



UNIVERSITAS AIRLANGGA

FAKULTAS KEDOKTERAN

Kampus A Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo 47 Surabaya 60131 Telp. (031) 5020251, 5030252, 5030253 Fax. (031) 5022472
website : <http://www.fk.unair.ac.id> email : info@fk.unair.ac.id

SALINAN

KEPUTUSAN

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
NOMOR 164 /UN3.1.1/KD/2013

TENTANG

PANITIA PENILAI NASKAH DISERTASI PROGRAM DOKTOR
PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
ATAS NAMA LILIK MASLACHAH, drh.,M.Kes.

DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA,

- Menimbang :
- bahwa sehubungan dengan panitia penilai Naskah Disertasi Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas nama Lilik Maslachah, drh.,M.Kes. telah selesai ditulis, maka perlu menetapkan panitia penilai Naskah Disertasi tersebut;
 - bahwa nama - nama dosen yang tercantum dalam Keputusan ini dinyatakan memenuhi syarat untuk diangkat sebagai panitia penilai dimaksud;
 - bahwa berdasarkan pertimbangan sebagaimana dimaksud pada huruf a dan b, perlu menetapkan keputusan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga tentang panitia penilai Naskah Disertasi Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;
- Mengingat :
- Undang - Undang Nomor 20 Tahun 2003 tentang Sistem Pendidikan Nasional (Lembaran Negara RI Tahun 2003 Nomor 78, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4301);
 - Undang - Undang Republik Indonesia Nomor 14 Tahun 2005 tentang Guru dan Dosen (Lembaran Negara RI Nomor 157, Tambahan Lembaran Negara Republik Indonesia Nomor 4568);
 - Peraturan Pemerintah Nomor 57 Tahun 1945 tentang Pendirian Universitas Airlangga di Surabaya sebagaimana telah diubah dengan Peraturan Pemerintah Nomor 3 Tahun 1955 tentang pengubahan Peraturan Pemerintah Nomor 57 Tahun 1954. (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1954 Nomor 99, Tambahan Lembaran Negara Nomor 695 *juncto* Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 1955 Nomor 4 Tambahan Lembaran Negara Nomor 748);
 - Keputusan Dirjen Dikti Depdikbud Republik Indonesia Nomor 593/Dikti/Kep./1993 tentang Pemberian Izin Penyelenggaraan Program Studi Magister dan Doktor di Universitas Airlangga;
 - Keputusan Mendikbud Republik Indonesia Nomor 212/U/1999 tentang Pedoman Penyelenggaraan Program Doktor;
 - Peraturan Pemerintah Republik Indonesia Nomor 30 Tahun 2006 tentang Penetapan Universitas Airlangga sebagai Badan Hukum Milik Negara (Lembaran Negara Republik Indonesia Tahun 2006 Nomor 66);
 - Peraturan Majelis Wali Amanat Universitas Airlangga Nomor 12/P/MWA-UA/2008 tentang Anggaran Dasar Rumah Tangga Universitas Airlangga;

8. Keputusan Rektor Universitas Airlangga No. 1278/H3/KP/2010 tanggal 6 Oktober 2010 tentang Pengangkatan Dekan dan Direktur Program Pascasarjana Periode 2010 – 2015;
9. Keputusan Rektor Universitas Airlangga Nomor 1947/H3/KR/2011 tanggal 4 Nopember 2011 tentang Penetapan Ruang Lingkup Program Studi dalam Kategori Monodisiplin, Interdisiplin dan Multidisiplin untuk Pengelolaan Program Magister dan Program Doktor;

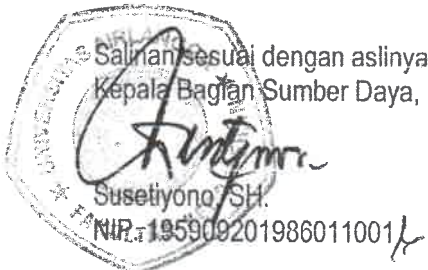
MEMUTUSKAN

- Menetapkan : KEPUTUSAN DEKAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA TENTANG PANITIA PENILAI NASKAH DISERTASI PROGRAM DOKTOR PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA ATAS NAMA LILIK MASLACHAH, drh.,M.Kes.
- PERTAMA : Membentuk panitia penilai Naskah Disertasi Program Doktor Program Studi Ilmu Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas nama Lilik Maslachah, drh.,M.Kes. yang dilaksanakan pada tanggal, 26 April 2013 dengan susunan panitia penilai sebagai berikut:
- Ketua : Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr.,M.Sc.,Sp.ParK
Anggota : 1. Dr. Chairul A. Nidom, drh.,MS
2. Dr. Loeki Enggara Fitri, dr.,M.Kes.,Sp.ParK
3. Prof. Dr. Suhartati, dr.,MS
4. Prof. Sri Agus Sudjarwo, drh.,Ph.D
5. Sdr. Junaidi Khotib, S.,Si.,Apt.,M.Kes.,Ph.D
6. Sdr. Heny Arwati, Dra.,M.Sc.,Ph.D
- KEDUA : Dalam menjalankan tugasnya panitia penilai sebagaimana dimaksud pada bunyi penetapan PERTAMA berpedoman pada peraturan dan ketentuan yang berlaku serta mempertanggungjawabkan tugasnya kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;
- KETIGA : Biaya untuk keperluan tersebut dibebankan pada RKAT Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga;
- KEEMPAT : Keputusan ini mulai berlaku sejak tanggal ditetapkan dan berakhir setelah kegiatan tersebut selesai dilaksanakan.

Ditetapkan di : Surabaya
pada tanggal : 24 April 2013

Dekan,
ttd,

Prof.Dr.Agung Pranoto,dr.,M.Kes.,Sp.PD.K-EMD,FINASIM
NIP. 195601041983121001



SALINAN disampaikan Kepada Yth.
1. Rektor Universitas Airlangga
2. Yang bersangkutan

DISERTASI

**EFEK PAPARAN ARTEMISININ BERULANG TERHADAP
PERKEMBANGAN *PLASMODIUM FALCIPARUM* RESISTEN
IN VITRO**



LILIK MASLACHAH

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2013**

LEMBAR PENGESAHAN

**DISERTASI INI TELAH DISETUJUI
PADA TANGGAL 8 JULI 2013**

Oleh

Promotor



**Prof. Dr.H.Yoes Prijatna D.dr.M.Sc.,Sp.ParK
NIP : 194310281972031001**

Ko-Promotor I



**Dr. Chairul Anwar Nidom, drh., M.S
NIP : 195803081984031003**

Ko-Promotor II



**Dr. Loeki Enggar Fitri, dr., M.Kes Sp.Par.K
NIP : 196410131991032001**

Telah diuji pada Ujian Doktor Tahap I (Tertutup)
Pada tanggal 5 Juni 2013

PANITIA PENGUJI

Ketua : Prof Sri Agus Sudjarwo, drh., PhD

Anggota :

1. Prof. Dr.H.Yoes Prijatna D., dr, M.Sc.,Sp.Par.K
2. Dr.Chairul Anwar Nidom .drh, M.S
3. Dr. Loeki Enggar Fitri ,dr.M.Kes,Sp.Par.K
4. Prof. Dr. Suhartati, dr, M.S
5. Prof. Emiliana Tjitra .,dr, M.Sc,Ph.D
6. Junaidi Khotib,S.Si, M.Kes, Ph.D
7. Heny Arwati,Dra, M.Sc.Ph.D

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga

Nomor :221/UN3.1.1/KD/2013
Tanggal : 3 Juni 2013

Efek Paparan Artemisinin Berulang Terhadap Perkembangan *Plasmodium falciparum* Resisten In Vitro

Lilik Maslachah

ABSTRAK

Tujuan : Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan bahwa paparan artemisinin berulang dapat menyebabkan perubahan genotip dan fenotip berupa hambatan perkembangan dan viabilitas, perubahan morfologi dan stadium perkembangan siklus intra eritrositik pada *P. falciparum* galur 2300 resisten klorokuin dan *P. falciparum* galur 3D7 sensitif klorokuin in vitro.

Metoda : Penelitian ini terdiri dari 3 tahap yaitu 1. Melakukan kultur biakan in-vitro *P. falciparum* galur 2300 dan *P. falciparum* 3D7 2. Melakukan paparan artemisinin secara berulang dengan konsentrasi IC_{50} in vitro, perhitungan derajat parasitemia dan pemeriksaan viabilitas *P. falciparum* galur 2300 dan *P. falciparum* galur 3D7 3. Pengamatan secara fenotip dan genotip yang meliputi : pemeriksaan stadium perkembangan dan morfologi *P. falciparum* galur 2300 dan *P. falciparum* galur 3D7 dengan sinkronisasi dan tanpa sinkronisasi, ekstraksi DNA genom *P. falciparum* galur 2300 dan *P. falciparum* galur 3D7, amplifikasi gen *pfatpase6* dengan teknik *polymerase chain reaction* (PCR), sekuensing DNA dan analisis hasil sekuensing.

Hasil : Hasil penelitian uji nilai IC_{50} artemisinin sebelum perlakuan dengan menggunakan analisis probit tidak menunjukkan perbedaan dengan kelompok kontrol pada *P. falciparum* galur 2300 dan galur 3D7. Tidak terjadi perubahan nilai IC_{50} artemisinin pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan setelah pemberian artemisinin 1 kali (PO1) pada *P. falciparum* galur 2300, sedangkan pada galur 3D7 nilai IC_{50} artemisinin pada kelompok kontrol menunjukkan perbedaan dengan kelompok perlakuan paparan artemisinin 1 kali (PO1). Paparan artemisinin berulang dapat meningkatkan nilai IC_{50} pada *P. falciparum* galur 2300 setelah paparan artemisinin 2 kali (PO2) dan pada *P. falciparum* galur 3D7 setelah paparan artemisinin 1 kali (PO1). Pada kelompok kontrol *P. falciparum* galur 2300 dan *P. falciparum* galur 3D7 terjadi perkembangan normal dari morfologi parasit. Pada kelompok perlakuan paparan artemisinin dengan menggunakan konsentrasi IC_{50} yang diinkubasi selama 48 jam menunjukkan perubahan morfologi yang abnormal berupa bentukan dorman, menghilangnya/memudarnya sitoplasma parasit dan banyaknya *Plasmodium* yang berada di luar eritrosit dengan bentuk yang abnormal. Hasil viabilitas *P. falciparum* galur 2300 dan *P. falciparum* galur 3D7 menunjukkan pada kelompok kontrol mempunyai waktu yang lebih pendek untuk dapat viabel dan terjadi peningkatan parasitemia. Pada kelompok perlakuan paparan artemisinin berulang (PO2, PO3 dan PO4) mempunyai waktu viabel lebih pendek daripada PO1. Viabilitas stabil setelah paparan artemisinin 3 kali (PO3) pada *P. falciparum* galur 2300 dan paparan artemisinin 2 kali (PO2) pada *P. falciparum* galur 3D7. Pada kelompok kontrol yang disinkronisasi stadium perkembangan dan morfologi dari saat 0 jam sampai dengan 48 jam menunjukkan stadium perkembangan dan morfologi ring, trofosit dan skizon yang normal dengan pertumbuhan yang lebih cepat dibandingkan dengan kelompok perlakuan paparan

artemisinin dengan konsentrasi IC_{50} (PO1, PO2, PO3 dan PO4) yang menunjukkan stadium perkembangan dan morfologi dorman dengan inti kromatin memadat. Pada *P. falciparum* galur 2300 dan *P. falciparum* galur 3D7 yang pernah dipapar artemisinin pertama kali maupun berulang dan dapat viabel (PO1 viabel, PO2 viabel, PO3 viabel dan PO4 viabel) saat 0 jam sampai dengan 48 jam menunjukkan perkembangan morfologi yang normal dengan pertumbuhan yang lebih cepat dibandingkan dengan kelompok perlakuan paparan artemisinin berulang dengan konsentrasi IC_{50} (PO1, PO2, PO3, PO4). Kelompok perlakuan ini menunjukkan perkembangan morfologi dorman, dan kalau pun dapat bertahan dengan paparan artemisinin hanya sampai 24 jam dengan perkembangan morfologi yang tidak sempurna pada ring dan trofosoit. Pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan paparan artemisinin dengan konsentrasi IC_{50} pada *P. falciparum* galur 2300 dan *P. falciparum* galur 3D7 yang tidak disinkronisasi mulai dari 0 jam sampai 48 jam pada kelompok kontrol menunjukkan peningkatan parasitemia dan adanya variasi stadium perkembangan mulai dari ring, trofosoit dan skizon, sedangkan pada kelompok paparan artemisinin (PO1, PO2, PO3, PO4) menunjukkan penurunan parasitemia dengan sebagian besar mengalami dorman. Peningkatan parasitemia terjadi setelah 48 jam pada paparan artemisinin terendah (10^{-8} M) tetapi hasilnya masih lebih rendah jika dibandingkan dengan kelompok kontrol, selain itu terdapat variasi pada stadium perkembangannya dengan ada bentuk dorman. Paparan artemisinin berulang dapat menyebabkan mutasi titik pada gen *pfatpase6* *P. falciparum* galur 2300 dan *P. falciparum* galur 3D7 in vitro. Kesimpulan : Paparan artemisinin berulang dapat meningkatkan nilai IC_{50} , mempercepat waktu viabilitas, mempercepat perubahan morfologi stadium intra eritrositik yang disinkronisasi dan tidak disinkronisasi setelah bertahan dalam bentuk dorman dan menyebabkan mutasi titik pada gen *pfatpase6* *P. falciparum* galur 2300 dan *P. falciparum* galur 3D7 in vitro.

Key word : Resistensi. *P. falciparum*, artemisinin, mutasi, gen *pfatpase6*