

**IDENTIFIKASI MUTASI *Ala437Gly* GEN *Dihydropteroate Synthase*  
(DHPS) SEBAGAI MARKER RESISTENSI *Plasmodium falciparum*  
TERHADAP SULFADOKSIN DI SUMATERA SELATAN**

**Skripsi**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)**



**Oleh:**

**Feby Ardiansyah**

**04091001014**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2013**



S  
616.9307  
Feb  
i

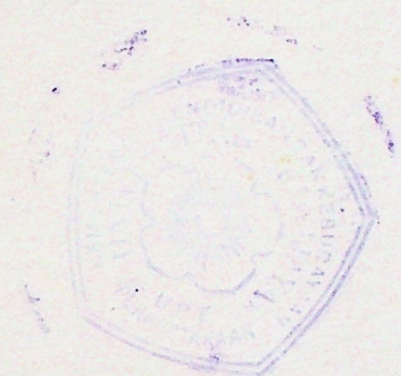
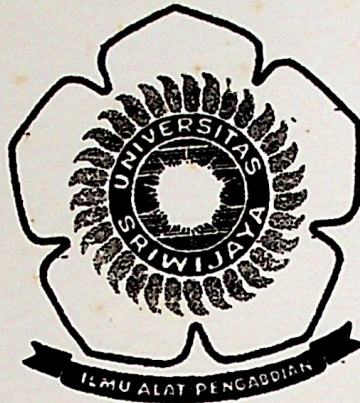
K 5185/518C 08



**IDENTIFIKASI MUTASI *Ala437Gly* GEN *Dihydropteroate Synthase*  
(DHPS) SEBAGAI MARKER RESISTENSI *Plasmodium falciparum*  
2013 TERHADAP SULFADOKSIN DI SUMATERA SELATAN**

**Skripsi**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar  
Sarjana Kedokteran (S.Ked)



Oleh:

**Feby Ardiansyah**

**04091001014**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2013**



**HALAMAN PENGESAHAN**

**IDENTIFIKASI MUTASI *Ala437Gly* GEN *Dihydropteorate Synthase*  
(DHPS) SEBAGAI MARKER RESISTENSI *Plasmodium falciparum*  
TERHADAP SULFADOKSIN DI SUMATERA SELATAN**

Oleh:  
**Feby Ardiansyah**  
**04091001014**

**SKRIPSI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran

Palembang, 11 Januari 2013

**Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya**

Pembimbing I  
Merangkap Penguji I

Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed  
NIP. 1966 0929 199601 1 001



Pembimbing II  
Merangkap Penguji II

Dr. dr. H. Yuwono, M.Biomed  
NIP. 1971 1010 199802 1 001

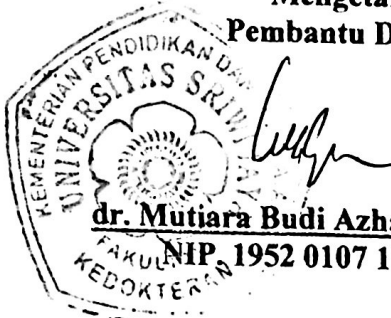


Penguji III

dr. Nyayu Fauziah Zen, M.Kes  
NIP. 1951 0128 198303 2 001



Mengetahui,  
Pembantu Dekan 1



dr. Mutiara Budi Azhar, SU, M.MedSc  
NIP. 1952 0107 198303 1 001

## PERNYATAAN

Saya yang bertanda-tangan di bawah ini dengan ini menyatakan bahwa:

1. Karya tulis saya, skripsi ini adalah asli dan belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik (sarjana, magister dan/atau doktor), baik di Universitas Sriwijaya maupun di perguruan tinggi lainnya.
2. Karya tulis ini murni gagasan, rumusan dan penelitian Saya sendiri, tanpa bantuan pihak lain, kecuali arahan verbal Tim Pembimbing.
3. Dalam karya tulis ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan dicantumkan sebagai acuan dalam naskah dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar pustaka.

Pernyataan ini Saya buat dengan sesungguhnya dan apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka Saya bersedia menerima sanksi akademik atau sanksi lainnya sesuai dengan norma yang berlaku di perguruan tinggi ini.

Palembang, Januari 2013

Yang membuat pernyataan



Feby Ardiansyah



## ABSTRACT

### IDENTIFICATION OF MUTATION *Ala437Gly Dihydropteroate Synthase (DHPS)* GENE AS RESISTANCE MARKER OF *Plasmodium falciparum* TO SULFADOXINE IN SOUTH SUMATERA

(Feby Ardiansyah, 54 pages, 2013)

Medical Faculty of Sriwijaya University

**Introduction:** *Plasmodium falciparum* causes of severe malaria or cerebral malaria and main cause of the death in malaria case. Malaria still as a health problem in tropic and subtropic countries and also in Indonesia. Malaria caused by *Plasmodium falciparum* is many appeared in endemic region in Indonesia. In most of region still use Chloroquine as a first line and the combination Sulfadoxine-Pyrimetamine as a second line. Resistance case of *P. falciparum* to Chloroquin and Sulfadoxine-Pyrimetamine have been reported in the world included Indonesia. In Africa, Chloroquine use widely cause the resistance fastly and also Sulfadoxine-Pyrimetamine. Main mechanism of resistance *P. falciparum* to antimalaria drug is gene mutation. Mutation of *pfcr* and *pfmdr* gene related to *P. falciparum* resistance to Chloroquine. Mutation of *dhps* gene related to *P. falciparum* resistance to Sulfadoxine and *dhfr* gene mutation related to *P. falciparum* resistance to Pyrimetamin. *Pfcr* and *pfmdr* gene mutations are more often appeared than *dhps* and *dhfr* gene mutations. The aim of research is identification A437G *dhps* gene mutation that related to *P. falciparum* resistance to Sulfadoxine in Sumatera Selatan.

**Method:** this research is a descriptive research to 30 samples of malaria patient that caused by *P. falciparum*. Identification A437G *dhps* gene mutation do with *nested* PCR method continued by RFLP (*restriction fragmen length polymorphism*) use *AvaII* enzyme.

**Result:** the result of research shows that *wild-type* (normal) genotype A437G *dhps* gene was 100% (30 from 30 isolate).

**Conclusion:** Mutation A437G of *dhps* gene related to Sulfadoxine resistance of malaria patient infected by *P. falciparum* in South Sumtatera during March-September is not occurred yet.

**Key words:** *Plasmodium falciparum*, Sulfadoxine, Resistance, A437G *dhps* gene



## KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT. Yang Maha Pengasih dan Penyayang yang selalu memberikan nikmat kepada setiap makhluk-Nya. Tiada henti mengawasi dan mengamati setiap gerak gerik makhluk-Nya.

Tiada henti rasa terima kasih penulis sampaikan kepada kedua orang tua yang selalu menyisipkan harapan dalam setiap doa untuk anaknya. Untuk saudara-saudara ku, kak Eriek dan Indah, serta seluruh keluarga besar penulis ucapkan terima kasih.

Kepada Dr. dr. H. M. Zulkarnain, MMedSc., PKK., sebagai dekan Fakultas Kedokteran Unsri beserta seluruh civitas akademik FK Unsri, penulis ucapkan terima kasih atas kesempatan yang telah diberikan sampai penulis bisa menyelesaikan program Sarjana Kedokteran FK Unsri.

Penulis juga ucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed. sebagai pembimbing pertama dan Dr. dr. H. Yuwono, M. Biomed. sebagai pembimbing kedua, atas ide, ilmu, dan saran yang penulis dapatkan sehingga penulis bisa menyelesaikan penelitian ini.

Pun terima kasih untuk dr. D.Y. Riyanto, MSc., mba' Venny, dan mba' Ella serta seluruh staf mikrobiologi klinik FK Unsri yang telah memberikan kesempatan melakukan penelitian di laboratorium mikrobiologi klinik, membimbing, dan membantu menyelesaikan penelitian ini.

Tak lupa penulis ucapkan terima kasih untuk mba' Wi dan tim PCR malaria (Oti, Rizka, dan Ama) setiap waktu yang kita luangkan bersama menyelesaikan penelitian ini. Tim PCR angkatan 09 (Agusdianto, Agus Mahe, Enggar, Hadi, Rika, Maya, Lathif) terima kasih semuanya, bukanlah kami (PCR malaria) lebih 'expert' hanya saja kami lebih dulu di lab. Semoga kalian juga 'expert' buat agar dan lain-lainnya.

Teman-teman Ulil Albab, penulis ucapkan terima kasih untuk kebersamaan kita selama ini. Senang, kasih, sedih, marah, susah, kecewa, dan galau adalah rasa yang melengkapi dan mewarnai hidup ini.

Untuk teman-teman PDU '09 tak terasa sudah bertahun-tahun kita bersama di kampus ini. Terima kasih untuk semuanya. Segala rasa mungkin pernah ada dan setiap rasa yang tertinggal biarlah menjadi cerita dalam hidup kita masing-masing. Semoga persahabatan kita tak berhenti karena waktu, tak hilang karena uang, tak terkubur karena perasaan, dan tak lenyap dalam ingatan.

Penulis menyadari karya ini masih banyak kekurangan. Oleh sebab itu kritik dan saran yang membangun sangat dibutuhkan untuk perbaikan selanjutnya.

Palembang, Januari 2013

Penulis





UPT PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS SEBELAS MARET

NO. DAFTAR 0000143698

TANGGAL: 11 NOV 2014

## DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN PENGESAHAN .....	ii
HALAMAN PERNYATAAN .....	iii
ABSTRAK .....	iv
ABSTRACT .....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
DAFTAR ISI .....	vii
DAFTAR GAMBAR .....	ix
DAFTAR TABEL .....	x
<b>BAB I : PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
<b>BAB II : TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
2.1 Malaria .....	6
2.1.1 Definisi .....	6
2.1.2 Sejarah .....	6
2.1.3 Etiologi .....	6
2.1.4 Daur Hidup <i>Plasmodium Spp</i> .....	7
2.1.5 Epidemiologi .....	8
2.1.6 Patogenesis .....	9
2.1.7 Manifestasi Klinis .....	10
2.1.8 Diagnosis .....	10
2.1.9 Pengobatan .....	13
2.2 Resistensi <i>Plasmodium falciparum</i> Terhadap Obat Anti-malaria .....	14
2.2.1 Sulfadoksin dan Pirimetamin .....	16
2.2.2 Biosintesis dan Jalur Penyelamatan Folat .....	17
2.2.3 Resistensi <i>Plasmodium falciparum</i> Terhadap Sulfadoksin .....	19
2.3 <i>Polymerase Chain Reaction</i> .....	20
2.4 Kerangka Teori .....	23
<b>BAB III : METODE PENELITIAN</b> .....	<b>24</b>
3.1 Jenis Penelitian .....	24
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	24



3.3	Populasi dan Sampel Penelitian .....	24
3.4	Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	25
3.5	Cara Pengambilan Sampel .....	26
3.6	Variabel Penelitian .....	26
3.7	Defenisi Operasional.....	26
3.8	Prosedur Pemeriksaan .....	26
3.9	Analisis Data .....	32
3.10	Personalia Penelitian .....	32
3.11	Alur Penelitian .....	33
<b>BAB IV : HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>		<b>34</b>
4.1	Hasil Amplifikasi dan Digesti Gen <i>dhp</i> .....	34
4.2	Profil Genotip dan Variasi Alel Gen <i>dhps P. falciparum</i> .....	36
4.3	Distribusi Genotip dan Alel Varian A437G Gen <i>dhps</i> .....	38
4.3	Pembahasan.....	39
4.5	Hambatan Penelitian .....	41
<b>BAB V : KESIMPULAN DAN SARAN.....</b>		<b>42</b>
5.1	Kesimpulan .....	42
5.2	Saran.....	42
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>		<b>43</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>		<b>46</b>
<b>BIODATA .....</b>		<b>53</b>



## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Daur hidup <i>Plasmodium spp</i> .....	8
2. Struktur sulfadoksin dan <i>p-aminobenzoic acid</i> (PABA) .....	16
3. Biosintesis dan jalur penyelamatan folat; mekanisme kerja enzim <i>dihydropteroate synthase</i> (DHPS) dan <i>dihydrofolate reductase</i> (DHFR).....	18
4. Tahapan reaksi PCR (Stansfield, 2006; 85).....	22
5. Kerangka Teori .....	23
6. Visualisasi gen <i>dhps</i> dengan nested PCR .....	34
7. Visualisasi hasil digesti gen <i>dhps</i> dengan enzim <i>AvaII</i> .....	35
8. Situs aktif enzim DHPS terhadap Sulfadoksin dan Perubahan situs aktif enzim DHPS karena mutasi A437G gen <i>dhps</i> .....	40
9. Isolasi DNA .....	47
10. Proses sentrifugasi.....	47
11. Proses perebusan .....	47
12. <i>Nested</i> PCR .....	48
13. Pembuatan agarose 2%.....	48
14. Elektroforesis .....	49
15. Mesin visualisasi .....	49
16. Hasil visualisasi.....	50

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Efek Mutasi gen DHPS <i>Plasmodium falciparum</i> pada konstanta inhibisi Sulfadoksin.....	20
2. Sekuen oligonukleotid primer dan enzim restriksi yang digunakan .....	31
3. Hasil Positif Amplifikasi dan Frekuensi Distribusi Alel Mutan .....	36
4. Profil genotip alel-alel pada isolat <i>P. falciparum</i> .....	37
5. Distribusi genotip A437 gen <i>dhps</i> .....	38
6. Distribusi alel varian A437 gen <i>dhps</i> .....	38
7. Kodon dan asam amino Alanin-Glisin .....	40
8. Komposisi campuran reaksi nested PCR pertama.....	46
9. Komposisi campuran reaksi nested PCR kedua .....	46
10. Kondisi PCR gen <i>dhps</i> .....	47
11. Komposisi campuran reaksi RFLP .....	47
12. Enzim restriksi yang digunakan beserta situs pengenalannya.....	48



# BAB I

## PENDAHULUAN



### 1.1 Latar Belakang

Malaria adalah penyakit infeksi parasit genus *Plasmodium* yang ditandai dengan adanya bentuk skizogoni di dalam eritrosit *host* manusia. *Plasmodium spp.* membutuhkan dua *host* yaitu nyamuk dan manusia. Nyamuk berperan penting terhadap penularan *Plasmodium spp.* ke manusia. Terdapat empat spesies plasmodium yang menginfeksi manusia yaitu *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, dan *P. ovale*. *P. falciparum* adalah spesies paling berbahaya yang banyak menyebabkan kematian pada sebagian besar kasus malaria (Tantular, 2010).

Malaria tersebar di lebih dari 100 negara di dunia. Malaria terjadi endemik di daerah tropik dan subtropik sehingga masih menjadi masalah kesehatan utama di daerah tersebut. Sekitar 40% populasi di dunia tinggal di daerah endemik malaria. Lebih dari 1,6 triliun manusia terpapar oleh malaria dengan perkiraan morbiditas 200-300 juta dan mortalitas lebih dari 1 juta pertahun (Harijanto, 2009). Malaria karena infeksi *P. falciparum* diperkirakan sebanyak setengah dari seluruh kasus klinis malaria dan menyebabkan 90% kematian pada kasus malaria. Distribusi *P. falciparum* adalah di daerah tropik, terutama di Afrika dan Asia Tenggara.

Menurut penelitian Elyazar dkk (2010), diperkirakan sebanyak 132,8 juta orang (57,1%) di Indonesia hidup dengan risiko infeksi *P. falciparum*. Sebanyak 93,5 juta (70,3%) diantaranya tinggal di daerah *unstable transmission* dan 39,3 juta (29,7%) tinggal di daerah *stable transmission*. Dari daerah *stable transmission*, 36,7 juta (93,3%) berisiko rendah, 2,6 juta (6,6%) berisiko sedang, 0,006 juta (0,01%) berisiko tinggi. Wilayah barat Indonesia sebagian besar adalah daerah *unstable*

*transmission* sedangkan wilayah timur Indonesia sebagian besar adalah daerah *stable transmission*.

Infeksi *P. falciparum* dapat menyebabkan malaria berat. Sel darah merah yang terinfeksi *P. falciparum* akan menyebabkan gangguan hemodinamik, imunologik, dan metabolik. Komplikasi yang paling membahayakan adalah malaria otak atau malaria serebral yang bisa mengakibatkan kematian.

Klorokuin adalah salah satu obat untuk penanganan infeksi malaria. Obat ini cukup efektif mengobati infeksi semua spesies malaria. Klorokuin telah digunakan secara luas sejak Perang Dunia II dan sampai saat ini masih dianggap sebagai lini pertama dalam pengobatan dan pencegahan semua jenis malaria dalam program pengendalian malaria di Indonesia (Chwatt, 1991).

Kombinasi Sulfadoksin-Pirimetamin merupakan obat alternatif jika klorokuin tidak efektif mengobati infeksi malaria. Kombinasi obat Sulfadoksin-Pirimetamin merupakan skizontisida darah yang efektif terhadap *P. falciparum*. Kombinasi obat ini digunakan secara luas di negara-negara Afrika setelah terjadi resistensi *P. falciparum* terhadap Klorokuin. Akan tetapi, penggunaannya yang luas menyebabkan resistensi terhadap kombinasi obat terjadi sangat cepat (Wang dkk, 1997).

Di Indonesia, sejak dilaporkan pertama kalinya resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin, maka kombinasi Sulfadoksin-Pirimetamin menjadi terapi lini kedua pada pengobatan malaria. Resistensi *P. falciparum* terhadap kombinasi Sulfadoksin-Pirimetamin juga terjadi dan menyebar luas di Indonesia. Akan tetapi meski sudah dilaporkan terjadi resistensi, penggunaan obat anti malaria klorokuin dan kombinasi Sulfadoksin-Pirimetamin masih digunakan di Indonesia (Syafuddin dkk, 2005).

Parasit *Plasmodium falciparum* memiliki enzim *dihydropteroate synthase* (DHPS) serta enzim *dihydrofolate reductase* (DHFR) yang berperan dalam pembentukan asam folat serta DNA parasit. Enzim



*dihydropteroate synthase* disintesis oleh gen *dhps* bekerja sebagai biokatalisator reaksi pembentukan *dihydropteroic acid* dari *dihydropteroate diphosphate* dan *p-aminobenzoic acid (PABA)*. Pada akhirnya proses ini akan menghasilkan asam folat yang berfungsi untuk pembentukan DNA parasit baru.

Struktur Sulfadoksin mirip dengan *p-aminobenzodiazepic (PABA)* sehingga bekerja sebagai inhibitor kompetitif terhadap PABA untuk berikatan dengan enzim DHPS. Sulfadoksin akan menghambat kerja enzim DHPS yang akan mengakibatkan terganggu sintesis asam folat parasit (Triglia dkk, 1997). Sedangkan Pirimetamin dan Sikloguanil merupakan inhibitor kuat enzim *dihydrofolate reductase (DHFR)* dari *P. berghei*, *P. chaubadi*, dan *P. falciparum*. Sehingga untuk pengobatan malaria *P. falciparum*, Sulfadoksin dikombinasikan dengan Pirimetamin secara sinergi berefek anti malaria.

Resistensi *P. falciparum* terhadap Sulfadoksin diketahui disebabkan oleh mutasi gen *dhps* (Brooks dkk 1995, Triglia dkk 1997, Wang dkk 1997, Syafruddin dkk 2005). Terdapat perubahan pada asam amino kodon 436, 437, 540, 581, 613 enzim DHPS akibat dari mutasi gen *dhps* (Triglia dan Cowman, 1995). Penelitian Syafruddin (2005) menunjukkan adanya polimorfisme pada kodon *437G* dan *540E* pada gen *dhps* di daerah endemik malaria wilayah barat Indonesia, sedangkan di wilayah timur terdapat polimorfisme kodon *437G*, *A437G*, dan *540E* pada gen *dhps*.

Penelitian sebelumnya tentang mutasi gen *dhps* dengan terjadinya resistensi *P. falciparum* terhadap Sulfadoksin telah dilakukan di beberapa wilayah di Indonesia dan beberapa negara lainnya. Berdasarkan penelitian Syafruddin dkk (2005), terdapat mutasi gen *dhps* pada sampel di delapan daerah endemik malaria yaitu Nias, Lampung, Kokap, Kutai, Minahasa, Mamuju, Flores, Armopa.

Sumatera Selatan merupakan salah satu daerah endemik malaria di Indonesia. Penggunaan obat antimalaria kombinasi Sulfadoksin-

Pirimetamin sebagai lini kedua pada daerah-daerah yang diperkirakan resistensi terhadap klorokuin masih dilakukan di sebagian besar daerah di Sumsel walaupun dinas kesehatan sudah memberikan pedoman penggunaan *ACT* (*Artemisinin base Combination Therapy*) untuk pengobatan malaria.

Sampai saat ini belum ada publikasi ilmiah mengenai mutasi gen *dhps* yang berhubungan dengan terjadinya resistensi *P. falciparum* terhadap sulfadoksin di Sumatera Selatan. Oleh karena itu penelitian ini dilakukan untuk mengidentifikasi mutasi gen *dhps* yang berhubungan dengan resistensi *P. falciparum* terhadap Sulfadoksin pada penderita malaria dari daerah meso endemik dan endemik Sumatera Selatan.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Apakah pada sampel yang diambil dari pasien yang didiagnosa sebagai penderita malaria *P. falciparum* di Sumatera Selatan sudah terjadi mutasi pada gen *dhps* ?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Melakukan evaluasi molekuler dengan menganalisis mutasi pada gen *dhps* yang berhubungan dengan terjadinya resistensi terhadap kombinasi Sulfadoksin-Pirimetamin pada sampel yang diambil dari pasien yang didiagnosis sebagai penderita malaria *P. falciparum* dari daerah meso endemik dan endemik Sumatera Selatan.



### 1.3.2 Tujuan Khusus

- Mendapatkan gambaran genotip *Ala437Gly* (*Ala437Ala*, *Ala437Gly*, *Gly437Gly*) gen *DHPS Plasmodium Falciparum* pada sampel yang diambil dari pasien yang didiagnosis sebagai penderita malaria *P. falciparum* dari daerah meso endemik dan endemik Sumatera Selatan.
- Mendapatkan alel varian *Ala437*, *Gly437* gen *dhps Plasmodium falciparum* pada sampel yang diambil dari pasien yang didiagnosis sebagai penderita malaria *P. falciparum* dari daerah meso endemik dan endemik Sumatera Selatan.

## 1.4 Manfaat Penelitian

- Manfaat Teoritis

Memberi landasan dasar teoritis tentang resistensi *Plasmodium falciparum* melalui analisis molekuler gen *dhps* yang berhubungan dengan terjadinya resistensi terhadap antimalaria Sulfadoksin dari sampel yang diambil dari penderita malaria yang berasal dari daerah meso endemik dan endemik Sumatera Selatan.

- Manfaat Praktisi

Memberi informasi bagi klinisi dalam upaya pemberian obat antimalaria selain Sulfadoksin bila diketahui *P. falciparum* di daerah tersebut telah resisten terhadap Sulfadoksin.

## DAFTAR PUSTAKA

- Amelia, Rizka. 2013. Identifikasi Mutasi Titik K76T Gen *pfcr1* *P. falciparum* Sebagai Marker Resistensi Klorokuin Pada Penderita Malaria di Sumatera Selatan. Skripsi pada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, hal. 38-41.
- Brooks, D.R. dkk. 1994. Sequence Variation of the Hydroxymethyldihydropterin Pyrophosphokinase: Dihydropteroate Synthase Gene in Lines of the Human Malaria Parasite, *Plasmodium falciparum*, With Differing Resistance of Sulfadoxine. *Eur. J. Biochem.* 224: 397-405.
- Campbell, N.A., Reece, J.B., dan Mitchell, L.G. 2002. Biologi (edisi ke-5 jilid 1). Terjemahan oleh: Lestari, R. Erlangga, Jakarta, Indonesia, hal. 395-396.
- Chwatt, B. 1991. Chemotherapy of Malaria. Mc.Graw Hill: 1-8.
- Cowman, A.F. 1998. The Molecular Basis of Resistance to the Sulfones, Sulfonamides, And Dihydrofolate Reductase Inhibitors. Dalam: Sherman, I.W. (Editor). Malaria: Parasite Biology, Pathogenesis, and Protection (hal. 317-329). ASM Press, Washington, D.C., United State.
- Damiyati, Khoti Mulya. 2013. Identifikasi Mutasi Gen *pfmdr1* Kodon 86 Sebagai Marker Resistensi *Plasmodium falciparum* Terhadap Klorokuin Pada Penderita Malaria di Sumatera Selatan. Skripsi pada Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, hal. 34-42.
- Dorsey, G. dkk. 2001. Polymorphisms in the *Plasmodium falciparum* *Pfcr1* and *Pfmdr-1* Genes and Clinical Response to Chloroquine in Kampala, Uganda. *The Journal of Infectious Disease* 185:380-388.
- Elyazar, I.R.F. dkk. 2011. *Plasmodium falciparum* Malaria Endemicity in Indonesia in 2010. *Plus One* 6 (6): 1-13.
- Harianto, P.N. 2009. Malaria. Dalam: Sudoyo, A.W. dkk (Editor). Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam (edisi ke-4 jilid 3, hal. 2813-2825). Interna Publishing, Jakarta, Indonesia.
- Jelinek, T. dkk. 1999. *Plasmodium falciparum* Resistance to Sulfadoxine/Pyrimethamine in Uganda: Correlation with Polymorphisms in Dihydrofolate Reductase and Dihydropteroate Synthase. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 61(3): 463-466
- Kublin, J.G. dkk. 2002. Molecular Markers for Failure of Sulfadoxine-Pyrimethamine and Chlorproguanil-Dapsone Treatment of *Plasmodium falciparum* Malaria. *The Journal of Infectious Disease* 183:1417-1420



- Kusumaningtyas, Mariska Astrid. 2008. Frekuensi Distribusi Alel-Alel Resisten *P. falciparum* terhadap obat antimalaria Klorokuin dan Sulfadoksin-Pirimetamin di Kabupaten Sumba Barat, Nusa Tenggara Timur. Skripsi pada Universitas Indonesia (tidak dipublikasikan), hal. 30-38.
- Langi, J., Harijanto, P.N., Richie, T.L. 1999. Patogenesis Malaria Berat. Dalam: Harijanto, P.N. (Editor). *Malaria : Epidemiologi, Patogenesis, Manifestasi Klinis, dan Penanganan*. (hal. 118-127). EGC, Jakarta, Indonesia.
- Lumb, V. dkk. 2011. Multiple Origins of *Plasmodium falciparum* Dihydropteroate Synthase Mutant Allels Associated with Sulfadoxine Resistance in India. *Journal of American Society for Microbiology* 55(6): 2813-2817
- Marks, D.B., Marks, A.D, dan Smith, C.M. 2000. *Biokimia Kedokteran Dasar*. Terjemahan oleh: Brahm U. EGC, Jakarta, Indonesia, hal. 242-244.
- Plowe, C.V. dkk. 2007. World Antimalarial Resistance Network (WARN) : Molecular Markers for Drug Resistant Malaria. *Malaria Journal* 6 (121): 1-10.
- Sidhu, A.B.S., Pinard, D.V., Fidock, D.A. 2002. Chloroquine Resistance in *Plasmodium falciparum* Malaria Parasites Conferred by *Pfcr* Mutations. *National Institute of Health* 298(5591): 210-213
- Staf Pengajar Departemen Parasitologi FK UI. 2009. *Buku Ajar Parasitologi Kedokteran* (edisi ke-4). Balai penerbit FK UI, Jakarta, Indonesia, hal. 189-241.
- Stansfield, W.D., Colome, J.S., dan Cano, R.J. 2006. *Schaum's Easy Outlines : Biologi Molekuler dan Sel*. Terjemahan oleh: Fahmi, V. Erlangga, Jakarta, Indonesia, hal. 80-85.
- Syafruddin dkk. 2005. Molecular Epidemiology of *Plasmodium falciparum* Resistance to Antimalaria Drugs in Indonesia. *American Journal of Tropical Medicine And Hygiene*. 72 (2): 174-181.
- Tantular, I.S. 2010. What is Malaria. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease* 1(3): 122-127
- Triglia T. dkk. 1997. Mutation in Dihydropteroate Synthase are Responsible for Sulfone and Sulfonamide Resistance in *Plasmodium falciparum*. *Proceeding National Academy Of Sciences* vol. 94:13944-13949.
- Triglia, T. dkk. 1998. Allelic exchange at the endogenous genomic locus in *plasmodium falciparum* proves the role of dihydropteroate synthase in sulfadoxine-resistant malaria. *The EMBO journal* 17(14): 3807-3815

- Urdenta, L. dkk. 1999. Point Mutation in Dihydrofolate Reductase and Dihydropteroate Synthase Gene of *Plasmodium falciparum* Isolates from Venezuela. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 61(3): 457-462.
- Wang, P. dkk. 1997. Sulfadoxine Resistance in Human Malaria Parasite *Plasmodium falciparum* is Determined by Mutations in Dihydropteroate Synthase and An Additional Factor Associated with Folate Utilization. *Molecular Microbiology* 23(5): 979-986
- Zulkarnain, I., Setiawan, B., dan Harijanto, P.N. 2009. Malaria Berat. Dalam: Sudoyo, A.W. dkk (Editor). *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* (edisi ke-4 jilid 3, hal. 2826-2835). Interna Publishing, Jakarta, Indonesia.