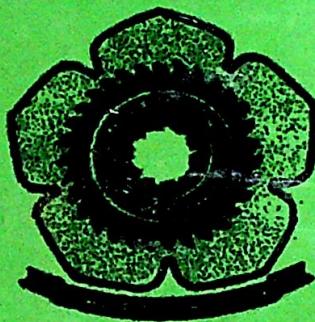


**IDENTIFIKASI MUTASI GEN PFMIDR 1 KODON 86 SEBAGAI
MARKER RESISTENSI *Plasmodium falciparum* TERHADAP
KLOROKUIN PADA PENDEKITA MALARIA
DI SUMATERA SELATAN**

Skripsi

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



**Oleh:
Khoti Muliya Damiyati
04091001078**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

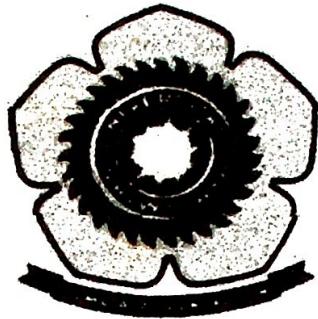
2013

S
616.9307
kho

IDENTIFIKASI MUTASI GEN PFMDR 1 KODON 86 SEBAGAI MARKER RESISTENSI *Plasmodium falciparum* TERHADAP KLOROKUIN PADA PENDERITA MALARIA DI SUMATERA SELATAN

Skripsi

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



Oleh:
Khoti Muliya Damiyati
04091001078

**FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

2013

HALAMAN PENGESAHAN

IDENTIFIKASI MUTASI GEN *PFMDR 1* KODON 86 SEBAGAI MARKER RESISTENSI *Plasmodium falciparum* TERHADAP KLOROKUIN PADA PENDERITA MALARIA DI SUMATERA SELATAN.

Oleh:
Khoti Muliya Damiyati
64691001073

SKRIPSI

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran.

Palembang, 15, Januari, 2013

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya

Pembimbing I
Merangkap Pengaji I

Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed
NIP. 1966 0929 199501 1 001

Pembimbing II
Merangkap pengaji II

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

Pengaji III
dr. H. Syahrial Aziz, M. Kes, Sp. FK
NIP. 1950 4210 197602 1 001

Mengetahui,
Pembantu Dekan I

dr. Mutiara Budi Azhar, SU, MMedSc
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

ttd

(Khoti Muliya Damiyati)

Abstrak

IDENTIFIKASI MUTASI GEN PFMDR1 KODON 86 SEBAGAI MARKER RESISTENSI *Plasmodium falciparum* TERHADAP KLOROKUIN PADA PENDERITA MALARIA DI SUMATERA SELATAN

(Khoti Muliya Damiyati, 47 halaman, 2013)

Latar Belakang: Malaria merupakan salah satu penyakit infeksi yang paling sering membunuh manusia di dunia. Spesies plasmodium adalah parasit yang bertanggung jawab atas malaria, antara lain *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* dan *P. ovale*. Namun, dari keempat spesies ini, *P. falciparum* dapat menyebabkan komplikasi serebral yang nantinya akan berdampak buruk bagi pasien. WHO tahun 2006 melaporkan, prevalensi kejadian malaria pada daerah beresiko sebanyak 7,48%. Dalam perkembangannya, klorokuin sebagai *first line drug* untuk terapi malaria, telah mengalami resistensi. Resistensi terhadap klorokuin dikarenakan *P. falciparum* mengalami mutasi gen Pfmdr1 kodon 86 sehingga terjadi *over expressed* protein pgh1. Hal ini menyebabkan peningkatan *efflux* klorokuin dari vakuola makanan *P. falciparum* ke sitoplasma sehingga konsentrasi klorokuin di dalam vakuola makanan menurun dan berpengaruh pada kerja klorokuin yang tidak optimal. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi adanya mutasi gen Pfmdr1 kodon 86 sebagai marker resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap klorokuin pada penderita malaria di Sumatera Selatan.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian laboratorium dan penelitian deskriptif observasional terhadap 30 subjek penderita malaria falsiparum. Identifikasi polimorfisme gen Pfmdr1 86N/Y dilakukan dengan teknik PCR amplifikasi dan RFLP (*Restriction Fragment Length Polymorphism*) menggunakan enzim *AfIII*.

Hasil: Distribusi genotip N, N/Y dan Y gen Pfmdr1 86N/Y pada subjek penelitian ini masing-masing adalah 0 (0%), 0 (0%) dan 20 (100%). Dalam penelitian ini tidak dijumpai genotip homozigot *wild type* (N) dan genotip heterozigot (N/Y), sedangkan genotip yang paling banyak ditemui adalah genotip homozigot mutan (Y).

Kesimpulan: Seluruh isolate membawa mutasi gen Pfmdr1 kodon 86 dengan genotip homozigot mutan sebagai genotip yang paling dominan. Hasil ini membuktikan bahwa telah terjadi resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap klorokuin, sehingga klorokuin tidak adekuat lagi untuk pengobatan antimarial di Sumatera Selatan.

Kata Kunci: *Malaria, Mutasi Titik Kodon 86, Gen Pfmdr1.*

Abstract

IDENTIFICATION OF GENE MUTATIONS FROM PFMDR1 CODON 86 AS RESISTANCE MARKER OF *Plasmodium falciparum* TO CHLOROQUINE IN MALARIA PATIENTS IN SOUTH SUMATERA

(Khoti Muliya Damiyati, 47 pages, 2013)

Background: Malaria is one of the infectious disease that most often kills people in the world. Plasmodium are parasites that responsible for the increasing number of malaria, including *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae* and *P.ovale*. However, among this four species, *P.falciparum* can cause cerebral complications that would be bad for patients. WHO in 2006 reported about the prevalence (of malaria case in the risk area is 7,48%. In it is development, chloroquineas the first line drug for malaria treatment has run into resistance. Resistance to chloroquinedue to the gene mutation of *P.falciparum* from Pfmdr1 codon 86 resulting in over expressed of pgh1 protein. This leads to increase thechloroquine efflux from food vacuole of *P.falciparum* to cytoplasm so that the concentration of chloroquine inside food vacuole decreased and the effect of chloroquine is not optimal. This study aimed to identify the gene mutation of Pfmdr1 codon 86 as the resistance marker of *Plasmodium falciparum* to chloroquine in patients with malaria in South Sumatera.

Method: This study is a research lab and observational descriptive study of 30 malaria falciparum patients. Identification of gene polymorphisms Pfmdr1 86N/Y performed by PCR amplification and RFLP using enzyme AflII.

Result: Genotype distribution of N, N/Y and Y genes Pfmdr1 86N/Y on the subject of this study are each 0 (0%), 0 (0%), and 20 (100%). In the present study, there were no homozygous wild-type genotype (N) and heterozygous genotype (N/Y), while the most common genotype is homozygous mutant genotype (Y).

Conclusion: All the isolates was carrying a point mutation N86Y Pfmdr1 gene with the most dominant type genotype is homozygous mutant genotype. It is provide that chloroquine is no longer adequate to treat malaria in South Sumatera.

Key Word: *Malaria, Points Mutation 86, Pfmdr1 Gene*

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kehadirat Allah SWT karena atas rahmat dan karunia-Nya penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul "Identifikasi Mutasi Gen Pfmdr1 Kodon 86 sebagai Marker Resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap Klorokuin pada Penderita Malaria di Sumatera Selatan". Skripsi ini merupakan salah satu syarat guna memperoleh gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked).

Pada kesempatan ini Penulis mengucapkan terima kasih yang maha besar saya persembahkan kepada kedua orang tua, ayahanda Damyati dan Ibunda Seroja, atas doa yang tidak pernah putusnya dan kasih sayang yang selalu tercurah kepada ananda. Kepada Annisa Oktari dan M. Rizqy Ramadhan, "Bermimpilah, maka Tuhan akan memeluk mimpi-mimpi kita".

Penulis mengucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya kepada yang terhormat Dr. dr. H. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed selaku pembimbing I yang telah memberikan kepercayaan kepada penulis untuk melakukan penelitian di bidang biomolekuler.

Penulis juga mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya dr. Mutiara Budi Azhar, SU., MMedSc selaku pembimbing II yang tidak hanya membimbing hingga skripsi ini dapat menjadi tulisan yang berguna bagi sesama, tapi juga memberikan kontribusi yang tiada tara dalam menjalani kehidupan.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada yang terhormat dr. H. Syahril Aziz, M. Kes, Sp. FK selaku dosen penguji dalam skripsi ini. Terima kasih atas kritik dan saran yang sangat konstruktif bagi penulis.

Terima kasih juga penulis sampaikan kepada dr. Dwi Handayani yang sudah mengayomi penulis dalam pemahaman tentang polimorfisme. Mbak Venny laboratorium biomolekuler RSMH dan dr. Ella yang telah mengajari teknik-teknik penelitian dengan sabar dan rela dibuat repot oleh penulis di hari libur. Rekan-rekan kelompok PCR malaria yang sama-sama merasakan pulang hampir tengah malam dan hujan-hujanan demi menyelesaikan penelitian (Rizka, Feby dan Ama), terima kasih untuk dukungan dan semangat yang kalian berikan. Kepada saudara-saudara di Ulil Albab, tiada kata lain yang dapat mewakili perasaan ini selain

terima kasih yang teramat besar. Kepada teman-teman seperjuangan PDU 09 Reguler dan Nonreguler untuk semangat dan motivasi yang membangun, terima kasih, penulis adalah orang yang beruntung ditempatkan dalam lingkungan yang luar biasa membangun ini.

Kepada keluarga besar di Bangka Belitung, terima kasih untuk doa-doa yang dikirimkan kepada penulis. Terkhusus untuk Najmul Fajri Usman, terima kasih atas semua bantuan berupa dukungan moril, perhatian dan doa yang telah diberikan, terima kasih untuk selalu bersabar terhadap penulis.

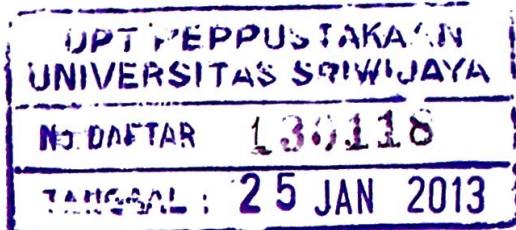
Kepada seluruh pihak yang tak dapat penulis sebutkan satu per satu yang telah banyak membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini, penulis ucapan terima kasih.

Penulis menyadari bahwa masih banyak kekurangan dan kesalahan dalam skripsi ini. Hal ini disebabkan karena masih terbatasnya pengetahuan dan kemampuan penulis. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan untuk kesempurnaan di masa yang akan datang.

Akhirnya penulis berharap agar skripsi ini dapat bermanfaat dan berguna bagi kita semua serta dapat menjadi rujukan bagi penelitian-penelitian selanjutnya.

Palembang, Januari 2013

Penulis



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN.....	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
ABSTRAK.....	iv
<i>ABSTRACT</i>	v
KATA PENGANTAR	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Teoritis.....	4
1.4.2 Praktis	4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Mutasi.....	5
2.2. Malaria dan Gejala Klinis.....	5
2.3. <i>Plasmodium falciparum</i>	6
2.3.1. Siklus Hidup Parasit	6
2.3.2. Fungsi Vakuola Makanan pada <i>Plasmodium</i>	9
2.4. Obat Malaria	9
2.4.1. Klasifikasi Obat Antimalaria	9
2.4.2. Dosis Obat Antimalaria	12
2.5. Klorokuin.....	12
2.5.1. Struktur dan Farmakokinetika.....	12
2.5.2. Mekanisme Kerja Klorokuin dalam Vakuola Makanan Plasmodium.....	13
2.6. Peran Protein P-Glikoprotein Homolog 1	15
2.6.1. Struktur Molekul Protein Pgh1	15
2.6.2. Mekanisme Resistensi oleh Pgh1	15
2.7. Mutasi Gen Pfmdr1 pada <i>P. falciparum</i>	16
2.7.1. Amplifikasi Gen Pfmdr1.....	16
2.7.2. Mutasi Gen Pfmdr1	17
2.8. Kerangka Teori	18

BAB III METODE PENELITIAN

3.1. Jenis Penelitian	19
3.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	19
3.3. Populasi dan Sampel Penelitian.....	19
3.3.1. Populasi.....	19
3.3.2. Sampel	19
3.3.3. Kriteria Inklusi	20
3.3.4. Kriteria Eksklusi.....	20
3.4. Variabel Penelitian	20
3.5. Definisi Operasional.....	21
3.6. Cara Pengumpulan Data	22
3.6.1. Prosedur Pemeriksaan Apusan Darah Giemsa.....	22
3.6.2. Cara Pengambilan Darah	23
3.6.3. Isolasi DNA.....	24
3.6.4. Desain Primer yang Spesifik.....	25
3.6.5. <i>Polymerase Chain Reaction (PCR)</i>	26
3.6.6. Deteksi Produk PCR dengan Elektroforesis Gel Agrarose	27
3.6.7. Deteksi Mutasi Gen Pfmdr1 dengan Teknik <i>Restriction Fragmen Length Polymorpism (RFLP)</i>	28
3.6.8. Personalia Penelitian	28
3.7. Kerangka Penelitian	29

BAB IV HASIL PENELITIAN

4.1 Hasil Visualisasi Elektroforesis Produk <i>Nested PCR</i> Gen Pfmdr1	30
4.2 Hasil Digesti RFLP Gen Pfmdr1 dengan Enzim <i>AfIII</i>	31
4.3 Profil Genotip dan Variasi Alel Gen Pfmdr1 <i>P. falciparum</i>	32
4.4 Polimorfisme pada Gen Pfmdr1	32
4.5 Distribusi Genotip Gen Pfmdr1	33

BAB V PEMBAHASAN

5.1 Reabilitas dan Relevansi Teknik Penelitian	34
5.2 Polimorfisme Gen Pfmdr1 Kodon -86N/Y.....	34

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan	37
5.1 Saran	37

DAFTAR PUSTAKA..... 38**LAMPIRAN.....** 42

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Klasifikasi obat malaria menurut struktur kimia.....	10
2. Klasifikasi obat malaria menurut cara kerja pada tahapan perkembangan plasmodium.....	11
3. Dosis obat antimalarial	12
4. Pasangan primer yang digunakan untuk identifikasi polimorfisme titik promoter-76 gen Pfmdr1.....	26
5. Kondisi PCR untuk amplifikasi gen Pfmdr1	27
6. Hasil positif amplifikasi dan frekuensi distribusi alel mutan.....	32
7. Profil genotipe alel-alel mutan pada isolat <i>P. falciparum</i> di Sumatera Selatan pada bulan Oktober-Desember 2012.....	33
8. Distribusi genotip gen Pfmdr1.....	33

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Siklus hidup Plasmodium.....	8
2. Struktur kimia klorokuin	12
3. Struktur molekul protein Pgh1	15
4. Lokus restriksi kromosom 5 pada gen Pfmdr1.....	16
5. Kerangka teori	18
6. Kondisi PCR untuk amplifikasi gen Pfmdr1	27
7. Kerangka penelitian	29
8. Hasil visualisasi gen Pfmdr1 dengan nested PCR	31
9. Hasil visualisasi digesti gen Pfmdr1 dengan enzim <i>Af</i> III	32

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Tempat dan Alat Penelitian.....	42
2. Hasil Visualisasi.....	44
3. Surat Izin Penelitian.....	45
4. Surat Keterangan Telah Melakukan Penelitian.....	46
5. Biodata.....	47



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Malaria merupakan salah satu penyakit infeksi yang paling sering membunuh manusia di dunia. Diperkirakan antara satu sampai dua juta orang meninggal, terutama anak-anak, tiap tahunnya (White, Nicholas J, 2004). Lebih dari 2 miliar orang mempunyai resiko terkena malaria (Snow *et al*, 2005). Spesies plasmodium adalah parasit yang bertanggungjawab atas meningkatnya malaria. Hanya empat dari 100 spesies plasmodium yang dapat menginfeksi manusia, antara lain *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* dan *P. ovale*. Namun, dari keempat spesies ini, *P. falciparum* dapat menyebabkan komplikasi serebral yang nantinya akan berdampak buruk bagi pasien (Kathryn *et al*, 2004).

Di Indonesia, berdasarkan laporan dari *WHO SEAR (South East Asia Region)* pada tahun 2006, malaria merupakan penyebab kematian tertinggi ke lima setelah Timor Leste, Myanmar, Bangladesh dan Bhutan. Laporan dari Riskesdas tahun 2007 menunjukkan bahwa prevalensi malaria sebesar 1,39% dan laporan pada tahun 2010, prevalensi malaria menurun menjadi 0,6%. Meskipun prevalensi malaria cenderung menurun, kematian karena penyakit ini masih tinggi.

Upaya pemberantasan malaria telah gencar dilakukan sejak tahun 1930. Kloroquin, pada saat itu, merupakan obat malaria yang paling poten dan dianggap sebagai *first line drug* untuk terapi semua jenis malaria dengan kerja yang cepat, murah, efek samping ringan dan dapat dikonsumsi oleh ibu hamil dan anak-anak. Namun, pada akhir tahun 1950 ditemukan resistensi klorokuin pada *P. falciparum* di Amerika selatan dan Asia Tenggara, sedangkan kejadian resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin di Kolombia baru ditemukan pada tahun 1961 (Moore dan Lanier, 1961; Rodriguez, 1961). Kejadian ini menyebar dengan cepat (Wellems dan Plowe,

2001). Di Indonesia, telah terjadi resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin di 26 provinsi.

Timbulnya resistensi terhadap antimalaria klorokuin menyebabkan meningkatnya penggunaan antimalaria kombinasi sulfadoksin-pirimetamin yang pada saat ini pun telah resisten, sehingga fokus pengobatan malaria saat ini adalah artemisin. Namun, diduga *P. falciparum* juga telah resistensi terhadap artemisin.

Mekanisme terjadinya resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin telah banyak diteliti oleh para ilmuwan. Pada awalnya, resistensi diduga terjadi karena perubahan jalur metabolisme (*alternative metabolic pathway*) sehingga antimalarial yang masuk ke dalam plasmodium tidak dimetabolisme seperti seharusnya (Chwat 1991). Pada penelitian yang dilakukan Krogstad tahun 1987 didapatkan hasil bahwa *uptake* klorokuin ke dalam vakuola makanan pada *strain* resisten dengan *strain* sensitif adalah sama, namun pada *strain* resisten terjadi *over expressed* pada Pgh1 yang dikode oleh gen *pfdmrl1* yang menyebabkan meningkatnya *efflux* klorokuin dari vakuola makanan ke dalam sitoplasma 40-50 kali lebih cepat dibandingkan dengan *strain* normal. Beberapa penelitian *in vitro* dan studi klinis melaporkan bahwa resistensi terhadap gen *pfdmrl1* yang mengkode pgh1 mengalami mutasi pada kodon 86, 184, 1034, 1042 dan 1246 (Sidhu *et al*, 2006).

WHO (world health organization) tahun 2006 melaporkan, prevalensi (*IR/Incidence rate*) kejadian malaria pada daerah beresiko 7,48% (247 juta kasus) dan CFR (Case Fatality rate) 0,36%, terlebih lagi pada populasi yang hidup di daerah tropis dan subtropis, dimana temperatur dan curah hujan yang sesuai dengan perkembangan parasit penyebab malaria, parasit plasmodium pada nyamuk *Anopheles* (Brian *et al*, 2008). Keadaan geografis merupakan salah satu faktor penting dalam meningkatkan kejadian polimorfisme *P. falciparum* terhadap klorokuin.

Penelitian mengenai hubungan mutasi gen *Pfmdrl1* *P. falciparum* terhadap klorokuin telah banyak dilakukan pada berbagai macam etnis di dunia. Di Kolombia dilaporkan adanya resistensi terhadap klorokuin yang berhubungan dengan mutasi

pada gen Pfmdr1 (Moore dan Lanier, 1961; Rodriguez, 1961). Di Asia Tenggara, khususnya perbatasan Thailand-Kamboja, juga telah terjadi mutasi pada gen Pfmdr1 yang berkorelasi dengan resistensi klorokuin pada *P. falciparum* (Nosten *et al*, 2000). Didapatkan pula data mengenai resistensi ini di Afrika dan India (Sehgal *et al*, 1973). Di Indonesia, telah dilakukan beberapa penelitian di Irian Jaya, Lampung, dan beberapa daerah lain untuk mengetahui berapa prevalensi mutasi gen Pfmdr1 *P. falciparum* terhadap klorokuin. Sumatera Selatan merupakan salah satu provinsi angka kejadian malaria yang tinggi, klorokuin yang dijual bebas untuk pengobatan malaria tanpa resep dokter dan kurangnya pengetahuan klinisi tentang resistensi *P. falciparum* terhadap klorokuin.

1.2 Rumusan Masalah

Setelah mempertimbangkan latar belakang penelitian di atas, maka dirumuskan masalah yang akan diteliti sebagai berikut:

Apakah terdapat mutasi gen Pfmdr1 kodon 86 sebagai marker resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap klorokuin pada penderita malaria di berbagai daerah di Sumatera Selatan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengidentifikasi adanya mutasi gen PFMDR1 kodon 86 sebagai marker resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap klorokuin pada penderita malaria di berbagai daerah di Sumatera Selatan.

1.3.2 Tujuan Khusus

- a. Mengidentifikasi genotip kodon 86 pada gen *pfmdr1* seperti N (*Asp86Asp*), N/Y (*Asp86Tyr*) atau Y (*Asp86Tyr*) pada sampel yang diambil dari penderita malaria dari berbagai daerah di Sumatera Selatan.
- b. Mengidentifikasi alel varian pada sampel yang diambil dari penderita malaria dari berbagai daerah di Sumatera Selatan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Teoritis

Sebagai landasan teori dan pengetahuan tentang identifikasi mutasi kodon -86-gen Pfmdr1 sebagai marker resistensi *Plasmodium falciparum* terhadap klorokuin pada penderita malaria di berbagai daerah di Sumatera Selatan.

1.4.2 Praktis

- a. Memberikan informasi bagi para sejawat dalam memberikan pengobatan antimalarial pada pasien penderita malaria bila diketahui terdapat resistensi klorokuin pada daerah di Sumatera Selatan.
- b. Hasil penelitian ini dapat menjadi data awal tentang pola distribusi resistensi klorokuin di berbagai daerah di Sumatera Selatan.
- c. Hasil penelitian ini dapat digunakan oleh Departemen Kesehatan agar dapat merumuskan tindakan preventif.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdoulaye, D., et al. 2001. A molecular marker for chloroquine resistant falciparum malaria. *The New England Journal of Medicine.* 4: 257-63.
- Adagu, I. S., et al. 1996. Guinea Bissau: Association of chloroquine resistance of *Plasmodium falciparum* with the Tyr86 allele of the multiple drug-resistance gene Pfmdr1. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 90: 90–91.
- Adagu, I. S., et al. 1995. Pfmdr mutations and chloroquine-resistance in *Plasmodium falciparum* isolates from Zaria, Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 89: 132.
- Cox-Singh, J., et al. 1995. Assessment of the association between three Pfmdr1 point mutations and chloroquine resistance in vitro of Malaysian *Plasmodium falciparum* isolates. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 89: 436–437.
- Chwatt, Bruce. L. J. 1991. *Chemotherapy of malaria.* Mc. Graw hill. 1-8.
- Darbret, P. D. 1990. *Basic molecular biology: Essential techniques.* John Willey and Son, Chichester.
- Djimde, A. O. K., et al. 2001. A molecular marker for chloroquine-resistant falciparum malaria. *The N. Eng. J. Med.* 344(4): 257-263.
- Dorsey., at al. 2001. Polymorphisms in the *Plasmodium falciparum* pfcrt and Pfmdr1 genes and clinical response to chloroquine in Kampala, Uganda. *The Journal of Infectious Diseases.* 183: 1417-20.
- Fitch, C. D., et al. 1983. Intracellular ferriprotoporphyrin IX I a cylic agent. *Blood.* 62: 1165-8.
- FK Unsri. 2011. Paduan praktikum biologi molekuler, Palembang, hal. 1-5.
- Griffing, S., et al. 2010. Pfmdr1 amplification and fixation of pfcrt chloroquine resistance alleles in *Plasmodium falciparum* in venezuela. *Journal ASM.* 54(4): 1572.
- Hayton, K. and Su, Xin-shuan. 2008. Drug resistance and genetic mapping in *Plasmodium falciparum.* *Curr Genet.* 54: 223-239.
- Jiang H., et al. 2006. Current understanding of the molecular basis of chloroquine-resistance in *Plasmodium falciparum.* *ProQuest.* 4: 271-6.
- Kathryn, N., et al. 2004. Malaria. *Canadian Medical Association Journal.* 170: 1693.

- Katzung, Bertram G. 2004. Basic & clinical pharmacology eight edition.. Terjemahan oleh: Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Salemba Medika, Jakarta, Indonesia, hal. 227-228.
- Krogstad, D. J., et al. 1987. Efflux of chloroquine from *Plasmodium falciparum*: mechanism of chloroquine resistance. Science. 235: 331-6.
- Krogstad, D. and De, D. 1993. Chloroquine: Modes of action and resistance and the activity of chloroquine analogs. Malaria: Parasite biology, pathogenesis and protection. ASM Press, Washington D.C, USA, hal. 331-339.
- Marbun, R. A. 2012. Mutasi titik gen pfcrt pada penderita malaria falsiparum umur 1-18 tahun di Kabupaten Ogan Komering Ulu Provinsi Sumatera Selatan. Airlangga University Library, 1.
- Moore, D. V. and Lanier, J. E. 1961. Observations on two *Plasmodium falciparum* infections with an abnormal response to chloroquine. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 10: 5-9.
- New England-Biolabs, 2008. Restriction endonucleases. 1 hlm. <http://www.nob.com/nebecomm/products/productR0541.aso>, 18 Oktober 2012, pk. 10.10.
- Noesten, F., et al. 2000. Effect of artesunate-mefloquine combination on incidence of *Plasmodium falciparum* malaria and mefloquine resistance in western Thailand : a prospective study. Lancet. 356: 297-302.
- Orjih, A. U., et al. 1981. Hemin lysis malaria parasite. Science. 214: 667-9.
- Orjih, A. U., et al. 1994. Hemoglobin catabolism and the killing of intraerythrocytic *Plasmodium falciparum* by chloroquine. Experientia. 50: 34-9.
- Parija, S. C. and Praharaj, I. 2011. Drug resistance in malaria. Indian Journal of Medical Microbiology. 29(3): 243-8.
- Price, R., et al. 2004. Mefloquin resistance in *Plasmodium falciparum* and increase *pfmdr1* gene copy number. The Lancet. 364: 438.
- Reed, M. B., et al. 2000. Pgh1 modulates sensitivity and resistance to multiple antimalarials in *Plasmodium falciparum*. Macmillan Magazine. 403.
- Restrepo-Pineda., et al. 2008. Studies on antimalarial drug susceptibility in Colombia, in relation to *pfmdr1* and *pfcrt*. Cambridge University Press Printed in the United Kingdom and Parasitology. 135: 547-553.
- Riskesda, Riset dan Kesehatan Daerah. 2007-2010.

- Rodriguez, D. C. 1961. Cases of malaria caused by *Plasmodium falciparum* resistant to treatment with chloroquine. Arquivos da Higiene e Saude Publica 26: 231–235.
- Rohrbach, P., et al. 2006. Genetic linkage of *pfmdr1* with food vacuolar solute import in *Plasmodium falciparum*. The EMBO Journal. 25: 3000-3011.
- Saad, Bin Dajem. and Al-Qahtani, Ahmed. 2010. Analysis of gene mutations involved in chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum* parasites isolated from patients in the southwest of Saudi Arabia. Ann Saudi Med. 30(3): 187-192.
- Scopel, K. K. G., et al. 2004. Low sensitivity of nested PCR using Plasmodium DNA extracted from stained thick blood smears: An epidemiological retrospective study among subjects with low parasitemia in an endemic area of the Brazilian Amazon region. Malar. J. 3(8): 1-6.
- Sehgal, P. N., et al. 1873. Resistance to chloroquine in Palciparum malaria in Assam state, India. J Commun Dis. 57: 203-35.
- Sharma, Y. D. 2005. Genetic alteration in drug resistance markers of *Plasmodium falciparum*. Indian Journal of Medical Research. 121: 13-22.
- Sidhu, A. B., et al. 2006. Decreasing *pfmdr1* copy number in *Plasmodium falciparum* malaria heightens susceptibility to mefloquine, lumefantrine, halofantrine, quinine, and artemisinin. Journal of Infectious Diseases. 194: 528–535.
- Sastroasmoro, S. dan Sofyan I. 2010. Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis. Sagung Seto, Jakarta, Indonesia, hal. 88.
- Sutanto, et al. 2008. Buku Ajar Parasitologi Kedokteran. Balai Penerbit FKUI, Jakarta, Indonesia, hal 211-213.
- Sutar, S. K. D., et al. 2011. Sequence analysis of coding DNA fragments of *pfcrt* and *pfmdr1* genes in *Plasmodium falciparum* isolates from, Odisha, India. Mem Inst Oswaldo Cruz. 706(1): 78-84.
- Syafruddin, D., et al. 2005. Molecular epidemiology of *Plasmodium falciparum* resistance to antimalarial drug in Indonesia. Am. J. Trop. Med. Hyg. 72(2) 174-181.
- Viana, G., et al. 2006. Mutations in the Pfmdr1, cg2, and pfcrt genes in *Plasmodium falciparum* samples from endemic malaria areas in Rondonia and Para State, Brazilian Amazon Region. Cad. Saude Publica, Rio de Janeiro. 22(12): 2703-2711.

- Wellems, T. E. and Plowe, C. V. 2001. Chloroquine-resistant malaria. *Journal of Infectious Diseases*. 184: 770–776.
- White, N. J. 2004. Antimalarial drug resistance. *Journal of Clinical Investigation*. 8: 1084-92.
- World Health Organization. Roll Back Malaria. Available: <http://rbm.who.int> (diakses 11 Agustus 2012).