

DAFTAR ISI

	Halaman
Lembar Judul	i
Lembar Pengesahan	iii
Pernyataan Promovendus	iv
Kata Pengantar	v
Daftar Isi	xi
Daftar Gambar	xvi
Daftar Tabel	xviii
Daftar Lampiran	xx
Daftar Lambang dan Singkatan	xxi
Abstrak	xxiv
Abstract	xxv

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang	1
B. Perumusan Masalah Penelitian	5
C. Tujuan Penelitian	6
1. Tujuan umum	6
2. Tujuan khusus	6
D. Manfaat Penelitian	6
E. Keaslian Penelitian	7

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Daur Hidup <i>P. falciparum</i>	10
B. Manifestasi Klinis Penderita Malaria <i>P. falciparum</i>	12
1. Patogenesis malaria	12
2. Patogenesis Malaria Berat	14
C. <i>Merozoite Surface Protein</i>	16
1. Struktur <i>Merozoite Surface Protein P. falciparum</i>	16
2. Fungsi <i>Merozoite Surface Protein (MSP)</i>	20
a. Peran MSP dalam invasi merozoit ke eritrosit	20
b. Pengaruh MSP terhadap gejala klinis malaria	23
c. Pengaruh MSP terhadap respon terapi	25
3. Manifestasi klinis penyakit malaria	26

4. Manifestasi umum malaria	27
5. Manifestasi klinis malaria falciparum	32
D. Respon imunitas inang terhadap malaria	35
1. Intensitas transmisi malaria	40
2. Derajat malaria	41
3. Pengobatan malaria falciparum	43
a. Pengobatan malaria ringan	43
b. Pengobatan malaria berat	44
c. Respon terhadap obat anti malaria	46
E. Landasan Teori	47
F. Kerangka Teori	49
G. Kerangka Konsep	50
H. Hipotesis	51

BAB III METODELOGI PENELITIAN

A. Rancangan Penelitian	52
B. Sampel Penelitian	52
C. Waktu dan Tempat	54
D. Alat dan Bahan Penelitian	54
1. Alat	54
2. Bahan	55
E. Prosedur Penelitian	55
1. Klinis	55
a. Diagnosis malaria yang definitif	55
b. Pemeriksaan lainnya	56
c. Pengobatan malaria	56
d. Penilaian respon pengobatan malaria	57
1. Laboratorium	57
a. Pemeriksaan mikroskopis malaria	57
1. Pengambilan sampel darah	57
2. Perhitungan jumlah parasit	58
b. Ekstraksi DNA DNA <i>P.falciparum</i> dari kertas saring Whatman	58
c. Prosedur pelaksanaan nested PCR <i>P.falciparum</i> , gen msp1 dan msp2	59
d. Elektroforesis produk PCR	61

F.	Variabel Penelitian	65
G.	Definisi Operasional	66
H.	Alur Penelitian	72
1.	Registrasi pasien dan penomoran	72
2.	<i>Informed consent</i> dan hak setiap pasien	72
3.	Pemeriksaan laboratorium	73
4.	Penomoran sampel	74
5.	Terapi dan evaluasi	74
6.	Analisa biomolekuler gen MSP1 dan MSP2 pada <i>P.falciparum</i>	74
I.	Analisis Data Penelitian	75
J.	Etika Penelitian	77
BAB IV	HASIL PENELITIAN	
A.	Hasil Penelitian	78
1.	Distribusi demografik sampel penelitian	78
2.	Hasil analisis nested PCR <i>Plasmodium falciparum</i>	84
3.	Hasil analisis PCR MSP 1	92
4.	Hasil analisis PCR MSP 2	93
BAB V	PEMBAHASAN	
A.	Menganalisis Manifestasi Klinis pada Penderita Malaria p. <i>Falciparum</i> di Provinsi Aceh	102
B.	Hubungan Gen <i>Msp1</i> Dan <i>Msp2</i> Terhadap Manifestasi Klinis, Densitas Parasit, Tingkat Keparahan Malaria dan Respon Terapi	103
C.	Hubungan gen <i>msp1</i> terhadap manifestasi klinis, densitas parasit, tingkat keparahan malaria dan respon terapi	106
D.	Hubungan gen <i>msp2</i> terhadap manifestasi klinis, densitas parasit, tingkat keparahan malaria dan respon terapi	109
E.	Hubungan <i>multiplicity of infection</i> (MOI) terhadap manifestasi klinis, densitas parasit, tingkat keparahan malaria dan respon terapi	111

BAB V	KESIMPULAN DAN SARAN	
	A. Kesimpulan	115
	B. Saran	115
DAFTAR PUSTAKA		116
Ringkasan		125
Lampiran		145

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Keterangan	Halaman
Gambar 1	Siklus hidup Plasmodium	10
Gambar 2	Struktur organisasi genom <i>P. falciparum</i>	17
Gambar 3	Mekanisme Patogenesis	19
Gambar 4	Model ekspresi PfEMP-1 pada <i>P. falciparum</i>	22
Gambar 5	Respon imun inang terhadap malaria yang dimediasi oleh sel dendrit	37
Gambar 6	Kerangka teori	49
Gambar 7	Kerangka konsep	50
Gambar 8	Variabel independen dan dependen	65
Gambar 9	Alur penelitian	76
Gambar 10	Sebaran jumlah kasus malaria di Provinsi Aceh	79
Gambar 11	Skema pengerjaan sampel penelitian	80
Gambar 12	Hasil <i>genotyping nested-2</i> PCR <i>P. falciparum</i> sepanjang 205 bp, menggunakan 1 µL DNA ladder 100 bp dari Vivantis, Selangor, Malaysia, EtBr sebanyak 5 µL dari Promega, Madison, USA, Agarose 1,5% dari Bioron, Germany, Elfo selama 60 menit/100 volt, volume total PCR sebanyak 25 µL dan visualisasi hasil amplifikasi menggunakan <i>GelDoc BioRad</i> (721-BR-02-359)	85
Gambar 13	Hasil <i>genotyping</i> MSP-1 (K1) sepanjang 176 bp, menggunakan 1 µL DNA ladder 100 bp dari Vivantis, Selangor, Malaysia, EtBr sebanyak 5 µL dari Promega, Madison, USA, Agarose 1,5% dari Bioron, Germany, Elfo selama 60 menit/100 volt, volume total PCR sebanyak 25 µL dan visualisasi hasil amplifikasi menggunakan <i>GelDoc BioRad</i> (721-BR-02-359)	86
Gambar 14	Hasil <i>genotyping</i> MSP-1 (MAD) sepanjang 201 bp, menggunakan 1 µL DNA ladder 100 bp dari Vivantis, Selangor, Malaysia, EtBr sebanyak 5 µL dari Promega, Madison, USA, Agarose 1,5% dari Bioron, Germany, Elfo selama 60 menit/100 volt, volume total PCR sebanyak 25 µL dan visualisasi hasil amplifikasi menggunakan <i>GelDoc BioRad</i> (721-BR-02-359)	87
Gambar 15	Hasil <i>genotyping</i> MSP-1 (RO33) sepanjang 215 bp, menggunakan 1 µL DNA ladder 100 bp dari Vivantis, Selangor, Malaysia, EtBr sebanyak 5 µL dari Promega, Madison, USA, Agarose 1,5% dari Bioron, Germany, Elfo selama 60 menit/100 volt, volume total PCR sebanyak 25 µL dan visualisasi hasil amplifikasi menggunakan <i>GelDoc BioRad</i> (721-BR-02-359)	88

Gambar	Keterangan	Halaman
Gambar 16	Hasil <i>genotyping</i> MSP 2 (3D7) sepanjang 600 bp, menggunakan 1 µL DNA ladder 100 bp dari Vivantis, Selangxxor, Malaysia, EtBr sebanyak 5 µL dari Promega, Madison, USA, Agarose 1,5% dari Bioron, Germany, Elfo selama 60 menit/100 volt, volume total PCR sebanyak 25 µL dan visualisasi hasil amplifikasi menggunakan <i>GelDoc BioRad</i> (721-BR-02-359) 89
Gambar 17	Hasil <i>genotyping</i> MSP 2 (FC27) sepanjang 400 bp, menggunakan 2 µL DNA ladder 100 bp dari Vivantis, Selangor, Malaysia, EtBr sebanyak 5 µL dari Promega, Madison, USA, Agarose 1,5% dari Bioron, Germany, Elfo selama 60 menit/100 volt, volume total PCR sebanyak 25 µL dan visualisasi hasil amplifikasi menggunakan <i>GelDoc BioRad</i> (721-BR-02-359) 90
Gambar 18	Distribusi gejala klinis responden penelitian 100
Gambar 19	Grafik densitas parasit, tingkat keparahan (<i>severity</i>) dan respon terapi 101

DAFTAR TABEL

Tabel	Keterangan	Halaman
Tabel 1	Sekuens primer <i>nested</i> PCR identifikasi <i>Genus</i> dan <i>Spesies</i> <i>P. falciparum</i> , MSP1 dan MSP2 60
Tabel 2	Campuran reaksi PCR <i>nested</i> pertama dan kedua untuk identifikasi <i>Plasmodium</i> 61
Tabel 3	Campuran reaksi PCR identifikasi <i>msp 1</i> dan <i>msp 2</i> 63
Tabel 4	Distribusi frekuensi responden penelitian (n=90) 81
Tabel 5	Profile distribusi alel gen MSP1 dan MSP2 83
Tabel 6	Data responden berdasarkan gejala klinis (n= 90) 91
Tabel 7	Gen <i>msp</i> terhadap manifestasi klinis pasien malaria <i>P. falciparum</i> 92
Tabel 8	Hasil analisis jenis alel terhadap si klinis pasien 94
Tabel 9	Tabulasi silang jenis gen terhadap keparahan, desitas parasit dan respon terapi pasien malaria <i>P. falciparum</i> 96
Tabel 10	Tabulasi silang jenis alel terhadap gejala klinis pasien malaria <i>P. falciparum</i> 97
Tabel 11	Tabulasi silang jenis alel terhadap respon terapi pasien malaria <i>P. falciparum</i> 98
Tabel 12	Alel gen <i>msp2</i> terhadap respon terapi dan severity 99

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Keterangan	Halaman
Lampiran 1	Lembar <i>inform consent</i> 145
Lampiran 2	Surat izin penelitian dari Dinas Kesehatan Provinsi Aceh 147
Lampiran 3	Lembar <i>Ethical Clearence</i> 148
Lampiran 4	Lembar penjelasan prosedur penelitian 149
Lampiran 5	SOP Pengambilan sampel darah responden penelitian 151
Lampiran 6	SOP pembuatan hapusan darah tipis 153
Lampiran 7	SOP pembuatan hapusan darah tebal 155
Lampiran 8	SOP pelaksanaan isolasi DNA 158
Lampiran 9	Formulir rekam medik 160
Lampiran 10	Hasil analisis statistik 171
Lampiran 11	SOP pelaksanaan PCR 198
Lampiran 12	Curriculum Vitea 205

DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN

A	<i>Alanina (ala) dan Adenine</i>
AAQ	<i>Artesunat dan amodiakuin</i>
ABI	<i>Applied Bio System</i>
AHA	<i>Anemia Hemolitik Akut</i>
Alel	<i>Susunan molekul DNA</i>
Arg	<i>Arginin</i>
A-BC	<i>ATP-Binding Cassette</i>
ACT	<i>Artemisinin-Based Combination Therapy</i>
AKB	<i>Angka Kematian Bayi</i>
AKI	<i>Angka Kematian Ibu</i>
API	<i>Annual Parasites Incidence per 1.000 penduduk</i>
AQ	<i>Amodiaquine (amodiakuin)</i>
AS	<i>Artesunate</i>
ATP	<i>Adenosin Tri Phosphate</i>
Bp	<i>Base Pairs (pasangan basa)</i>
BB	<i>Berat Badan</i>
BLAST	<i>Basic Local Alignment Search Tools</i>
BSC	<i>Biological Safety Cabinet</i>
C	<i>Cys (sisteina)</i>
cDNA	<i>complementary-Deoxyribonucleic Acid</i>
CI	<i>Confident Interval</i>
CNSHA	<i>Congenital Non Spherocytic Hemolytic Anemia</i>
cRNA	<i>complementary-Ribonucleic Acid</i>
CQ	<i>Choloquine (Klorokuin)</i>
DAQ	<i>Desethyl Amodiaquine</i>
dATP	<i>deoxy-Adenosine Trifosfat</i>
Depkes RI	<i>Departemen Kesehatan Republik Indonesia</i>
DHP	<i>Dehidroartemisinin dan Piperakuin</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid (asam deoksiribonukleat)</i>
dNTP	<i>deoxyribo-nucleotide triphosphate (deoksiribonukleotida tri fosfat)</i>
E	<i>Glu (asam glutamat)</i>
EDTA	<i>Etilen Diamin Tetra Asetat</i>
EtBr	<i>Ethidium bromide</i>
EtOH	<i>Ethanol</i>
(F) primers	<i>Forwards primers</i>

G	<i>Guanine (guanin)</i>
GIS	<i>Global Information Systems</i>
Gly	<i>Glisina (glisin)</i>
GPS	<i>Global Positioning Systems</i>
GSH	<i>Glutathione tereduksi</i>
GSHPX	<i>Glutathione peroksidase</i>
GSSG	<i>Glutathione teroksidasi</i>
G6P	<i>Glucose-6-phosphate</i>
G6PDd	<i>Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase deficiency</i>
H	<i>His (histidina)</i>
Hb	<i>Haemoglobin</i>
H ₂ O ₂	<i>Hydrogen peroxyte</i>
IV	<i>Intravena</i>
K	<i>Lys (lisina)</i>
Kemenkes R I	<i>Kementerian Kesehatan Republik Indonesia</i>
L	<i>Leu (Leusina)</i>
M	<i>Met (metionina)</i>
MDG's	<i>Millenium Development Goal's</i>
MEGA-5	<i>Molecular Evolutionary Genetic Analysis-5</i>
Met-Hb	<i>Metheoglobin</i>
mRNA	<i>messenger-RNA</i>
NAD	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide</i>
NADPH	<i>Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate-H (NADP yang tereduksi)</i>
NCBI	<i>National Center for Biotechnology Information</i>
NNJ	<i>Neonatal Jaundice</i>
NO	<i>Nitric Oxide</i>
N-PCR	<i>nested-Polymerase Chain Reaction</i>
P	<i>Pro (prolina)</i>
PBS	<i>Phosphate Buffer Saline (saline buffer fosfat)</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PCR-RFLP	<i>Polymerase Chain Reaction-Restiction Fragment Leght</i>
	<i>Polymorphism</i>
<i>P. falciparum</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>
<i>P. malariae</i>	<i>Plasmodium malariae</i>
<i>P. ovale</i>	<i>Plasmodium ovale</i>
<i>P. vivax</i>	<i>Plasmodium vivax</i>
PQ	<i>Primaquine (Primakuin)</i>

R	<i>Arg (Arginina)</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
(R) <i>Primer</i>	<i>Reverse Primers</i>
RDT	<i>Rapid Diagnostic Test</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
RSU	Rumah Sakit Umum
S	<i>Ser (serina)</i>
SatScan	<i>Software analyzes spatial temporal and space time data using spatial</i>
SH	<i>Sulphydryl</i>
SKDRT	Survei Kesehatan Dasar Rumah Tangga
SNP	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SOP	<i>Standart Operational Procedure</i>
T	<i>Timin</i>
TB	Tinggi Badan
TE	<i>Tris- Etilendiamin Tetra Asetat (EDTA)</i>
Thr	<i>Threonine</i>
Tm	<i>Time Melting temperature</i>
U	<i>Urasil</i>
UV	<i>Ultra violet</i>
V	<i>Val (Valina)</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>