i> dengan <i>syncytio-trophoblast</i> dalam plasenta .....	25
Gambar 2.7 Skema plasenta dari manusia, dengan potongan melintang dari ujung villi .....	26
Gambar 2.8 Gambaran skematis delesi dan insersi.....	35
Gambar 2.9 <i>Restriction fragment length polymorphism</i> (RFLP).....	38
Gambar 2.10 Wilayah transmisi malaria dan distribusi geografis <i>P.falciparum</i> yang resisten terhadap obat antimalaria ....	39
Gambar 2.11 Jalur Biosintesis folat .....	41
Gambar 2.12 Perkembangan alami mutasi dalam <i>Pfdhfr</i> dengan distribusi geografis genotipe mutan dominan .....	43
Gambar 2.13 Perkembangan alami mutasi <i>Pfdhps</i> dengan distribusi geografis genotipe mutan dominan .....	45
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian .....	47
Gambar 4.1 Kerangka Operasional Penelitian .....	62
Gambar 5.1 Peta wilayah Puskesmas Sungai Pinang dan Peramasan...	63

Gambar 5.2	Hasil identifikasi parasit malaria dengan metode <i>nested</i> PCR ... ..	68
Gambar 5.3	Identifikasi mutasi gen PfDHFR dengan metode <i>nested</i> PCR-RFLP .....	69
Gambar 5.4	Identifikasi mutasi gen PfDHPS dengan metode <i>nested</i> PCR-RFLP .....	71

**DAFTAR LAMPIRAN**

	<b>Halaman</b>
Lamp. 1 Rancangan Jadwal Penelitian.....	97
Lamp. 2 Penjelasan dan Form Persetujuan Penelitian .....	98
Lamp. 3 <i>Informed Consent</i> .....	100
Lamp. 4 Kuisisioner Penelitian .....	101
Lamp. 5 <i>Certificate of concern</i> .....	103
Lamp 6 Rekapitulasi hasil penelitian .....	104



**DAFTAR SINGKATAN**

Ala (A)	: Alanin
ACR	: Adequate clinical response
API	: Annual Parasite Incidence
Arg (R)	: Arginin
Asn (N)	: Asparagin
BBLR	: Berat Badan Lahir Rendah
DHF	: Dihidrofolate
DHFR	: Dyhidrofolate Reductase
DHPS	: Dyhidropteroate synthase
DHNA	: Dihydroneopterin Aldolase
DNA	: Deoxyribo Nucleid Acid
dNTP	: dioksiribonukleotida trifosfat
dUMP	: deoxyuridine monophosphate
dTMP	: deoxythymidylate monophosphate
ETF	: Early Treatment Failure
FPGS	: Folylpolyglutamate synthase
Glu (E)	: Glutamat
Gly (G)	: Glisin
GTPC	: Guanosine Triphosphate Cyclohydrolase
HRP-2	: Histidine rich protein 2
IPT	: Intermittent Preventive Treatment
IPTp	: Intermittent Preventive Treatment for pregnant
IL-2	: Interleukin 2
IFN- $\gamma$	: Interferon
Ile (I)	: Isoleusin
ITD	: Institute of Tropical Disease
Leu (K)	: Leusin
LTF	: Late Treatment Failure
PABA	: Para Amino Benzoic Acid
PCR	: Polymerase Chain Reaction

PCR-RFLP	:	Polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphisms
<i>P.falciparum</i>	:	<i>Plasmodium falciparum</i>
pLDH	:	<i>plasmodium Lactate Dehydrogenase</i>
PPPK	:	Hydroxymethyldihydropterin Pyrophosphokinase
PYR	:	Pirimetamin
RFLP	:	Restriction Fragmen Lenght Polymorphism
RDT	:	Rapid Diagnostic Test
RNA	:	Ribonucleid Acid
SDX	:	Sulfadoksin
Ser (S)	:	Serin
SHMT	:	Serine Hydroxymethyltransferase
SNP	:	Single Nucleotide Polymorphism
SP	:	Sulfadoksin-Pirimetamin
T	:	Timin
TNF- $\alpha$	:	Tumor Necrosis Factor
THF	:	Tetrahydroflata
Thr (T)	:	Threonin
TS	:	Thymidylate synthase
WHO	:	World Health Organization
WHO-SEARO:	:	World Health Organization-Regional office for South East-Asia
$\mu$ l	:	mikroliter