

**HUBUNGAN INFEKSI *Plasmodium berghei* DENGAN  
BERAT BADAN JANIN MENCIT GALUR BALB/C BUNTING  
MELALUI PENINGKATAN EKSPRESI LIMFOSIT T CD8  
PADA PLASENTA**

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:  
**'Adilah Ulfiati**  
**105070016111002**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
MALANG**

**2014**

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

HUBUNGAN INFEKSI *Plasmodium berghei* DENGAN BERAT BADAN JANIN  
MENCIT GALUR BALB/C BUNTING MELALUI PENINGKATAN EKSPRESI  
LIMFOSIT T CD8 PADA PLASENTA

Oleh:

'Adilah Ulfiati

NIM: 105070106111002

Telah diuji pada

Hari : Jumat

Tanggal : 7 Februari 2014

dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji I

Prof. Dr. dr. Edi Widjajanto, MS, SpPK (K)

NIP. 195004271980021001

Penguji II/Pembimbing I

Penguji III/Pembimbing II

Dr.dr.Loeki Enggar Fitri,M.Kes,Sp.ParK

NIP. 196410131991032001

dr.Maimun Zulhaidah A.,M.Kes,SpPK

NIP. 197005261997022005

Mengetahui,


Ketua Program Studi Pendidikan Dokter

Prof. Dr. dr. Teguh Wahyu Sardjono, DTM&H, M.Sc, Sp.ParK

NIP. 19520410 198002 1001

Allah tidak pernah salah memilih hamba-Nya untuk memainkan peran di dunia ini. Hanya saja selanjutnya tergantung kita, apakah kita akan memainkan peran itu dengan totalitas, sekadarnya saja, atau bahkan dengan kemampuan minimal.

(Dila)



Maka apabila engkau telah selesai (dari suatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain) Q.S. 94:7

Teruntuk umi dan abi tercinta  
Yang tak pernah lupa ingatkan akhirat  
Tuk wujudkan mimpi bersama di surga  
Thank you very much for every second that I have with you

## KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis ucapkan kepada Allah SWT yang telah memberikan petunjuk dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul “Hubungan Infeksi *Plasmodium berghei* dengan Berat Badan Janin Mencit Galur Balb/C Bunting melalui Peningkatan Ekspresi Limfosit T CD8 pada Plasenta”.

Penulis menyadari bahwa baik dalam perjalanan studi maupun penyelesaian penelitian ini banyak memperoleh bimbingan dan motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa syukur dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. dr. Karyono Mintaroem SpPA, selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan saya kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. Dr. dr. Loeki Enggar Fitri, Mkes, Sp.ParK dan dr. Maimun Zulhaidah Arthamin, MKes, SpPK sebagai pembimbing yang dengan sabar membimbing saya, selalu menyempatkan untuk memberikan bimbingan di tengah kesibukan dan selalu memberikan semangat kepada saya sehingga saya dapat menyelesaikan tugas akhir ini.
3. Prof. Dr. dr. Edi Widjajanto, MS, SpPK (K) selaku penguji yang dengan baik hati menyempatkan waktunya untuk hadir menguji saya.
4. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB khususnya dr. Soemardini, MPd dan mba Betty Anggraeni Permatasari, SAP yang telah membantu saya dalam melengkapi administrasi tugas akhir.

5. Mba Heni Indrawati, S.Si, mba Surya Kurnia Hayati S.Si, mas Wahyudha Ngatiril Lady, S.Si dan mba Findy Antika, SAP selaku analis laboratorium di Parasitologi, Biomedik dan Patologi Anatomi yang telah membantu dalam melakukan penelitian.
6. Yang tercinta umi Mira Roza, abi Misno, opa Asril, oma Marni, dan tante Rita yang selalu memberikan motivasi dan doa dalam setiap sujudnya serta adik Ghaida Mastura, Adzkie Rhodiyah, Muzzammil Fathurrahman, Khalisah Hanan dan keluarga besar Asril atas segala pengertian dan kasih sayangnya.
7. Untuk teman senasib seperjuangan Bougenvil Ungu, Nur Fahma Pradiptasari, Bu Rahma, Bu yuli dan Mas Jarot. Terimakasih atas pengalaman yang tak terlupakan di penelitian ini.
8. Untuk teman-teman satu lingkaran perjuangan khususnya mba Primanita Setyowati, S.Gz dan seluruh teman-teman SPKD serta Doepatoe khususnya Ririe Rasky Irdelia dan Hana' Ad'ha Rodhiyah. Terimakasih atas kebersamaan yang tidak terganti setiap momennya serta doa dan dukungannya.
9. Teman-teman Pendidikan dokter 2010 beserta semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Akhir kata, besar harapan agar Tugas Akhir ini dapat dirasakan manfaatnya bagi semua pihak. Penulis sadar Tugas Akhir ini masih belum sempurna. Oleh karena itu, saran dan kritik membangun sangat diharapkan oleh penulis agar penelitian selanjutnya dapat lebih baik dan akhirnya akan memberikan manfaat bagi masyarakat khususnya di bidang kesehatan.

Malang, 7 Februari 2014

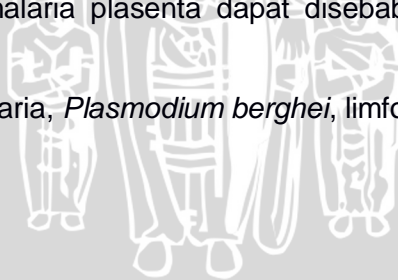
Penulis

## ABSTRAK

Ulfiati, 'Adilah. 2014. **Hubungan Infeksi *Plasmodium Berghei* dengan Berat Badan Janin Mencit Galur Balb/C Bunting melalui Peningkatan Ekspresi Limfosit T CD8 pada Plasenta.** Tugas Akhir, Program Sudi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr. dr. Loeki Enggar Fitri, MKes, Sp.ParK. (2) dr. Maimun Zulhaidah Arthamin, MKes, SpPK.

Infeksi malaria pada kehamilan dapat menyebabkan kematian ibu dan berat badan lahir rendah pada janin. Hal tersebut dipengaruhi oleh peningkatan produksi mediator inflamasi dan aktivitas sel imun. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan infeksi *Plasmodium berghei* dengan berat badan janin melalui ekspresi limfosit T CD8 dalam proses patofisiologi perkembangan janin pada kehamilan mencit Balb/C dengan infeksi *Plasmodium Berghei*. Hewan coba mencit galur Balb/C bunting (primigravida) dibagi menjadi kelompok perlakuan yang diinfeksi *Plasmodium berghei* pada hari ke-9 pasca kawin (9 mencit) dan kelompok kontrol yang tidak diinfeksi *Plasmodium berghei* (8 mencit). Pembedahan dilakukan pada hari ke-18 pasca kawin untuk mengisolasi janin dan plasenta. Peningkatan ekspresi limfosit T CD4 pada plasenta dihitung dengan pewarnaan imunohistokimia dan berat badan janin diukur dengan skala analitik (Mettler AE 50). Hasil analisis *independent t test* menunjukkan bahwa ekspresi limfosit T CD8 dan berat badan janin mencit meningkat pada kelompok perlakuan secara bermakna ( $p=0,001$ ;  $p=0,003$ ). Pada uji korelasi pearson menunjukkan adanya korelasi negatif antara ekspresi limfosit T CD8 ( $r=-0.663$ ,  $p=0.006$ ) dengan berat badan janin. Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa penurunan berat badan janin pada malaria plasenta dapat disebabkan oleh peningkatan limfosit T CD8.

Kata kunci: Kehamilan, Malaria, *Plasmodium berghei*, limfosit T CD8, Berat badan janin rendah

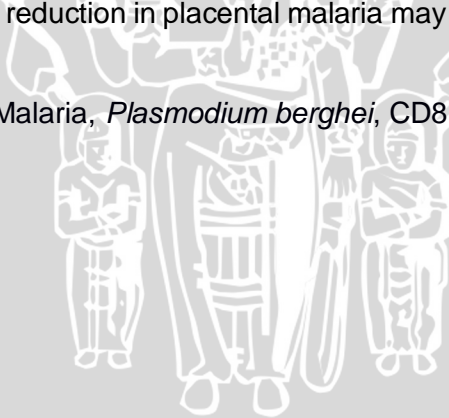


## ABSTRACT

Ulfiati, 'Adilah. 2014. **Correlation between *Plasmodium berghei* Infection and Fetal Weight of Balb/C Pregnant Mice through CD8 T Cells Expression on Placenta.** Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Dr. dr. Loeki Enggar Fitri, MKes, Sp.ParK. (2) dr. Maimun Zulhaidah Arthamin, MKes, SpPK.

Malarial infection during pregnancy can cause maternal mortality and low birth weight of the fetal. Those can be influenced by elevating of mediator inflammatory and increasing of immune cells activities. This study was aimed to know the correlation between *Plasmodium berghei* infection and fetal weight through CD8 T cells expression in pathological process of fetal development in pregnant *Plasmodium berghei* infected Balb/C mice. Female *Mus musculus* Balb/C (primigravida) were divided into treatment group (9 mice infected by *Plasmodium berghei* on the 9<sup>th</sup> day of post mating) and control group (8 normal mice). Surgery performed on the 18<sup>th</sup> day of post mating to isolate the fetus and the placenta. Expression of placenta CD8 T cells was counted by immunohistochemical staining and fetal weight was measured by analytical scale (Mettler AE 50). Independent T test showed that expression of CD8 T cells and fetal weight increase significantly in treatment group ( $p=0.001$ ;  $p=0.003$ ). Moreover, Pearson correlation test showed that there was negative correlation between elevated CD8 T cells ( $r=-0.633$ ,  $p=0.006$ ) expression in treatment group and fetal weight. The conclusion of this study is that fetal weight reduction in placental malaria may be caused by elevating of CD8 T cells.

Keywords: Pregnancy, Malaria, *Plasmodium berghei*, CD8 T cell, low fetal weight



DAFTAR ISI

|                              | Halaman |
|------------------------------|---------|
| Halaman Judul.....           | i       |
| Halaman Pengesahan .....     | ii      |
| Halaman Peruntukan .....     | iii     |
| Kata Pengantar.....          | iv      |
| Abstrak .....                | vi      |
| Abstract .....               | vii     |
| Daftar Isi.....              | viii    |
| Daftar Gambar .....          | xiii    |
| Daftar Tabel.....            | xiv     |
| Daftar Lampiran .....        | xv      |
| Daftar Singkatan.....        | xiv     |
| <br>                         |         |
| <b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>     |         |
| 1.1 Latar Belakang.....      | 1       |
| 1.2 Masalah Penelitian.....  | 4       |
| 1.2.1 Sub Masalah.....       | 4       |
| 1.3 Tujuan Penelitian.....   | 4       |
| 1.3.1 Tujuan Umum.....       | 4       |
| 1.3.1 Tujuan Khusus .....    | 5       |
| 1.4 Manfaat Penelitian.....  | 5       |
| 1.4.1 Manfaat Akademik ..... | 5       |
| 1.4.2 Manfaat Praktis .....  | 5       |





**BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA**

|  |    |
|--|----|
| 2.1 Malaria .....  | 6  |
| 2.1.1 Definisi dan Etiologi Malaria.....                     | 6  |
| 2.1.2 Siklus Hidup Plasmodium dan Patofisiologi Malaria..... | 6  |
| 2.2 Malaria Plasenta.....                                    | 8  |
| 2.2.1 Pengertian.....  | 8  |
| 2.2.2 Patofisiologi Malaria Plasenta.....                    | 9  |
| 2.3 Immunopatologi pada Malaria Plasenta.....                | 10 |
| 2.3.1 Respons Imun .....                                     | 11 |
| 2.3.2 Peranan Sitokin .....                                  | 12 |
| 2.3.3 Peran CD8.....   | 14 |
| 2.4 Mencit Galur BALB/c.....                                 | 16 |
| 2.5 <i>Plasmodium berghei</i> .....                          | 18 |

**BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN**

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| 3.1 Kerangka Konsep Penelitian ..... | 20 |
| 3.2 Hipotesis Penelitian.....        | 22 |

**BAB 4 METODE PENELITIAN**

|   |    |
|---|----|
| 4.1 Rancangan Penelitian .....          | 23 |
| 4.2 Populasi dan Sampel Penelitian..... | 23 |
| 4.3 Variabel Penelitian .....           | 24 |
| 4.3.1 Variabel Bebas.....               | 24 |



|   |    |
|---|----|
| 4.3.2 Variabel Antara.....                                | 24 |
| 4.3.3 Variabel Tergantung.....                            | 24 |
| 4.3.4 Variabel Kendali.....                               | 24 |
| 4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian.....                      | 25 |
| 4.5 Definisi Operasional.....                             | 25 |
| 4.6 Alat dan Bahan Penelitian.....                        | 26 |
| 4.6.1 Perawatan Mencit.....                               | 26 |
| 4.6.2 Inokulasi <i>Plasmodium berghei</i> .....           | 27 |
| 4.6.3 Pengukuran Derajat Parasitemia.....                 | 27 |
| 4.6.4 Pembedahan Mencit.....                              | 27 |
| 4.6.5 Pembuatan Spesimen Histopatologi.....               | 27 |
| 4.6.6 Deparafinisasi.....                                 | 27 |
| 4.6.7 Immunohistokimia.....                               | 28 |
| 4.7 Prosedur Penelitian.....                              | 28 |
| 4.7.1 Pembuntingan Mencit.....                            | 28 |
| 4.7.2 Inokulasi <i>Plasmodium berghei</i> galur ANKA..... | 29 |
| 4.7.3 Pengukuran Parasitemia Derajat.....                 | 31 |
| 4.7.4 Pembedahan Mencit.....                              | 32 |
| 4.7.5 Pembuatan Spesimen Histopatologi Plasenta.....      | 32 |
| 4.7.6 Deparafinisasi.....                                 | 34 |
| 4.7.7 Immunohistokimia.....                               | 35 |
| 4.7.8 Pengamatan Ekspresi CD8.....                        | 36 |
| 4.7.9 Pemeriksaan Berat Badan Lahir Janin.....            | 37 |
| 4.8 Pengumpulan dan Analisa Data.....                     | 37 |
| 4.8.1 Pengumpulan Data.....                               | 37 |

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 4.8.2 Analisa Data .....   | 37 |
| 4.9 Etika Penelitian ..... | 38 |
| 4.10 Alur Penelitian ..... | 38 |

## BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

|  |    |
|--|----|
| 5.1 Hasil Penelitian .....   | 39 |
| 5.1.1 <i>Pregnancy Rate</i> .....  | 39 |
| 5.1.2 Derajat Parasitemia Mencit Kelompok Perlakuan.....                           | 40 |
| 5.1.3 Berat Badan Janin .....  | 40 |
| 5.1.4 Ekspresi CD8 .....   | 42 |
| 5.2 Analisis Data .....  | 43 |
| 5.2.1 Perbedaan Berat Badan Janin Kelompok Kontrol dan<br>Kelompok Perlakuan ..... | 43 |
| 5.2.2 Perbedaan Ekspresi CD 8 Kelompok Kontrol dan<br>Kelompok Perlakuan .....     | 44 |
| 5.2.3 Analisis Korelasi Berat Badan Janin dan Ekspresi CD8 .....                   | 44 |
| 5.2.4 Analisis Korelasi Derajat Parasitemia dan Ekspresi CD8.....                  | 45 |
| 5.2.5 Analisis Korelasi Derajat Parasitemia dan Berat Badan<br>Janin .....         | 46 |

## BAB 6 PEMBAHASAN

|   |    |
|---|----|
| 6.1 <i>Pregnancy Rate</i> .....                                 | 47 |
| 6.2 Berat Badan Janin pada Malaria Plasenta.....                | 48 |
| 6.3 Ekspresi sel CD8 pada Plasenta yang Terinfeksi Malaria..... | 50 |

|   |    |
|---|----|
| 6.4 Hubungan antara Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR) dan Sel CD8 pada Malaria Plasenta.....             | 51 |
| 6.5 Hubungan antara Derajat Parasitemia dan Bayi Berat Lahir Rendah (BBLR) pada Malaria Plasenta..... | 52 |
| 6.6 Hubungan antara Derajat Parasitemia dengan Rendahnya Berat Badan Janin pada Malaria Plasenta..... | 53 |

**BAB 7 PENUTUP**

|                      |    |
|----------------------|----|
| 7.1 Kesimpulan ..... | 55 |
| 7.2 Saran .....      | 55 |

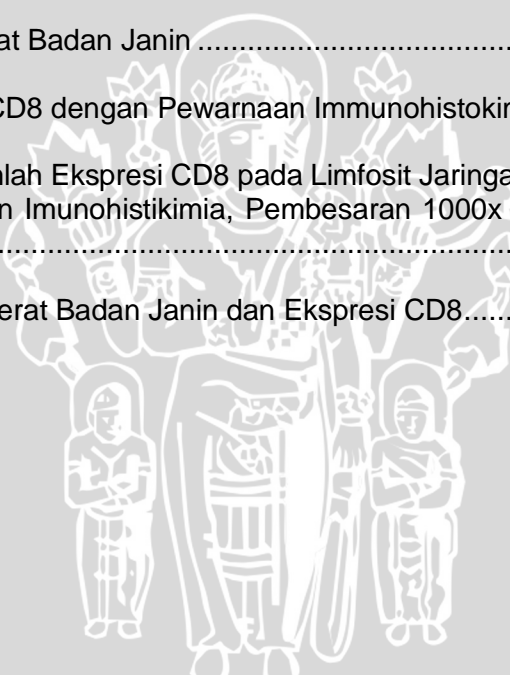
|                      |    |
|----------------------|----|
| Daftar Pustaka ..... | 56 |
|----------------------|----|

|               |    |
|---------------|----|
| Lampiran..... | 62 |
|---------------|----|



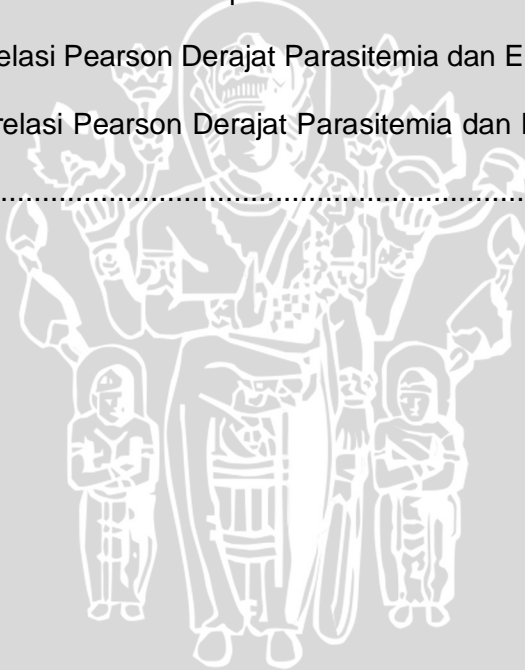
DAFTAR GAMBAR

|   | Halaman |
|---|---------|
| Gambar 2.1 Siklus Hidup <i>Plasmodium falciparum</i> pada Wanita Hamil.....   | 10      |
| Gambar 2.2 Respons imun dan produksi sitokin selama infeksi malaria stadium darah.....  | 14      |
| Gambar 2.3 Gambaran Histologi Plasenta Mencit .....   | 17      |
| Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian .....   | 20      |
| Gambar 4.1 Bagan Desain Penelitian .....  | 39      |
| Gambar 5.1 Grafik Berat Badan Janin .....   | 41      |
| Gambar 5.2 Ekspresi CD8 dengan Pewarnaan Immunohistokimia .....   | 42      |
| Gambar 5.3 Grafik Jumlah Ekspresi CD8 pada Limfosit Jaringan Plasenta dengan Pengecatan Immunohistokimia, Pembesaran 1000x Mikroskop Cahaya ..... | 43      |
| Gambar 5.4 Korelasi Berat Badan Janin dan Ekspresi CD8.....   | 45      |



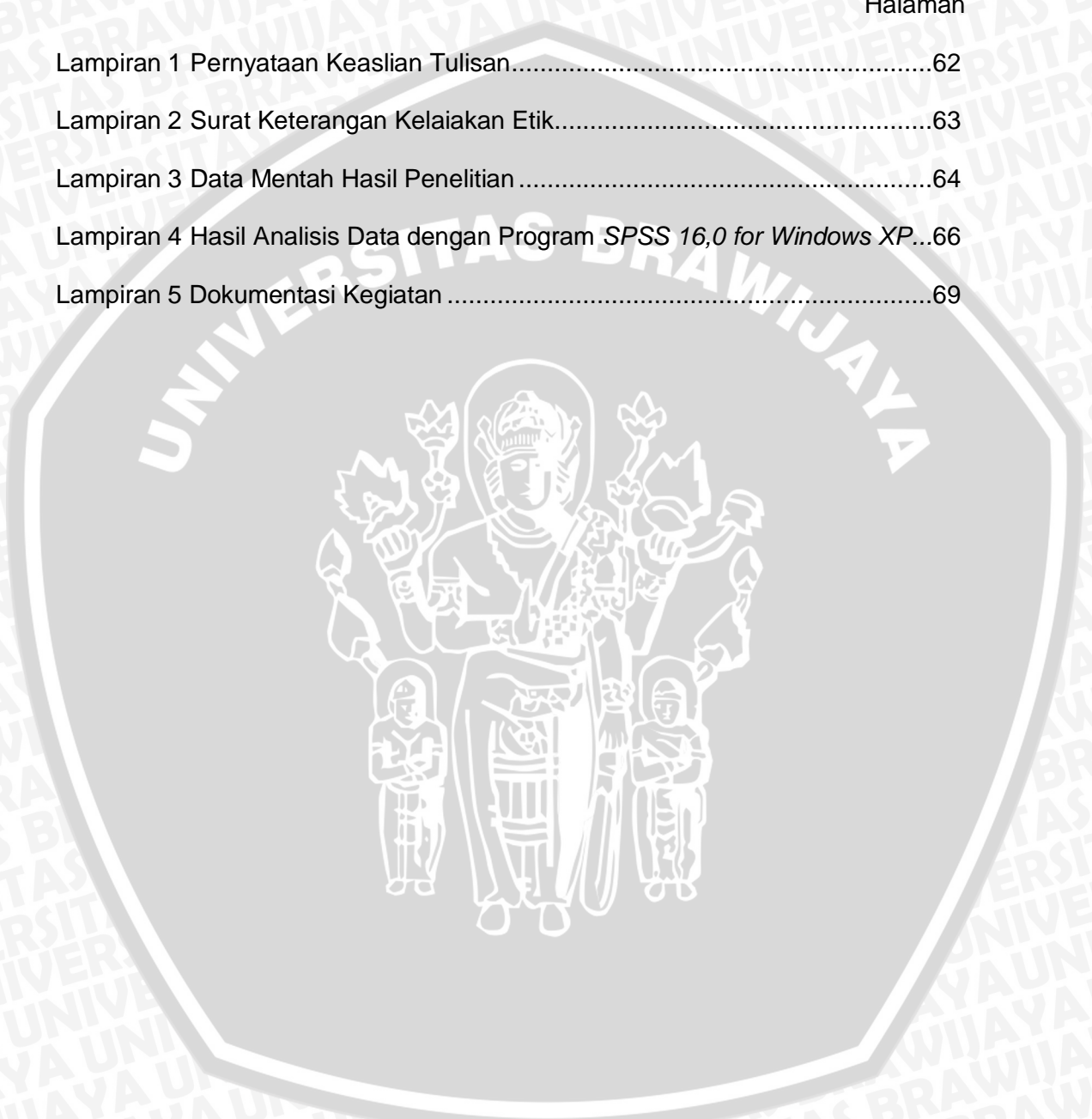
DAFTAR TABEL

|   |    |
|---|----|
| Tabel 2.1 Data Biologis Mencit di Laboratorium .....  | 16 |
| Tabel 2.2 Perbandingan Kehamilan Mencit dan Manusia .....   | 18 |
| Tabel 5.1 <i>Pregnancy Rate</i> Mencit Bunting .....  | 40 |
| Tabel 5.2 Ringkasan Hasil Uji <i>Independent t Test</i> Berat Badan Janin.....                              | 43 |
| Tabel 5.3 Ringkasan Hasil Uji <i>Independent t Test</i> Ekspresi CD8 Limfosit Jaringan Plasenta Mencit..... | 44 |
| Tabel 5.4 Hasil Uji Korelasi Pearson Ekspresi CD8 dan Berat Badan Janin .....                               | 45 |
| Tabel 5.5 Hasil Uji Korelasi Pearson Derajat Parasitemia dan Ekspresi CD8 .....                             | 46 |
| Tabel 5.6 Hasil Uji Korelasi Pearson Derajat Parasitemia dan Berat Badan Janin.....                         | 46 |



## DAFTAR LAMPIRAN

|  | Halaman |
|--|---------|
| Lampiran 1 Pernyataan Keaslian Tulisan.....                                      | 62      |
| Lampiran 2 Surat Keterangan Kelaikanan Etik.....                                 | 63      |
| Lampiran 3 Data Mentah Hasil Penelitian .....                                    | 64      |
| Lampiran 4 Hasil Analisis Data dengan Program <i>SPSS 16,0 for Windows XP</i> .. | 66      |
| Lampiran 5 Dokumentasi Kegiatan .....  | 69      |



## DAFTAR SINGKATAN

|                     |   |
|---------------------|---|
| API                 | : <i>Annual Parasite Incident</i>                             |
| BM                  | : <i>Basal Plasma Membrane</i>                                |
| CD8                 | : <i>Cluster of Differentiation 8</i>                         |
| CSA                 | : <i>Chondroitin Sulphate A</i>                               |
| DAB                 | : <i>Diamino Benzidine</i>                                    |
| FBS                 | : <i>Fetal Bovine Serum</i>                                   |
| ICAM                | : <i>Intercellular Adhesion Molecule</i>                      |
| IFN $\gamma$        | : <i>Interferon gamma</i>                                     |
| Ig                  | : <i>Immunoglobulin</i>                                       |
| IL                  | : <i>Inteleukin</i>   |
| IUGR                | : <i>Intrauterine Growth Restriction</i>                      |
| MBS                 | : <i>Mass Blood Survey</i>                                    |
| MHC                 | : <i>Major Histocompatibility Complex</i>                     |
| MVM                 | : <i>Microvillous Plasma Membrane</i>                         |
| NK                  | : <i>Natural Killer</i>                                       |
| <i>P. berghei</i>   | : <i>Plasmodium Berghei</i>                                   |
| <i>P.falciparum</i> | : <i>Plasmodium falciparum</i>                                |
| <i>P.knowlesi</i>   | : <i>Plasmodium knowlesi</i>                                  |
| <i>P.malariae</i>   | : <i>P.lasmodium malariae</i>                                 |
| <i>P.ovale</i>      | : <i>Plasmodium ovale</i>                                     |
| <i>P.vivax</i>      | : <i>Plasmodium vivax</i>                                     |
| PBS                 | : <i>Phosphate Buffered Saline</i>                            |
| PfEMP1              | : <i>Plasmodium falciparum Erythrocyte Membrane Protein 1</i> |



SA-HRP : *Strep Avidin-Horse Radis Peroxidase*

TCR : *T cell Receptor*

Th : *T helper*

TIA : *T-cell Intracelluler Antigen*

TNF : *Tumour Necrosis Factor*

