

**HUBUNGAN ANTARA SEKUESTRASI ERITROSIT TERINFEKSI,  
INFILTRASI MONOSIT, DAN PIGMEN PARASIT DENGAN BERAT  
BADAN LAHIR RENDAH (BBLR) BAYI DARI IBU HAMIL TERINFEKSI  
*Plasmodium vivax* DI NUSA TENGGARA TIMUR**

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



**Oleh:**

**Nabila Erina Erwan**

**NIM: 155070100111061**

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**MALANG**

**2019**

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

HUBUNGAN ANTARA SEKUESTRASI ERITROSIT TERINFEKSI, INFILTRASI MONOSIT, DAN PIGMEN PARASIT DENGAN BERAT BADAN LAHIR RENDAH (BBLR) BAYI DARI IBU HAMIL TERINFEKSI *Plasmodium vivax* DI NUSA TENGGARA TIMUR

Oleh:

Nabila Erlina Erwan

NIM: 155070100111061

Telah diuji pada

Hari Kamis

Tanggal 10 Januari 2019

dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji I

dr. Saptadi Yulianto, M.Kes., Sp.A (K)

NIP.198009202012121003

Pembimbing II/Penguji II,

Prof. Dr. dr. Lokei Enggar Fitri, M.Kes.Sp.ParK

NIP. 196410131991032001

Pembimbing II/Penguji III

dr. Nugrahanti Praseyorini, Sp.OG(K)

NIP. 196707282003122001

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Kedokteran

dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K)

NIP. 196310221996012001

**PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN**

Saya yang bertanda tangan dibawah ini :

Nama : Nabila Erina Erwan  
NIM : 155070100111061  
Program Studi : Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya,

menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini benar-benar hasil karya, bukan merupakan pengambil-alihan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya. Apabila dikemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 30 Desember 2018

Yang membuat pernyataan,



(Nabila Erina Erwan)

NIM. 155070100111061

## KATA PENGANTAR

Alhamdulillahirobbil'aalamiin kepada Allah Subhanahu wa ta'ala, penulis mampu menyelesaikan Tugas Akhir yang berjudul "Hubungan antara Sekuestrasi Eritrosit, Infiltrasi monosit, dan Pigmen Parasit dengan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) Bayi dari Ibu Hamil Terinfeksi *Plasmodium vivax* di Nusa Tenggara Timur". Dengan terselesainya Tugas Akhir ini penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. **Dr. dr. Sri Andarini, M.Kes.**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. **dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K).**, selaku Ketua Program Studi Sarjana Kedokteran Universitas Brawijaya.
3. **Prof. Dr. dr. Loeki Enggar Fitri, M.Kes., Sp.ParK**, selaku dosen pembimbing I yang sangat sabar dalam memberi arahan, nasihat, dan koreksi yang sangat membantu.
4. **dr. Nugrahanti Prasetyorini, Sp.OG(K)**, selaku dosen pembimbing II yang memberikan saran dan koreksi yang sistematis.
5. **dr. Saptadi Yulianto, M.Kes., Sp.A(K)**, selaku dosen penguji yang memberikan banyak masukan yang membangun untuk ke depannya.
6. **Mbak Henny, Pak Budi, Mas Didin** selaku analis Laboratorium Parasitologi yang banyak membantu penulis dalam penelitian.
7. Kedua orang tua saya yang sangat saya sayangi dan hormati, **Ir. Erwan Syamsuddin, M.Si (Alm)** dan **dr. Madina Firdaus**, atas doa yang tidak pernah putus, dukungan, dan masukan yang setiap waktu diberikan sejak saya lahir hingga saat ini.

8. Adik-adik saya yang sangat saya sayangi, **Muhammad Rafif Raihan Syamsuddin, Fatimah Az Zahra, dan Amirah Farah Adiba** atas doa, semangat, bantuan, dan motivasi yang telah diberikan sampai saat ini.
9. Teman-teman seperjuangan saya, kelas **PD-B 2015** yang senantiasa mengisi hari-hari perkuliahan di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya baik dalam suka maupun duka.
10. Tim perjuangan Tugas Akhir saya yang saya sayangi, **Icha, Hana, Isna, Latania** atas semangat, dukungan, dan bantuan selama menyelesaikan Tugas Akhir.
11. Sahabat belajar yang selalu mendoakan, menyemangati, memberi dukungan, dan menerima semua keluh kesah saya selama ini, **Adhita, Nisalaily, dan Salis.**
12. Dan semua pihak yang telah membantu menyelesaikan tugas akhir ini yang tidak bisa disebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa Tugas Akhir ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh karena itu, penulis membuka diri untuk segala kritik dan saran. Semoga Tugas Akhir ini bermanfaat bagi pembaca khususnya profesi di bidang kesehatan.

Malang, 30 Desember 2018

Penulis

## ABSTRAK

Erwan, Nabila Erina. 2019. **Hubungan antara Sekuestrasi Eritrosit Terinfeksi Plasmodium, Infiltrasi Monosit, dan Pigmen Parasit dengan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) Bayi dari Ibu Hamil Terinfeksi Plasmodium vivax di Nusa Tenggara Timur.** Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Prof. Dr. dr. Loeki Enggar Fitri, M.Kes, Sp. ParK. (2) dr. Nugrahanti Prasetyorini, Sp. OG (K)

Malaria pada kehamilan dapat menimbulkan komplikasi pada ibu dan juga pada janin berupa Berat Badan Lahir Rendah (BBLR). Mekanisme yang mendasari adalah sekuestrasi parasit yang dapat menimbulkan infiltrasi monosit dan pigmen malaria pada *intervillous space*. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui mekanisme *Plasmodium vivax* dalam patogenesis malaria plasenta. Penelitian ini adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Sampel jaringan plasenta didapat dari Maumere, Nusa Tenggara Timur. Sampel sejumlah 25 sampel terdiri dari 12 positif dan 13 negatif terinfeksi *Plasmodium vivax* yang dikonfirmasi melalui pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction (PCR)*. Sampel jaringan plasenta dilakukan pengecatan Hematoksilin-Eosin dan diamati dengan perbesaran 1000x pada 100 lapang pandang. Dilakukan penghitungan densitas parasit (sekuestrasi eritrosit terinfeksi), infiltrasi monosit, dan pigmen parasit. Pengamatan mikroskopis menemukan terdapat infiltrasi monosit dan akumulasi pigmen parasit malaria pada kelompok positif dan negatif dan tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok ( $p=0,583$ ;  $p=0,723$ ). Uji korelasi menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara infiltrasi monosit dan BBLR ( $p=0,626$ ;  $p=0,862$ ) serta antara pigmen parasit dan BBLR pada kedua kelompok ( $p=0,324$ ;  $p=0,181$ ). Selain itu juga tidak ada korelasi yang signifikan antara densitas parasit dan BBLR pada kedua kelompok ( $p=0,404$ ;  $p=0,064$ ) meskipun terdapat perbedaan signifikan pada densitas parasit pada plasenta antar kelompok ( $p=0,000$ ). Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa infeksi *Plasmodium vivax* menyebabkan plasenta akut, subakut, dan kronis pada ibu hamil terinfeksi subklinis di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur yang menyebabkan bayi BBLR.

Kata Kunci: BBLR, Infiltrasi Monosit, Malaria Plasenta, Pigmen Malaria, Sekuestrasi Eritrosit.



## ABSTRACT

Erwan, Nabila Erina. 2019. ***The Relationship between Sequestration of Infected Erythrocyte, Monocyte, and Parasite Pigment with Fetal Low Body Weight (LBW) from Pregnant Women with Plasmodium vivax Infection in Nusa Tenggara Timur***. Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Prof. Dr. dr. Loeki Enggar Fitri, M.Kes, Sp. ParK. (2) dr. Nugrahanti Prasetyorini, Sp. OG (K)

Malaria in pregnancy can cause complications to mother and fetus such as Low Birth Weight (LBW). The mechanism is based on the presence of parasite sequestration which can cause monocyte infiltration and malaria pigment in the intervillous space. This study was conducted to determine the mechanism of *Plasmodium vivax* in the pathogenesis of placental malaria and its relationship with fetal low body weight. This study was observational analytic with a cross-sectional approach. Placental tissue samples obtained from pregnant women who has low birth weight baby during delivery in Maumere, Nusa Tenggara Timur. Sample used in this study were 25 samples consisted of 12 positive and 13 negative samples. *Plasmodium vivax*-infected samples were confirmed by Polymerase Chain Reaction (PCR). Placental tissue samples made with Hematoxylin-Eosin staining and observed under 1000x magnification at 100 field using light microscope. Sequestration of *Plasmodium*-infected erythrocytes (parasite density), monocyte infiltration, malaria pigments accumulation were calculated. Microscopic observation revealed monocyte and malaria pigments accumulation both in positive and negative groups and no significant difference between groups ( $p=0.583$ ;  $p=0.723$ ). Correlation test showed that there was no significant relationship between monocyte infiltration and LBW in the positive group and negative group ( $p=0.626$ ;  $p=0.862$ ) as well as between parasitic pigments and LBW in both groups ( $p=0.324$ ;  $p=0.181$ ). Moreover there was also no significant correlation between parasite density and LBW in the positive and negative group ( $p=0.404$  ;  $p=0,064$ ) although there was a significant difference of placenta parasite density between groups ( $p=0,000$ ). From this study it can be concluded that *Plasmodium vivax* infection cause acute, sub acute and chronic malaria placenta in subclinically infected pregnant women in Maumere, Nusa Tenggara Timur that might cause LBW baby.

Keywords: Erythrocyte Sequestration, LBW, Malaria Pigment, Monocyte Infiltration, Placental Malaria.

**DAFTAR ISI**

Halaman

<b>HALAMAN JUDUL.....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN.....</b>	<b>ii</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN.....</b>	<b>iii</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRAK.....</b>	<b>vi</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN.....</b>	<b>xiv</b>
<b>BAB 1. PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	6
1.4.1 Manfaat Akademik.....	6
1.4.2 Manfaat Praktis.....	6
<b>BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Malaria.....	7
2.1.1 Epidemiologi Malaria.....	7



2.1.2 Siklus Hidup <i>Plasmodium sp.</i> .....	8
2.1.3 Patogenesis Malaria.....	10
2.2 Malaria pada Kehamilan.....	13
2.2.1 Epidemiologi Malaria pada Kehamilan.....	13
2.2.2 Macam Malaria pada Kehamilan.....	14
2.2.2.1 Malaria Kongenital.....	14
2.2.2.2 Malaria Plasenta.....	15
2.3 Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) .....	16
2.4 Peran Monosit dalam Patomekanisme Penyakit Malaria.....	18
2.5 Peran Pigmen Malaria dalam Patomekanisme Penyakit Malaria....	20
<b>BAB 3. KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	
3.1 Kerangka Konsep.....	21
3.2 Deskripsi Kerangka Konsep.....	22
3.3 Hipotesis Penelitian.....	22
<b>BAB 4. METODE PENELITIAN</b>	
4.1 Desain Penelitian.....	24
4.2 Sampel Penelitian.....	24
4.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi Penelitian.....	24
4.3.1 Kriteria Inklusi.....	24
4.3.2 Kriteria Eksklusi.....	25
4.4 Variabel Penelitian.....	25
4.4.1 Variabel Bebas.....	25
4.4.2 Variabel Terikat.....	25
4.4.3 Variabel Perancu.....	25

4.5 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	25
4.6 Alat dan Bahan Penelitian.....	26
4.7 Definisi Operasional.....	26
4.8 Prosedur Penelitian.....	28
4.8.1 Pembuatan Preparat Histologi Plasenta.....	28
4.8.2 Pemeriksaan Sekuestrasi Eritrosit Terinfeksi, Infiltrasi Monosit, dan Pigmen Parasit.....	28
4.9 Analisis Data.....	29
4.10 Alur Penelitian.....	29

## **BAB 5. HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA**

5.1 Hasil Penelitian.....	30
5.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	30
5.1.2 Pengamatan Sekuestrasi Eritrosit Terinfeksi, Infiltrasi Monosit, dan Pigmen Parasit pada Jaringan Plasenta.....	30
5.1.3 Hasil Penghitungan Densitas Parasit, Infiltrasi Monosit, dan Pigmen Parasit pada Jaringan Plasenta.....	31
5.1.4 Hasil Penimbangan Berat Badan Lahir pada Bayi.....	33
5.2 Analisis Data.....	34

## **BAB 6. PEMBAHASAN**

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian.....	37
6.1.1 Hubungan Sekuestrasi Eritrosit Terinfeksi dengan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR)-Kecil Masa Kehamilan (KMK) Bayi dari Ibu Hamil Terinfeksi <i>Plasmodium vivax</i> .....	37

6.1.2 Hubungan Infiltrasi Monosit dengan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR)-Kecil Masa Kehamilan (KMK) Bayi dari Ibu Hamil Terinfeksi <i>Plasmodium vivax</i> .....	40
6.1.3 Hubungan Pigmen Parasit dengan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR)-Kecil Masa Kehamilan (KMK) Bayi dari Ibu Hamil Terinfeksi <i>Plasmodium vivax</i> .....	42
6.2 Implikasi terhadap Bidang Kedokteran.....	43
6.3 Keterbatasan Penelitian.....	43
<b>BAB 7. PENUTUP</b>	
7.1 Kesimpulan.....	44
7.2 Saran.....	44
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	46
<b>LAMPIRAN-LAMPIRAN</b> .....	50

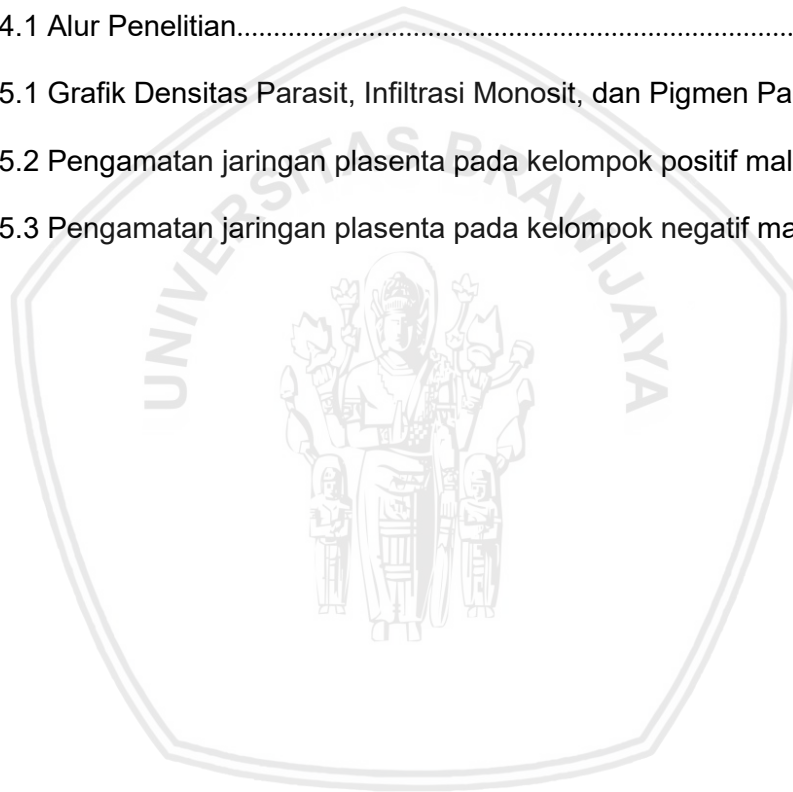
## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 5.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	30
Tabel 5.2 Hasil Penghitungan Densitas Parasit, Infiltrasi Monosit, dan Pigmen Parasit pada Jaringan Plasenta .....	31
Tabel 5.3 Data Berat Badan Lahir (BBL) Bayi.....	34



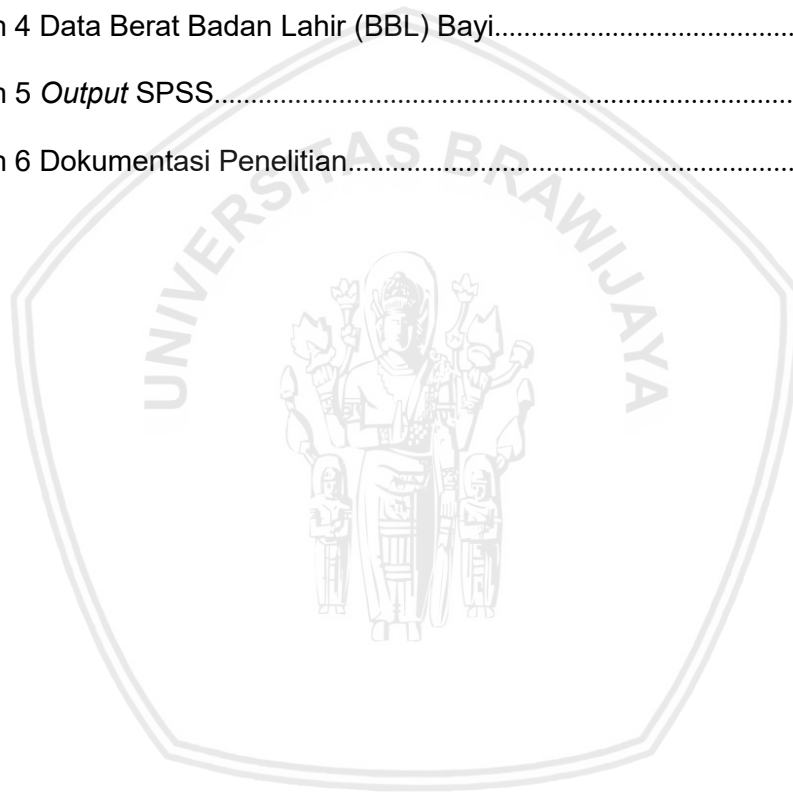
## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Siklus Hidup <i>Plasmodium</i> .....	7
Gambar 2.2 <i>Rosetting</i> dan <i>Clumping</i> .....	11
Gambar 2.3 Diagram Representasi Malaria Plasenta dan Implikasinya.....	15
Gambar 2.4 Faktor Risiko Berat Badan Lahir Rendah (BBLR).....	17
Gambar 4.1 Alur Penelitian.....	29
Gambar 5.1 Grafik Densitas Parasit, Infiltrasi Monosit, dan Pigmen Parasit.....	32
Gambar 5.2 Pengamatan jaringan plasenta pada kelompok positif malaria.....	32
Gambar 5.3 Pengamatan jaringan plasenta pada kelompok negatif malaria....	33



## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Surat Pernyataan Kelaikan Etik.....	50
Lampiran 2 Data Hasil Penghitungan Densitas Parasit, Infiltrasi Monosit, dan Pigmen Parasit.....	51
Lampiran 3 Data Karakteristik Sampel Penelitian.....	53
Lampiran 4 Data Berat Badan Lahir (BBL) Bayi.....	54
Lampiran 5 <i>Output</i> SPSS.....	55
Lampiran 6 Dokumentasi Penelitian.....	60





HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

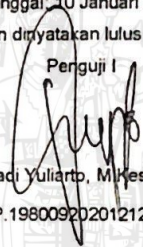
HUBUNGAN ANTARA SEKUESTRASI ERITROSIT TERINFEKSI, INFILTRASI MONOSIT, DAN PIGMEN PARASIT DENGAN BERAT BADAN LAHIR RENDAH (BBLR) BAYI DARI IBU HAMIL TERINFEKSI *Plasmodium vivax* DI NUSA TENGGARA TIMUR

Oleh:


Nablla Erlina Erwan  
NIM: 155070100111061

Telah diuji pada  
Hari Kamis  
Tanggal 10 Januari 2019  
dan dinyatakan lulus oleh:

Penguji I

  
dr. Saptadi Yulianto, M.Kes., Sp.A (K)  
NIP.198009202012121003


Pembimbing I/Penguji II,

  
Prof. Dr. dr. Coeki Enggar Fitri, M.Kes.Sp.ParK  
NIP. 196410131991032001

Pembimbing II/Penguji III

  
dr. Nugrahanti Prasevorini, Sp. OG(K)  
NIP. 196707282003122001

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Kedokteran

  
dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K)  
NIP. 196310221996012001

## ABSTRAK

Erwan, Nabila Erina. 2019. **Hubungan antara Sekuestrasi Eritrosit Terinfeksi Plasmodium, Infiltrasi Monosit, dan Pigmen Parasit dengan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) Bayi dari Ibu Hamil Terinfeksi Plasmodium vivax di Nusa Tenggara Timur**. Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Prof. Dr. dr. Loeki Enggar Fitri, M.Kes, Sp. ParK. (2) dr. Nugrahanti Prasetyorini, Sp. OG (K)

Malaria pada kehamilan dapat menimbulkan komplikasi pada ibu dan juga pada janin berupa Berat Badan Lahir Rendah (BBLR). Mekanisme yang mendasari adalah sekuestrasi parasit yang dapat menimbulkan infiltrasi monosit dan pigmen malaria pada *intervillous space*. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui mekanisme *Plasmodium vivax* dalam patogenesis malaria plasenta. Penelitian ini adalah observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Sampel jaringan plasenta didapat dari Maumere, Nusa Tenggara Timur. Sampel sejumlah 25 sampel terdiri dari 12 positif dan 13 negatif terinfeksi *Plasmodium vivax* yang dikonfirmasi melalui pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction (PCR)*. Sampel jaringan plasenta dilakukan pengecatan Hematoksilin-Eosin dan diamati dengan perbesaran 1000x pada 100 lapang pandang. Dilakukan penghitungan densitas parasit (sekuestrasi eritrosit terinfeksi), infiltrasi monosit, dan pigmen parasit. Pengamatan mikroskopis menemukan terdapat infiltrasi monosit dan akumulasi pigmen parasit malaria pada kelompok positif dan negatif dan tidak ada perbedaan yang signifikan antara kedua kelompok ( $p=0,583$ ;  $p=0,723$ ). Uji korelasi menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang signifikan antara infiltrasi monosit dan BBLR ( $p=0,626$ ;  $p=0,862$ ) serta antara pigmen parasit dan BBLR pada kedua kelompok ( $p=0,324$ ;  $p=0,181$ ). Selain itu juga tidak ada korelasi yang signifikan antara densitas parasit dan BBLR pada kedua kelompok ( $p=0,404$ ;  $p=0,064$ ) meskipun terdapat perbedaan signifikan pada densitas parasit pada plasenta antar kelompok ( $p=0,000$ ). Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa infeksi *Plasmodium vivax* menyebabkan plasenta akut, subakut, dan kronis pada ibu hamil terinfeksi subklinis di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur yang menyebabkan bayi BBLR.

Kata Kunci: BBLR, Infiltrasi Monosit, Malaria Plasenta, Pigmen Malaria, Sekuestrasi Eritrosit.

## ABSTRACT

Erwan, Nabila Erina. 2019. ***The Relationship between Sequestration of Infected Erythrocyte, Monocyte, and Parasite Pigment with Fetal Low Body Weight (LBW) from Pregnant Women with Plasmodium vivax Infection in Nusa Tenggara Timur***. Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Prof. Dr. dr. Loeki Enggar Fitri, M.Kes, Sp. ParK. (2) dr. Nugrahanti Prasetyorini, Sp. OG (K)

Malaria in pregnancy can cause complications to mother and fetus such as Low Birth Weight (LBW). The mechanism is based on the presence of parasite sequestration which can cause monocyte infiltration and malaria pigment in the intervillous space. This study was conducted to determine the mechanism of *Plasmodium vivax* in the pathogenesis of placental malaria and its relationship with fetal low body weight. This study was observational analytic with a cross-sectional approach. Placental tissue samples obtained from pregnant women who has low birth weight baby during delivery in Maumere, Nusa Tenggara Timur. Sample used in this study were 25 samples consisted of 12 positive and 13 negative samples. *Plasmodium vivax*-infected samples were confirmed by Polymerase Chain Reaction (PCR). Placental tissue samples made with Hematoxylin-Eosin staining and observed under 1000x magnification at 100 field using light microscope. Sequestration of *Plasmodium*-infected erythrocytes (parasite density), monocyte infiltration, malaria pigments accumulation were calculated. Microscopic observation revealed monocyte and malaria pigments accumulation both in positive and negative groups and no significant difference between groups ( $p=0.583$ ;  $p=0.723$ ). Correlation test showed that there was no significant relationship between monocyte infiltration and LBW in the positive group and negative group ( $p=0.626$ ;  $p=0.862$ ) as well as between parasitic pigments and LBW in both groups ( $p=0.324$ ;  $p=0.181$ ). Moreover there was also no significant correlation between parasite density and LBW in the positive and negative group ( $p=0.404$  ;  $p=0,064$ ) although there was a significant difference of placenta parasite density between groups ( $p=0,000$ ). From this study it can be concluded that *Plasmodium vivax* infection cause acute, sub acute and chronic malaria placenta in subclinically infected pregnant women in Maumere, Nusa Tenggara Timur that might cause LBW baby.

Keywords: Erythrocyte Sequestration, LBW, Malaria Pigment, Monocyte Infiltration, Placental Malaria.

## BAB 1

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Malaria merupakan suatu penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium* dan ditransmisikan melalui vektor nyamuk *Anopheles* betina. Malaria adalah salah satu penyakit infeksi mengancam jiwa yang dapat menimbulkan berbagai komplikasi. Pada tahun 2016 diperkirakan terdapat 216 juta kasus malaria di seluruh dunia. Sebagian besar kasus malaria tersebut terdapat di *World Health Organization* (WHO) regio Afrika (90%), diikuti oleh WHO regio Asia Tenggara (7%) dan WHO regio Mediterania Timur (2%). Dilaporkan pula terdapat 445.000 kematian akibat malaria secara global (WHO, 2016). Morbiditas malaria pada suatu wilayah ditentukan dengan *Annual Parasit Incidence* (API) per tahun. *Annual Parasit Incidence* (API) merupakan jumlah kasus positif malaria per 1000 penduduk dalam satu tahun. Tren API secara nasional pada tahun 2011 hingga 2015 terus mengalami penurunan. Meskipun demikian, masih terdapat kurang lebih 3,3 milyar jiwa atau hampir separuh penduduk dunia yang berisiko tertular penyakit malaria (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2016).

Seperti halnya kasus malaria secara umum, ditemukan pula kasus malaria pada kehamilan yang merupakan penyebab terbesar kematian ibu di dunia dan menimbulkan dampak buruk pada kelahiran bayi (Chedraui *et al.*, 2012). Ibu hamil berisiko tinggi terkena malaria dan komplikasi yang disebabkan. Infeksi malaria pada ibu hamil dapat menyebabkan terjadinya aborsi spontan, kelahiran prematur, kelahiran mati (*stillbirth*), anemia maternal

berat, serta merupakan salah satu hal yang bertanggungjawab atas kelahiran bayi dengan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) (WHO, 2016). Infeksi malaria menimbulkan adanya sekuestrasi parasit yang menginduksi peningkatan respon imun berupa infiltrasi monosit dan deposisi pigmen malaria pada plasenta. Adanya infiltrasi monosit menginduksi pengeluaran sitokin dan kemokin proinflamasi seperti *reactive oxygen intermediates*, nitrit oksida, *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), dan  *$\beta$ -chemokines* (*Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1), *Macrophage Inflammatory Proteins-1 $\alpha$*  (MIP-1 $\alpha$ ), dan *Macrophage Inflammatory Proteins-1 $\beta$*  (MIP-1 $\beta$ ) untuk membantu mengeliminasi parasit (Suguitan *et al.*, 2003) yang dalam konsentrasi tinggi dapat memberikan efek destruktif pada plasenta (Muehlenbachs *et al.*, 2012). Efek destruktif ketidakseimbangan sitokin proinflamasi dan antiinflamasi menimbulkan perubahan aliran darah fetomaternal sehingga dapat menyebabkan BBLR (Autino *et al.*, 2012). Proses fagositosis material parasit oleh makrofag akan menimbulkan deposisi pigmen pada vili plasenta (Muehlenbachs *et al.*, 2012).

Secara umum, dilaporkan di seluruh dunia terdapat lebih dari 20 juta kelahiran per tahunnya dan diperkirakan bahwa 15% sampai 20% dari kelahiran tersebut tercatat dengan BBLR yang menjadi masalah kesehatan masyarakat secara global dan memiliki konsekuensi jangka pendek maupun jangka panjang (WHO, 2014). Dilaporkan bahwa di Nigeria, salah satu daerah endemis malaria, terdapat 45% bayi BBLR yang lahir dari ibu terinfeksi malaria (Aribodor *et al.*, 2009). Begitu juga di Indonesia, dilaporkan bahwa proporsi BBLR nasional sebesar 6,2% dan di provinsi Nusa Tenggara Timur yang merupakan salah satu daerah endemis malaria di Indonesia memiliki proporsi BBLR lebih dari 8% dan menjadi provinsi dengan BBLR terbesar ke empat (Kemenkes RI, 2018).



Penelitian saat ini menyebutkan bahwa BBLR tidak hanya menjadi satu-satunya prediktor utama pada mortalitas dan morbiditas prenatal, melainkan juga dapat meningkatkan risiko terkena penyakit tidak menular seperti diabetes dan penyakit kardiovaskular di kemudian hari (WHO, 2014).

Perubahan aliran darah fetomaternal akibat malaria plasenta akan dapat mengganggu pertumbuhan pada janin. Bayi Berat Badan Lahir Rendah dengan Kecil Masa Kehamilan (BBLR-KMK) mengalami restriksi pertumbuhan (*fetal-growth restriction*) yang disebabkan oleh banyak faktor meliputi faktor ibu, janin, dan plasenta. Faktor yang mencakup ketiga hal tersebut adalah infeksi (Cunningham *et al.*, 2014). Hal tersebut dibuktikan dengan tingginya angka kejadian BBLR-KMK di Provinsi Nusa Tenggara Timur yang merupakan daerah endemis malaria di Indonesia (Kemenkes RI, 2018), sehingga infeksi *Plasmodium* pada ibu hamil yang menimbulkan malaria plasenta berkaitan erat dengan BBLR-KMK.

Malaria plasenta adalah komplikasi malaria berat yang terjadi karena adanya infeksi parasit *Plasmodium falciparum*. Namun, ditemukan juga di beberapa daerah endemis di dunia yang melaporkan adanya malaria plasenta akibat infeksi parasit *Plasmodium vivax*, seperti di Sudan Timur (Salih *et al.*, 2011). Infeksi *Plasmodium vivax* dianggap menyebabkan malaria berat dan kondisi fatal seperti hemolisis berulang, *lung injury*, dan *vivax-associated coma* (Anstey *et al.*, 2009).

Oleh karena masih rendahnya penelitian yang dilakukan terkait dengan malaria plasenta akibat infeksi *Plasmodium vivax*, diperlukan adanya penelitian untuk menemukan adanya mekanisme *Plasmodium vivax* dalam patogenesis malaria plasenta. Pada penelitian ini ingin diteliti tentang sekuestrasi eritrosit



terinfeksi parasit, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit pada jaringan plasenta ibu hamil terinfeksi *Plasmodium vivax* di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur sebagai salah satu daerah endemis terbesar malaria di Indonesia. Kemudian dengan penelitian ini ingin juga diketahui hubungan sekuestrasi terinfeksi parasit, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit dengan BBLR dari bayi yang dilahirkan oleh ibu yang terinfeksi malaria di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur.

## 1.2 Rumusan Masalah

- a) Apakah terdapat sekuestrasi eritrosit terinfeksi, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit pada jaringan plasenta normal ibu yang melahirkan bayi BBLR-KMK di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur.
- b) Apakah terdapat sekuestrasi eritrosit terinfeksi, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit pada jaringan plasenta malaria ibu yang melahirkan bayi BBLR-KMK di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur.
- c) Bagaimana perbandingan sekuestrasi eritrosit terinfeksi, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit antara jaringan plasenta normal dan plasenta malaria ibu yang melahirkan bayi BBLR-KMK di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur.
- d) Bagaimana hubungan antara sekuestrasi eritrosit terinfeksi, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit dengan BBLR-KMK pada bayi yang dilahirkan oleh ibu hamil dengan PCR positif dan negatif terinfeksi *Plasmodium vivax* di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur.

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara sekuestrasi eritrosit terinfeksi, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit dengan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR)-Kecil Masa Kehamilan (KMK) pada bayi yang dilahirkan oleh ibu hamil terinfeksi *Plasmodium vivax* di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur.

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

- a) Mendeteksi adanya sekuestrasi eritrosit terinfeksi, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit pada jaringan plasenta normal ibu yang melahirkan bayi BBLR-KMK di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur.
- b) Mendeteksi adanya sekuestrasi eritrosit terinfeksi, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit pada jaringan plasenta malaria ibu yang melahirkan bayi BBLR-KMK di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur.
- c) Membandingkan sekuestrasi eritrosit terinfeksi, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit antara jaringan plasenta normal dan plasenta malaria ibu yang melahirkan bayi BBLR-KMK di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur.
- d) Membuktikan hubungan antara sekuestrasi eritrosit terinfeksi, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit dengan BBLR-KMK pada bayi yang dilahirkan oleh ibu hamil dengan PCR positif dan negatif terinfeksi *Plasmodium vivax* di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur.

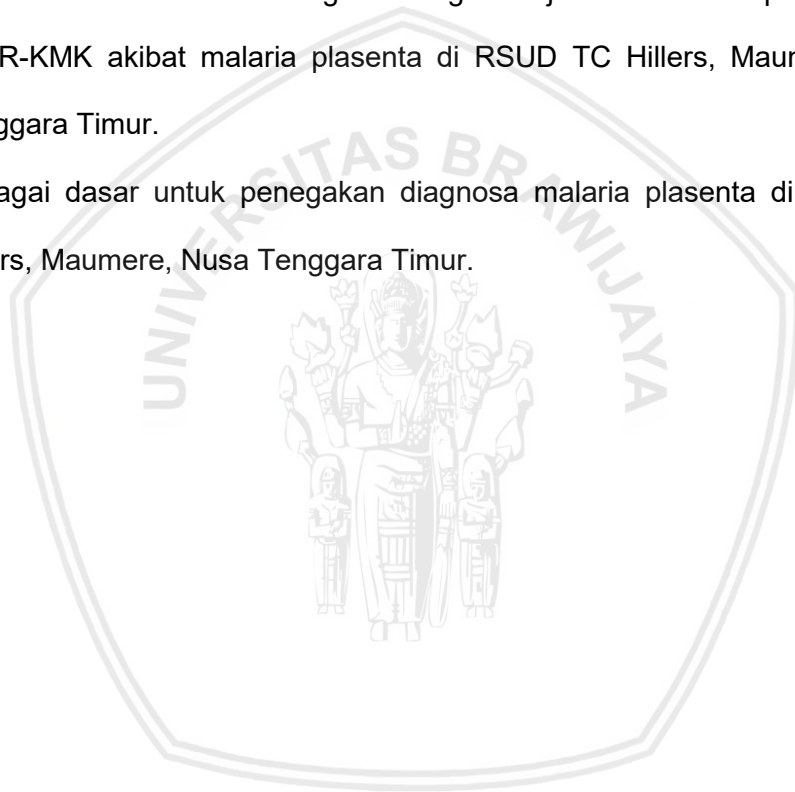
## 1.4 Manfaat Penelitian

### 1.4.1 Manfaat Akademik

Menambah wawasan ilmu pengetahuan mengenai mekanisme malaria plasenta yang disebabkan oleh *Plasmodium vivax*.

### 1.4.2 Manfaat Praktis

- a) Memberikan informasi mengenai angka kejadian malaria plasenta dan BBLR-KMK akibat malaria plasenta di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur.
- b) Sebagai dasar untuk penegakan diagnosa malaria plasenta di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur.



## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Malaria

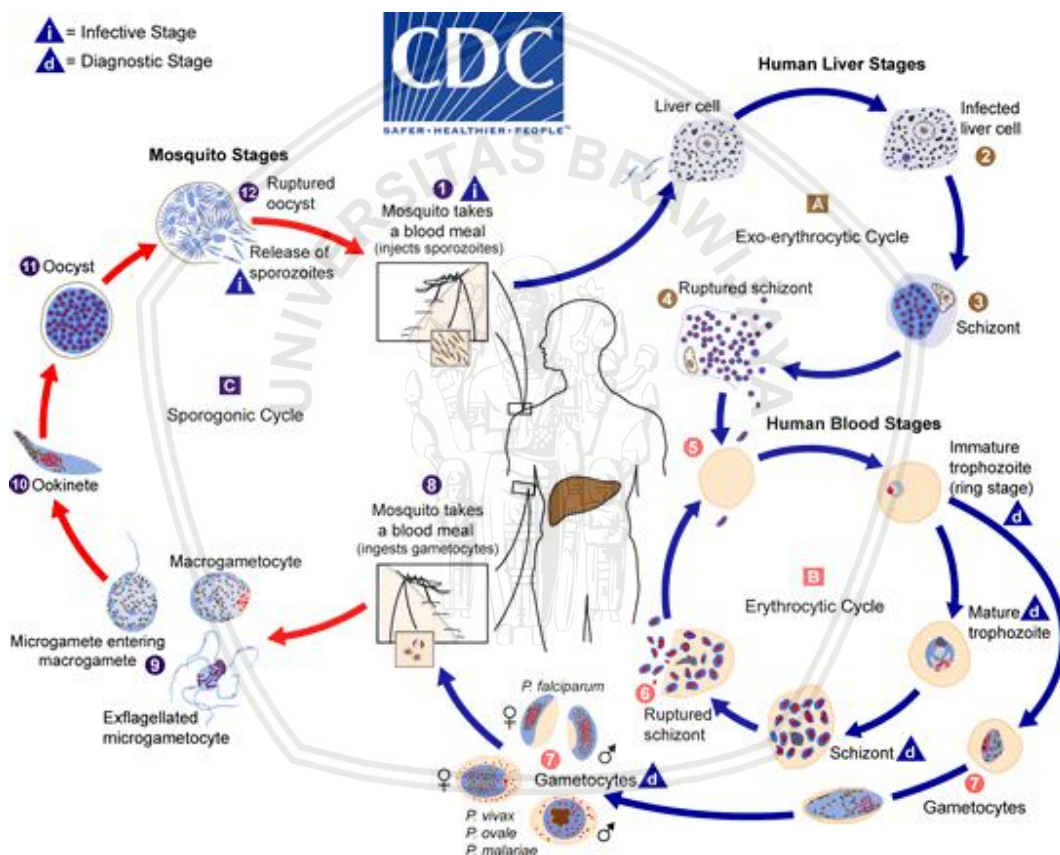
##### 2.1.1 Epidemiologi Malaria

Malaria merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh parasit *Plasmodium*. Malaria dapat disebabkan oleh lima jenis *Plasmodium*, yaitu *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium falciparum* dan *Plasmodium knowlesi* (Levinson, 2014). Pada tahun 2016, tercatat 91 negara di dunia yang merupakan area transmisi malaria. Indonesia merupakan salah satu dari daftar negara dengan risiko transmisi malaria tersebut. Diperkirakan terdapat 216 juta kasus malaria terjadi di seluruh dunia dengan angka kematian secara global sebesar 445.000. Sebagian besar kasus malaria terjadi di Afrika - WHO *African Region* (90%), Asia - WHO *South-East Asian Region* (7%), dan WHO *Mediterranean Region* (2%) (WHO, 2017b).

Malaria menyebabkan jutaan kasus infeksi dan 10.000 kematian di Indonesia setiap tahunnya (CDC, 2016). Data epidemiologis kasus malaria di Indonesia juga dilaporkan oleh WHO (2015) bahwa malaria di Indonesia sebagian besar disebabkan oleh *Plasmodium falciparum* (55%) dan *Plasmodium vivax* (44%) dan terdapat 252.027 kasus malaria terkonfirmasi yang dilaporkan di fasilitas kesehatan.

### 2.1.2 Siklus Hidup *Plasmodium* sp.

Vektor dan pejamu definitif (*definitive host*) dari *Plasmodium* adalah nyamuk *Anopheles* betina. Terdapat dua fase dalam siklus hidup *Plasmodium*, yaitu siklus seksual yang terjadi pada tubuh nyamuk dan siklus aseksual yang terjadi pada tubuh manusia, sebagai pejamu antara (*intermediate host*) (CDC, 2018).



**Gambar 2.1 Siklus Hidup *Plasmodium***

Siklus hidup *Plasmodium* dimulai dari adanya gigitan nyamuk *Anopheles* betina yang pada salivanya mengandung sporozoit yang akan menginfeksi sel hepar (siklus eksoeritrositik). Kemudian akan terbentuk schizont yang apabila ruptur akan mengeluarkan merozoit. Merozoit akan menginfeksi sel eritrosit (siklus eritrositik) dan berkembang membentuk trofozoit imatur (*ring stage*), kemudian menjadi trofozoit matur dan menjadi schizont yang akan ruptur melepas merozoit kembali. Sebagian trofozoit imatur akan berkembang menjadi gametosit yang akan dihisap kembali oleh nyamuk *Anopheles* untuk kemudian berkembang menjadi sporozoit kembali dalam tubuh nyamuk (siklus sporogenik). (Sumber: Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2018).

### 2.1.2.1 Siklus Seksual

Siklus seksual disebut juga sebagai siklus sporogoni karena pada tahap ini sporozoit dihasilkan. Tahap ini dimulai ketika beberapa merozoit dalam tubuh manusia yang terinfeksi berkembang menjadi gametosit jantan dan betina. Eritrosit bergametosit yang dihisap oleh nyamuk *Anopheles* betina akan memproduksi makrogamet betina dan mikrogamet jantan dalam perutnya. Pada tahap ini akan terjadi fertilisasi yang membuat zigot diploid hasil fertilisasi berdiferensiasi menjadi ookinet motil. Ookinet motil tersebut akan menggali semacam bentukan liang dalam dinding perut nyamuk betina, sebagai tempat tumbuh menjadi ookista yang akan menjadi sporozoit. Sporozoit yang dihasilkan akan dikeluarkan dan bergerak menuju kelenjar liur (*saliva*) nyamuk. Siklus tersebut akan sempurna ketika nyamuk menghisap makanan selanjutnya yaitu darah manusia (Levinson, 2014).

### 2.1.2.2 Siklus Aseksual

Tahap ini dimulai ketika nyamuk *Anopheles* betina menggigit manusia dan melalui liur (*saliva*) nyamuk dari gigitan tersebut, sporozoit akan masuk ke aliran darah manusia. Sporozoit akan menuju hepar dan menginfeksi sel hepar (hepatosit). Tahap ini disebut fase eksoeritrositik. Pada tahap ini terjadilah proses multiplikasi dan diferensiasi parasit menjadi merozoit dalam bentukan skizon. Pada *Plasmodium vivax* dan *Plasmodium ovale*, terdapat fase laten di dalam organ hepar yang dapat menyebabkan kekambuhan penyakit malaria (malaria *vivax* dan malaria *ovale*) yang disebut dengan hipnozoit (Levinson, 2014).

Skizon yang ruptur akan mengeluarkan merozoit dari hepatosit dan kemudian akan menginfeksi eritrosit (fase eritrositik). Pada fase eritrositik ini, *Plasmodium* akan berkembang dan berdiferensiasi menjadi bentuk menyerupai



cincin (*ring stage*) yang disebut tropozoit imatur. Tropozoit imatur tersebut akan berdiferensiasi menjadi tropozoit matur dan selanjutnya menjadi skizon yang mengandung merozoit. Skizon tersebut akan ruptur dan mengeluarkan merozoit kembali dan akan menginfeksi eritrosit lainnya. Siklus tersebut terus berulang sesuai dengan interval tertentu yang berbeda di antara masing-masing spesies. Pada proses keluarnya merozoit secara periodik tersebut, munculah gejala-gejala malaria yang akan dirasakan penderita seperti, menggigil, demam, dan berkeringat (Levinson, 2014).

### **2.1.3 Patogenesis Malaria**

Menurut Milner (2011), patogenesis malaria dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain meliputi faktor parasit dan faktor pejamu (*host*) yang mana semua faktor tersebut membuat munculnya penyakit malaria dengan manifestasi klinik yang juga dapat berbeda-beda antar pasien.

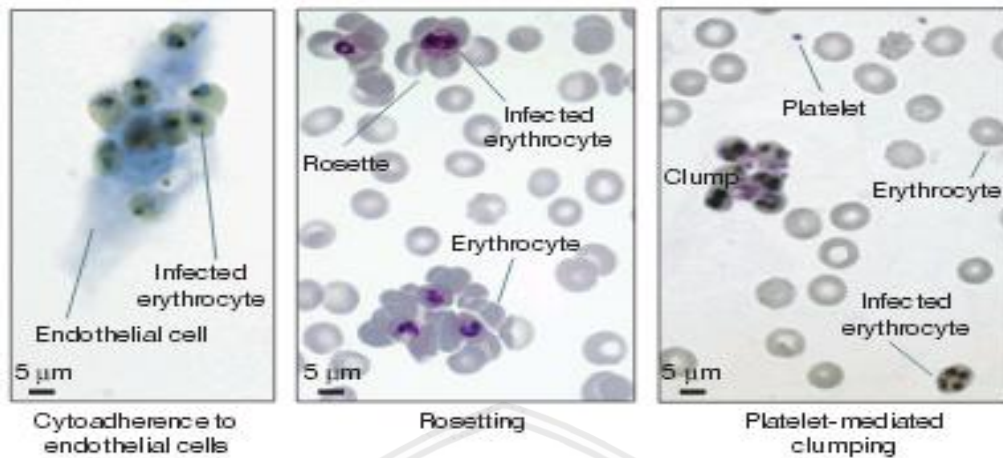
#### **2.1.3.1 Faktor Parasit**

Salah satu faktor penting dalam patogenesis malaria adalah proses sitoaderen *Plasmodium* pada sel manusia yang mempunyai reseptor tertentu di organ tubuh manusia. Proses sitoaderen ini akan memicu terjadinya gangguan mikrovaskuler pada tubuh pejamu (Milner, 2011).

*Plasmodium* yang matur pada eritrosit akan menginisiasi terbentuknya suatu komponen protein di permukaan eritrosit yang merupakan gabungan dari protein membran eritrosit, produk ekspresi gen, dan faktor yang memicu terjadinya sitoaderen. Komponen protein permukaan pada eritrosit yang terinfeksi tersebut akan melekat spesifik dengan reseptor tertentu pada endotelium organ tubuh manusia seperti, *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) endotelium vaskuler,

CD36 pada endotelium dan platelet, dan *Chondroitin Sulfate A* (CSA) pada plasenta. Perlekatan pada endotelium akan memicu terjadinya sekuestrasi eritrosit terinfeksi pada pembuluh darah kecil organ tersebut, dengan kata lain eritrosit terinfeksi akan terjebak di endotelium pembuluh darah. Sekuestrasi eritrosit yang terinfeksi *Plasmodium* pada pembuluh darah akan membuat obstruksi atau sumbatan aliran darah, kerusakan endotelium pembuluh darah, dan memicu terjadinya proses inflamasi (Milner, 2011). Proses sekuestrasi ini dapat memicu kondisi perdarahan yang mengancam jiwa serta nekrosis oleh karena malaria berat khususnya malaria serebral dan bisa juga membuat terjadinya hemolisis berat dan kerusakan ginjal hingga menyebabkan hemoglobinuria dan gagal ginjal (Levinson, 2014).

Selain sitoaderen yang dapat memicu terjadinya gangguan mikrovaskuler, terdapat mekanisme lain yang disebabkan oleh infeksi *Plasmodium*. *Plasmodium* yang menginfeksi eritrosit (siklus eritrositik) akan melekat pada eritrosit yang tidak terinfeksi, selanjutnya keduanya akan membentuk suatu bentukan seperti mawar yang disebut roset. Bentukan roset tersebut akan menyumbat sirkulasi pada pembuluh darah kecil. Mekanisme tersebut merupakan proses *rosetting*. Berbeda dengan *rosetting*, eritrosit terinfeksi juga akan melekat pada eritrosit terinfeksi lainnya yang akan membentuk suatu gumpalan yang menyumbat sirkulasi darah dan disebut dengan mekanisme *clumping* (Rowe *et al.*, 2009).



**Gambar 2.2 Rosetting dan Clumping**

Eritrosit terinfeksi *Plasmodium* akan melekat pada eritrosit yang tidak terinfeksi, dan membentuk bentukan seperti mawar (*Rosetting*) dan eritrosit terinfeksi juga akan melekat pada eritrosit terinfeksi lainnya yang akan membentuk suatu gumpalan (*Clumping*) (Sumber: Rowe *et al.*, 2009)

Patomekanisme sekuestrasi eritrosit terinfeksi *Plasmodium vivax* dikonfirmasi tidak melekat pada ligan endotelial vaskular utama untuk *Plasmodium falciparum* atau pada sel endotelial vena umbilicalis, tetapi melekat pada *Chondroitin Sulfate A* (CSA) dan *Hyaluronic Acid* (HA), serupa dengan yang terjadi pada malaria plasenta akibat *Plasmodium falciparum* (Chotivanich *et al.*, 2012). Mekanisme lain yang terkait dengan proses sekuestrasi eritrosit terinfeksi adalah berkaitan dengan peran *phosphatidylserine* (PS) yang merupakan sel membran fosfolipid yang terbatas di dalam lapisan *lipid bilayer* dan akan muncul ke permukaan sel pada proses apoptosis sel untuk memicu sel fagosit mengenali dan membersihkan sel-sel mati tersebut. Proses ini terjadi pada proses perombakan eritrosit (eritosis) dan juga terjadi pada eritrosit terinfeksi *Plasmodium*. Perkembangan *Plasmodium* intraeritrosit akan memicu proses eksternalisasi PS yang akan menstimulasi proses eritosis tersebut (Totino *et al.*, 2017).

### 2.1.3.2 Faktor Pejamu

Faktor dari pejamu tidak kalah pentingnya dalam proses perjalanan penyakit malaria. Mulai dari sistem imun penjamu, sitokin inflamasi yang merespon kondisi infeksi, kondisi-kondisi khusus pejamu seperti, usia, kehamilan, dan genetik. Kondisi terkait genetik pejamu seperti hemoglobinopati oleh karena defisiensi glukosa-6-fosfat (G6PD) atau *sickle cell trait* menyebabkan seseorang akan terlindungi dari infeksi malaria (Levinson, 2014). Selain itu seseorang yang tinggal di daerah endemis memiliki kekebalan tubuh parsial terhadap malaria oleh karena telah terpapar beberapa kali infeksi malaria dan seseorang yang tinggal di daerah sangat endemis memiliki kekebalan tubuh yang hampir sempurna akibat terbentuknya antibodi. Tidak hanya itu kondisi seperti usia muda dan usia tua pejamu yang berkaitan dengan kekuatan sistem kekebalan tubuh juga mempengaruhi infeksi malaria. Karena pada usia tersebut, sistem kekebalan tubuh kelompok umur tersebut rendah. Begitu juga dengan kondisi kekebalan tubuh wanita hamil, namun dasar mekanisme imunitas tersebut belum diketahui secara jelas (Milner, 2011).

## 2.2 Malaria pada Kehamilan

### 2.2.1 Epidemiologi Malaria pada Kehamilan

Kasus malaria pada kehamilan memberikan dampak kesehatan yang berisiko tinggi baik pada ibu, janin, dan neonatus. Malaria pada kehamilan dapat menyebabkan kematian ibu, anemia, Berat Badan Lahir Rendah, dan penyebab utama kematian bayi (WHO, 2016). Setiap tahun, lebih dari 50 juta wanita yang tinggal di daerah transmisi malaria mengalami hamil dan diperkirakan terdapat 200.000 bayi meninggal karena infeksi malaria yang diderita oleh ibunya. Di Afrika Sub-Sahara terdapat 100.000 wanita hamil meninggal setiap tahunnya

oleh karena malaria, terutama oleh karena komplikasi anemia (CDC, 2015). Selain itu, didapatkan pula data menurut WHO (2016) bahwa pada tahun 2015, 303.000 anak di Afrika meninggal sebelum usia 5 tahun oleh karena malaria.

## 2.2.2 Macam Malaria pada Kehamilan

### 2.2.2.1 Malaria Kongenital

Malaria disebarkan antar satu manusia ke manusia lainnya melalui gigitan nyamuk *Anopheles* betina. Tidak hanya melalui gigitan, malaria juga dapat ditransmisikan melalui transfusi darah yang terinfeksi parasit *Plasmodium* dan pada bayi baru lahir melalui ibu yang mengidap malaria (*congenital transmission*) (Gulasi dan Ozdener, 2016).

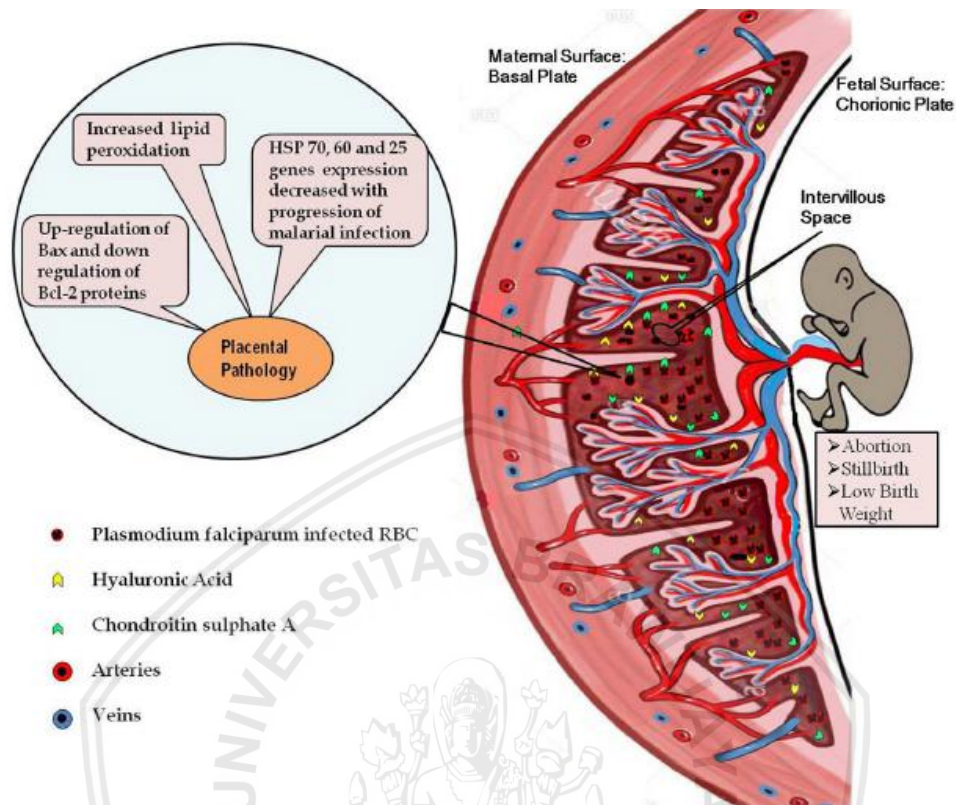
Mekanisme yang mendasari malaria kongenital belum jelas dan sedikit informasi yang didapatkan terkait dengan malaria kongenital. Faktor yang mempengaruhi terjadinya malaria kongenital sangat kompleks dan multifaktorial. Dalam penelitian Menendez dan Mayor (2007), disebutkan bahwa mekanisme malaria kongenital terjadi melalui transfusi maternal ke sirkulasi janin, penetrasi langsung melalui vili korionik atau pelepasan prematur plasenta. Namun, penelitian terbaru oleh Gulasi dan Ozdener (2016) menyatakan bahwa peralihan parasit *Plasmodium* dari ibu ke janin tidak secara penetrasi langsung melalui *villus* pada plasenta, tetapi dengan gangguan pada struktur sawar plasenta. Sedangkan paparan dari eritrosit terinfeksi tersebut ke janin dapat terjadi saat dalam kandungan (intrauterin) atau saat proses persalinan (intrapartum). Periode munculnya gejala pada bayi bervariasi bergantung dengan adanya antibodi imunoglobulin G yang berasal dari ibu dan derajat parasitemianya (Menendez dan Mayor, 2007).

### 2.2.2.2 Malaria Plasenta

Malaria plasenta merupakan suatu bentuk malaria berat yang dikarakteristikan dengan adanya akumulasi eritrosit terinfeksi *Plasmodium* di plasenta dengan berbagai konsekuensi buruk bagi ibu dan janin. Patogenesis terjadinya malaria plasenta ini terkait dengan adanya sekuestrasi eritrosit terinfeksi pada *intervillous space* pada plasenta yang dimediasi oleh *Variante Surface Antigens (VSA)* yang secara selektif diekspresikan oleh eritrosit terinfeksi dan spesifik terhadap *Chondroitin Sulfate A (CSA)* (Hviid *et al.*, 2010). Pada malaria plasenta, terdapat infiltrat sel mononuklear (dan sel *antigen-presenting* lainnya) pada struktur intervilus plasenta. Kondisi inflamasi mononuklear intervilus (*Intervillous Mononuclear Inflammation - IVMI*) tersebut memburuk terutama pada trimester pertama kehamilan. *Intervillous Mononuclear Inflammation (IVMI)* menginduksi adanya perubahan keseimbangan sitokin dan menyebabkan perubahan patologis pada trofoblas yang dapat merusak membran sinsitiotrofoblas. Selanjutnya, integritas plasenta akan memburuk dan mempengaruhi perkembangan janin dan menghalangi perbaikan jaringan sinsitiotrofoblas yang mengalami robekan, sehingga meningkatkan risiko transmisi eritrosit terinfeksi *Plasmodium* secara transplasental selama kehamilan. Kejadian malaria plasenta ini disebut sebagai salah satu faktor predisposisi dari terjadinya malaria kongenital (Menendez dan Mayor, 2007).

Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, komplikasi dari malaria plasenta sangat berbahaya bagi ibu dan janin. Malaria pada ibu hamil dapat menyebabkan aborsi spontan, kelahiran prematur, kelahiran mati (*stillbirth*), anemia maternal berat, serta merupakan salah satu hal yang bertanggung jawab atas kelahiran Berat Badan Lahir Rendah (WHO, 2016).





**Gambar 2.3 Diagram Representasi Malaria Plasenta dan Implikasinya**

Infeksi malaria selama kehamilan membuat terjadinya infiltrasi eritrosit terinfeksi *Plasmodium* pada ruang intervillus plasenta yang menimbulkan respon eksaserbasi inflamasi. Tingginya inflamasi menyebabkan apoptosis yang diinduksi stres oksidatif pada plasenta. Penurunan ekspresi gen *heat shock protein* pada plasenta yang terinfeksi berkontribusi pada patologi plasenta. (Sumber: Sharma dan Shukla, 2017).

### 2.3 Berat Badan Lahir Rendah (BBLR)

Menurut WHO (2014), Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) didefinisikan sebagai bayi baru lahir dengan berat badan kurang dari 2500 gram (5.5 lb). BBLR menjadi masalah kesehatan masyarakat secara global dan memiliki konsekuensi jangka pendek maupun jangka panjang. Konsekuensi yang ditimbulkan dari BBLR meliputi morbiditas dan mortalitas janin dan neonatus, perkembangan kognitif yang buruk, dan peningkatan risiko penyakit kronis di masa yang akan datang. Istilah berat badan bayi atau janin menjadi salah satu terminologi untuk mendefinisikan viabilitas janin selain dari durasi kehamilan

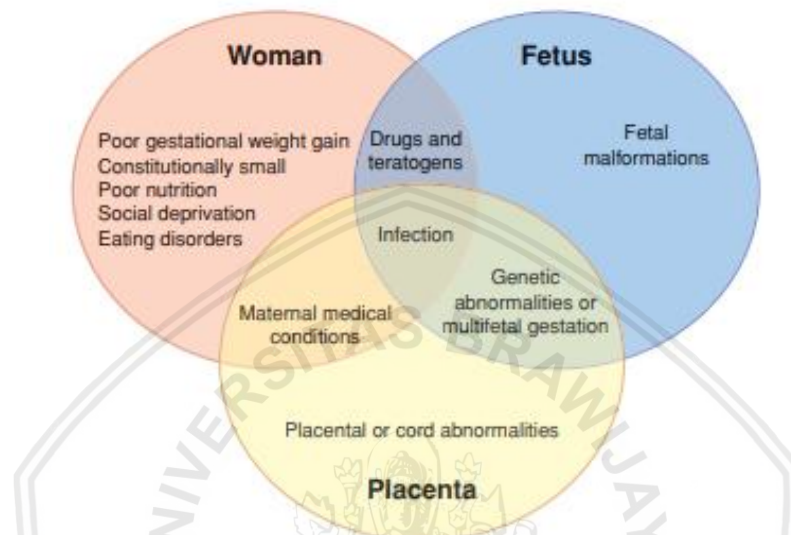


khususnya untuk kepentingan hukum dan statistik (Cunningham *et al.*, 2014, Chap. 1, p. 2-3).

Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) merupakan dampak dari berbagai macam etiologi dengan kata lain disebabkan oleh proses multifaktorial, antara lain infeksi intrauterin, proses inflamasi, dan proses persalinan. Proses persalinan tersebut meliputi banyak hal yaitu, induksi dini persalinan atau persalinan dengan cara *caesar* (dengan alasan medis maupun nonmedis), kehamilan ganda atau kembar, nutrisi maternal (baik sebelum dan saat kehamilan berlangsung), faktor genetik, *vaginal microbiome*, dan regulasi dinamis dari matriks ekstrasellular yang semuanya saling berkaitan dan menghasilkan proses yang kompleks. Faktor lainnya yang mempengaruhi BBLR adalah faktor gaya hidup. Merokok, penambahan berat badan ibu yang adekuat, penggunaan obat-obatan selama kehamilan, kemiskinan, perawakan pendek atau *short-stature*, dan kekurangan vitamin C. Faktor psikologis berupa depresi, kecemasan, dan stres kronik pada ibu berkaitan dengan kelahiran prematur yang akan meningkatkan risiko terjadinya BBLR (Cunningham *et al.*, 2014, Chap. 44, p. 877-880; WHO, 2014).

Permasalahan BBLR sangat kompleks dan meliputi neonatus kurang bulan (*preterm*) yang lahir sebelum usia 37 minggu masa kehamilan, neonatus dengan kecil masa kehamilan dan kombinasi keduanya, yang memiliki dampak paling buruk dari BBLR (WHO, 2014). Berat Badan Lahir Rendah dengan kecil masa kehamilan dikatakan mengalami restriksi pertumbuhan (*fetal-growth restriction*). Bayi dengan kategori tersebut memiliki risiko tinggi untuk mengalami kematian setelah lahir. Namun, tidak semua BBLR mengalami restriksi pertumbuhan patologis, karena disebutkan terdapat banyak anak dengan berat

lahir kurang dari persentil 10 yang tidak mengalami restriksi pertumbuhan patologis karena adanya faktor-faktor biologis yang masih dalam batas normal (Cunningham *et al.*, 2014, Chap. 44, p.877).



**Gambar 2.4 Faktor Risiko Berat Badan Lahir Rendah (BBLR)**

Faktor-faktor yang mempengaruhi pertumbuhan janin terhambat yang secara tidak langsung mempengaruhi (BBLR) meliputi faktor ibu, janin, dan plasenta. (Cunningham *et al.*, 2014, Chap. 44, p. 877).

## 2.4 Peran Monosit dalam Patomekanisme Penyakit Malaria

Patomekanisme penyakit malaria didasari oleh respon imun akibat infeksi *Plasmodium*. Infiltrasi monosit merupakan salah satu tanda histopatologis pada malaria plasenta yang mengindikasikan adanya proses inflamasi pada jaringan plasenta (Muehlenbachs *et al.*, 2010). Peningkatan monosit dan makrofag merupakan salah satu mekanisme tubuh untuk membunuh parasit secara langsung melalui proses fagositosis. Pada fase infeksi akut, monosit secara masif diambil dari sumsum tulang dan berproliferasi secara lokal yang kemudian dapat menimbulkan manifestasi klinis berupa hepatosplenomegali oleh karena proses fagositosis parasit dominan terjadi pada organ sistem retikuloendotelial. Infiltrasi monosit yang terjadi tidak hanya pada organ sistem retikuloendotelial,

melainkan dapat terjadi pada otak, plasenta, dan paru. Monosit yang sampai pada organ-organ tersebut kemudian akan berdiferensiasi menjadi makrofag yang akan meningkatkan kemampuan fagositosis dan presentasi antigen untuk memunculkan respon imun (Deroost *et al.*, 2015). Aktivasi makrofag tersebut dipengaruhi adanya *Macrophage Migration Inhibitory Factor* (MIF) yang akan meningkat pada kasus malaria plasenta untuk akumulasi makrofag sebagai mekanisme *parasite clearance*. Peningkatan konsentrasi MIF pada malaria plasenta merupakan reaksi lokal pada plasenta. *Macrophage Migration Inhibitory Factor* (MIF) ditemukan terdapat pada endometrium, desidua plasenta, vili plasenta, sitotrofoblas, dan pada *trophoblastic cell islands* (Chaisavaneeyakorn *et al.*, 2002). Aktivasi makrofag akan menghasilkan sitokin dan kemokin seperti *reactive oxygen intermediates*, nitrit oksida, *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), dan  *$\beta$ -chemokines* (*Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1), *Macrophage Inflammatory Proteins-1 $\alpha$*  (MIP-1 $\alpha$ ), dan *Macrophage Inflammatory Proteins-1 $\beta$*  (MIP-1 $\beta$ ) untuk membantu mengeliminasi parasit. Akan tetapi, peningkatan mediator inflamasi yang berlebihan dapat merusak sel pejamu. Akumulasi monosit-makrofag akan meningkatkan produksi mediator inflamasi, sehingga infiltrasi monosit pada malaria plasenta dapat meningkatkan kerusakan plasenta dan berkaitan dengan timbulnya bayi dengan BBLR. Makrofag akan mensekresikan MIP-1 $\alpha$  dan MIP-1 $\beta$  sebagai *chemoattractant* sel mononuklear yang menimbulkan infiltrasi monosit-makrofag sebagai respon terhadap pigmen parasit (hemozoin) dan sekuestrasi eritrosit di plasenta, khususnya pada infeksi kronis (Suguitan *et al.*, 2003).

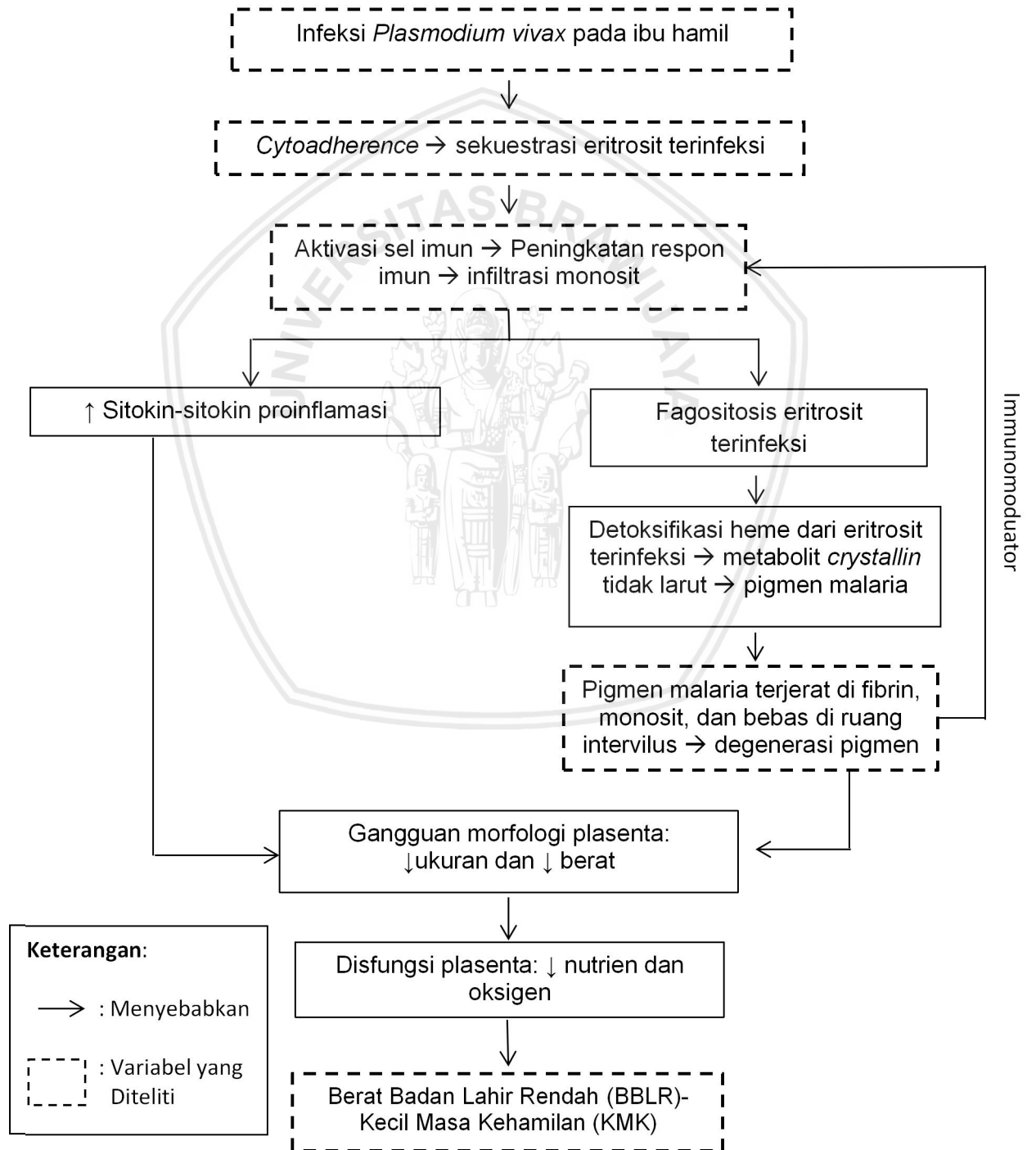
## 2.5 Peran Pigmen Malaria dalam Patomekanisme Penyakit Malaria

Pigmen parasit malaria merupakan metabolit *crystallin* tidak larut yang dihasilkan dari proses detoksifikasi heme (Shio *et al.*, 2010). Adanya deposisi pigmen parasit atau hemozoin berasal dari monosit-makrofag yang memfagositosis material parasit dan kemudian pigmen parasit terperangkap dalam fibrin dan mengalami degenerasi (Muehlenbachs *et al.*, 2012). Monosit-makrofag tersebut merupakan sumber dari sitokin-sitokin proinflamasi yang menimbulkan dampak buruk dan efek destruktif (Suguitan *et al.*, 2003). Efek destruktif tersebut dapat berdampak langsung pada plasenta ataupun pada ibu dan janin seperti timbulnya insufisiensi plasenta yang menimbulkan perubahan pertukaran darah fetomaternal yang berakibat pada BBLR. Terapi malaria yang efektif pada periode antenatal akan menimbulkan penurunan sisa perubahan histopatologi plasenta, khususnya penurunan hemozoin atau pigmen parasit *Plasmodium* pada fibrin. Pada kondisi infeksi malaria pada kehamilan yang menjalani terapi terdapat penurunan sekuestrasi eritrosit terinfeksi yang selanjutnya akan menghasilkan penurunan respon imun tubuh sehingga berhubungan dengan penurunan proses fagositosis oleh monosit-makrofag dan penurunan deposisi pigmen parasit pada fibrin (Muehlenbachs *et al.*, 2012). Namun, secara biologis pigmen parasit tersebut aktif dan memiliki efek imunomodulator langsung pada penelitian secara *in vitro*. Pigmen parasit yang sudah sebelumnya ada akan meningkatkan respon imun tubuh meskipun penurunan sekuestrasi berakibat menimbulkan penurunan respon imun (Arese *et al.*, 1997).

**BAB 3**

**KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN**

**3.1 Kerangka Konsep**



### 3.2 Deskripsi Kerangka Konsep

Infeksi *Plasmodium vivax* pada ibu hamil menimbulkan adanya *cytoadherence* parasit pada plasenta yang menimbulkan reaksi inflamasi sistemik dan lokal. Proses *cytoadherence* tersebut menimbulkan adanya sekuestrasi eritrosit terinfeksi pada ruang intervilus plasenta. Kemudian, terjadi aktivasi sel imun tubuh sehingga terjadi peningkatan respon imun tubuh akibat infeksi parasit yang menyebabkan adanya infiltrasi monosit pada ruang intervilus plasenta sebagai respon inflamasi plasenta. Monosit yang berinfiltrasi pada ruang intervilus plasenta memfagositosis eritrosit terinfeksi yang sekuestrasi pada ruang intervilus tersebut. Selanjutnya terjadi proses detoksifikasi heme akibat fagositosis eritrosit terinfeksi tersebut. Hasil dari detoksifikasi heme berupa metabolit *crystallin* tidak larut yang merupakan pigmen malaria (hemozoin). Pigmen malaria akan terjatuh pada fibrin plasenta, monosit-makrofag yang berinfiltrasi, ataupun tersebar bebas di ruang intervilus plasenta dan mengalami degenerasi. Akibat yang ditimbulkan adalah perubahan morfologi plasenta berupa penurunan ukuran dan berat plasenta sehingga menimbulkan disfungsi plasenta. Akibatnya terjadi penurunan nutrisi dan oksigen dari ibu ke janin yang menimbulkan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR)-Kecil Masa Kehamilan (KMK).

### 3.3 Hipotesis Penelitian

- a) Tidak terdapat sekuestrasi eritrosit terinfeksi, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit pada jaringan plasenta normal ibu yang melahirkan bayi BBLR-KMK di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur.
- b) Terdapat sekuestrasi eritrosit terinfeksi, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit pada jaringan plasenta malaria ibu yang melahirkan bayi BBLR-KMK di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur.

- c) Terdapat perbedaan sekuestrasi eritrosit terinfeksi, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit antara jaringan plasenta normal dan plasenta malaria ibu yang melahirkan bayi BBLR-KMK di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur.
- d) Terdapat hubungan antara sekuestrasi eritrosit terinfeksi, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit dengan BBLR-KMK pada bayi yang dilahirkan oleh ibu hamil terinfeksi *Plasmodium vivax* di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur.





## BAB 4

### METODE PENELITIAN

#### 4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*.

#### 4.2 Sampel Penelitian

Sampel penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah ibu hamil yang melahirkan bayi Berat Badan Lahir Rendah (BBLR)-Kecil Masa Kehamilan (KMK) yang didapatkan dari proyek penelitian yang dipimpin oleh dr. Nugrahanti Prasetyorini, Sp. OG (K). Sampel yang diamati adalah jaringan plasenta ibu hamil sejumlah 25 sampel yang terdiri dari 12 sampel negatif dan 13 sampel positif terinfeksi *Plasmodium vivax* yang telah dikonfirmasi melalui pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Pengambilan sampel pada penelitian ini dilakukan dengan melakukan *informed consent* dan izin kepada Dinas Kesehatan setempat sebelumnya.

#### 4.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi Penelitian

##### 4.3.1 Kriteria Inklusi

Kriteria inklusi sampel pada penelitian ini adalah:

1. Ibu hamil yang melahirkan bayi dengan BBLR-KMK hidup baik secara pervaginam maupun operasi sesar di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur.
2. Bayi BBLR-KMK dalam penelitian ini adalah bayi dengan usia kehamilan lebih dari 37 minggu (bayi cukup bulan).

### 4.3.2 Kriteria Eksklusi

Kriteria eksklusi sampel pada penelitian ini adalah:

1. Ibu hamil dengan preeklamsia/eklampsia
2. Ibu hamil dengan Kurang Energi Kronis (KEK)
3. Ibu hamil dengan sindroma metabolik
4. Ibu dengan kehamilan multipel
5. Ibu yang melahirkan bayi dengan kelainan kongenital

## 4.4 Variabel Penelitian

### 4.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah sekuestrasi eritrosit terinfeksi *Plasmodium*, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit.

### 4.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah Berat Badan Lahir Rendah (BBLR).

### 4.4.3 Variabel Perancu

Variabel perancu pada penelitian ini adalah kondisi atau penyakit penyerta pada ibu hamil terinfeksi malaria.

## 4.5 Lokasi dan Waktu Penelitian

Sampel penelitian ini diambil di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur yang merupakan salah satu daerah endemis malaria di Indonesia. Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Parasitologi dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Waktu

pelaksanaan penelitian ini dimulai pada November 2018 sampai dengan Desember 2018.

#### 4.6 Alat dan Bahan Penelitian

##### 4.6.1 Alat dan Bahan Pembuatan Preparat Histologi Plasenta

Alat yang digunakan antara lain *chamber* pengecatan, alat *Tissue Tex Processing*, *Tissue Tex DRS*, dan mikrotom. Bahan yang diperlukan antara lain *xylol*, alkohol, *object glass*, *cover glass*, cat Hematoksilin, cat Eosin, entelan, dan label.

##### 4.6.2 Alat dan Bahan Pemeriksaan Sekuestrasi Eritrosit Terinfeksi *Plasmodium*, Infiltrasi Monosit, dan Pigmen Parasit

Alat yang digunakan adalah mikroskop. Bahan yang diperlukan antara lain *immersion oil*.

#### 4.7 Definisi Operasional

Definisi operasional pada penelitian ini antara lain:

- a. Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) dalam penelitian ini adalah bayi dengan berat lahir kurang dari 2500 gram dan merupakan bayi dengan berat badan lahir di bawah presentil ke 10 menurut kurva pertumbuhan (KMK).
- b. Eritrosit terinfeksi *Plasmodium* adalah eritrosit yang mengandung parasit bentuk *trofozoit/schizon* dengan atau tanpa pigmen malaria.
- c. Sekuestrasi eritrosit terinfeksi *Plasmodium* adalah eritrosit terinfeksi *Plasmodium* yang mengalami sekuestrasi atau terjebak di *intervillous space* pada plasenta. Jaringan histologis plasenta dicat dengan

Hematoksilin-Eosin (HE) dan diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 1000x pada 100 lapang pandang.

- d. Infiltrasi monosit adalah adanya monosit yang infiltrasi ke dalam *intervillous space* pada plasenta. Jaringan histologis plasenta dicat dengan Hematoksilin-Eosin (HE) dan diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 1000x pada 100 lapang pandang kemudian jumlah sel monosit per 100 lapang pandang (LP) dihitung (sel/100 LP).
- e. Pigmen Parasit (Hemozoin) adalah produk buangan yang terbentuk dari pencernaan eritrosit oleh parasit malaria yang berupa granul hitam kehijauan atau coklat kekuningan menggunakan mikroskop cahaya. Jaringan histologis plasenta dicat dengan Hematoksilin-Eosin dan diamati dengan menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 1000x pada 100 lapang pandang. Kemudian jumlah lapang pandang berpigmen (LBP) per 100 lapang pandang (LP) dihitung (LBP/100 LP). Meliputi pigmen parasit yang ditemukan di dalam maupun di luar eritrosit terinfeksi (bebas), menempel pada jaringan ikat, atau pada sel darah putih di ruang intervillus, ataupun pada makrofag yang ditutupi oleh fibrin pada ruang intervillus.
- f. Densitas parasit plasenta adalah persentase eritrosit terinfeksi *Plasmodium vivax* dalam 100 lapang pandang pada ruang intervillus plasenta yang diwarnai dengan pewarnaan Hematoksilin-Eosin yang diamati menggunakan mikroskop cahaya pembesaran 1000x.

$$\% \text{ eritrosit terinfeksi} = \left( \frac{\sum \text{eritrosit terinfeksi}}{\sum \text{total eritrosit yang dihitung}} \right) \times 100\%$$

## 4.8 Prosedur Penelitian

### 4.8.1 Pembuatan Preparat Histologi Plasenta

Pembuatan preparat histologi plasenta dilakukan dengan memotong jaringan yang sebelumnya telah difiksasi dengan *neutral buffer* formalin 10% dan dimasukkan ke kaset jaringan. Kemudian, sampel dimasukkan ke keranjang dan diproses menggunakan alat *Tissue Tex Processor*. Proses pencetakan menjadi parafin blok dilakukan dengan menggunakan alat. Lalu, didinginkan di *freezer* sebelum dipotong dengan mikrotom. Kemudian, jaringan dipotong di mikrotom dan dimasukkan ke inkubator. Selanjutnya dilakukan deparafinasi dan dilakukan pewarnaan Hematoksin-Eosin dengan menggunakan alat *Tissue Tex DRS*. Setelah dilakukan pewarnaan, dilakukan pengamatan dan analisa hasil dengan menggunakan mikroskop.

### 4.8.2 Pemeriksaan Sekuestrasi Eritrosit Terinfeksi *Plasmodium*, Infiltrasi Monosit, dan Pigmen Parasit.

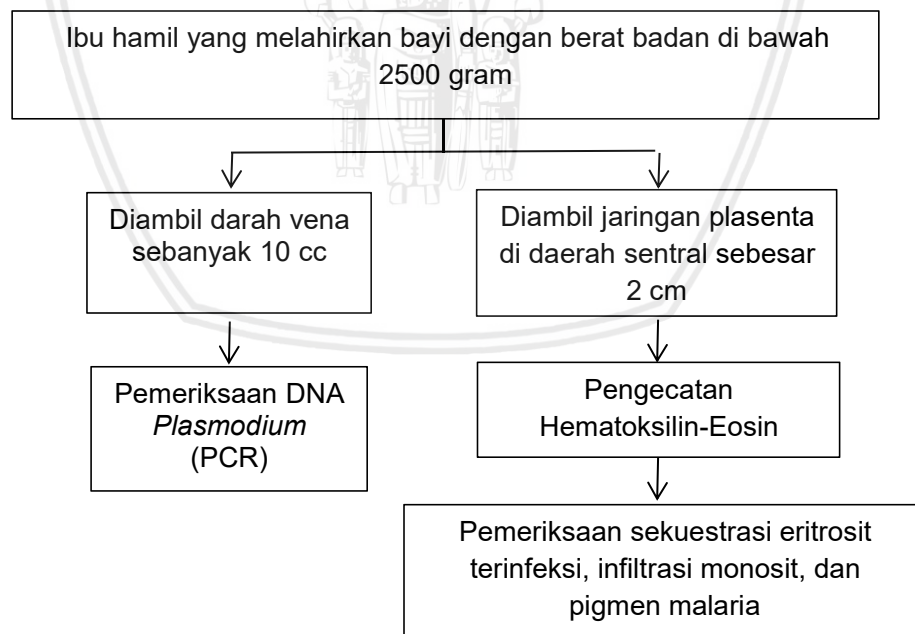
Pemeriksaan sekuestrasi eritrosit terinfeksi *Plasmodium*, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit dilakukan dengan pengamatan menggunakan mikroskop dan dilakukan penghitungan pada masing-masing lapang pandang antara lain sekuestrasi eritrosit terinfeksi *Plasmodium*, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit. Kemudian dilakukan penghitungan densitas parasit pada beberapa lapangan pandang di bawah mikroskop dengan formula di bawah ini:

$$\% \text{ Densitas Parasit} = \frac{\sum \text{Eritrosit Terinfeksi}}{\sum \text{Total Eritrosit yang Dihitung}} \times 100\%$$

#### 4.9 Analisis Data

Analisis data pada penelitian ini menggunakan bantuan perhitungan program *software SPSS 22*. Kemudian, teknik dalam menganalisis data, antara lain uji normalitas dan homogenitas data untuk mengetahui distribusi data normal dan homogen, uji *Independent-T* dan *Mann Whitney* untuk melihat adanya perbedaan antara masing-masing variabel, serta uji *Pearson* dan *Spearman's* yang dilakukan untuk melihat adanya hubungan dari variabel pada penelitian ini. Analisis data dilakukan dengan taraf kepercayaan sebesar 95% dan batas derajat kemaknaan bila variabel yang telah dianalisis bernilai  $p \leq 0,005$ . Seluruh proses analisis data dilakukan dengan program komputer.

#### 4.10 Alur Penelitian



Gambar 4.1 Alur Penelitian

## BAB 5

## HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

## 5.1 Hasil Penelitian

## 5.1.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik sampel penelitian yang digunakan dalam penelitian ini antara lain usia ibu, riwayat pendidikan ibu, dan pekerjaan ibu yang tercantum pada table 5.1.

Tabel 5.1 Karakteristik Sampel Penelitian

Karakteristik	Positif n (%)	Negatif n (%)
<b>Usia (tahun)</b>		
<20 atau ≥35	3 (25,0)	8 (61,5)
20-34	9 (75,0)	5 (38,5)
<b>Pendidikan</b>		
Tidak Bersekolah	1 (8,3)	0 (0,0)
SD	4 (33,3)	7 (53,8)
SMP	3 (25,0)	2 (15,4)
SMA	4 (33,3)	2 (15,4)
S1	0 (0,0)	2 (15,4)
<b>Pekerjaan</b>		
IRT	11 (91,7)	12 (92,3)
Swasta	0 (0,0)	1 (7,7)
Mahasiswa	1 (8,3)	0 (0,0)
<b>Total</b>	12 (100,0)	13 (100,0)

Keterangan: SD: Sekolah Dasar; SMP: Sekolah Menengah Pertama; SMA: Sekolah Menengah Atas; S1: Sarjana; IRT: Ibu Rumah Tangga.

### 5.1.2 Pengamatan Sekuestrasi Eritrosit Terinfeksi, Infiltrasi Monosit, dan Pigmen Parasit pada Jaringan Plasenta.

Pengamatan dengan mikroskop cahaya perbesaran 1000x pada 100 lapang pandang ditemukan adanya eritrosit terinfeksi *Plasmodium* dengan gambaran eritrosit yang mengandung parasit dengan atau tanpa pigmen malaria (hemozoin). Infiltrasi monosit ditemukan pada ruang intervulus plasenta. Pigmen



parasit ditemukan bebas, menempel pada jaringan ikat, pada sel darah putih di ruang intervalus, ataupun pada makrofag yang ditutupi oleh fibrin.

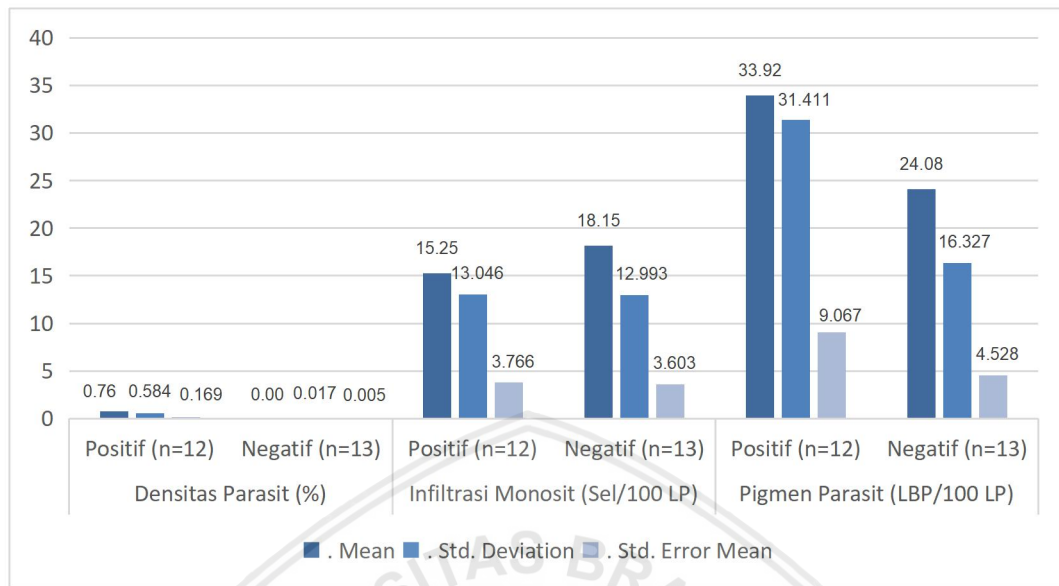
### 5.1.3 Hasil Penghitungan Densitas Parasit, Infiltrasi Monosit, dan Pigmen Parasit pada Jaringan Plasenta

Penentuan sampel positif dan negatif telah dilakukan dengan pemeriksaan hapusan darah tepi yang didapatkan hasil negatif pada seluruh sampel penelitian. Kemudian selanjutnya dilakukan konfirmasi untuk diagnosis dan identifikasi parasit malaria dengan menggunakan pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) dan didapatkan 12 sampel positif terinfeksi *Plasmodium vivax* dan 13 sampel negatif terinfeksi *Plasmodium*. Selanjutnya, berdasarkan hasil pengamatan preparat jaringan plasenta yang dicat Hematoksin-Eosin didapatkan densitas parasit, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit pada kedua kelompok sampel penelitian seperti pada Tabel 5.2. Densitas parasit menggambarkan jumlah sekuestrasi eritrosit terinfeksi pada ruang intervalus plasenta.

**Tabel 5.2 Hasil Penghitungan Densitas Parasit, Infiltrasi Monosit, dan Pigmen Parasit pada Jaringan Plasenta**

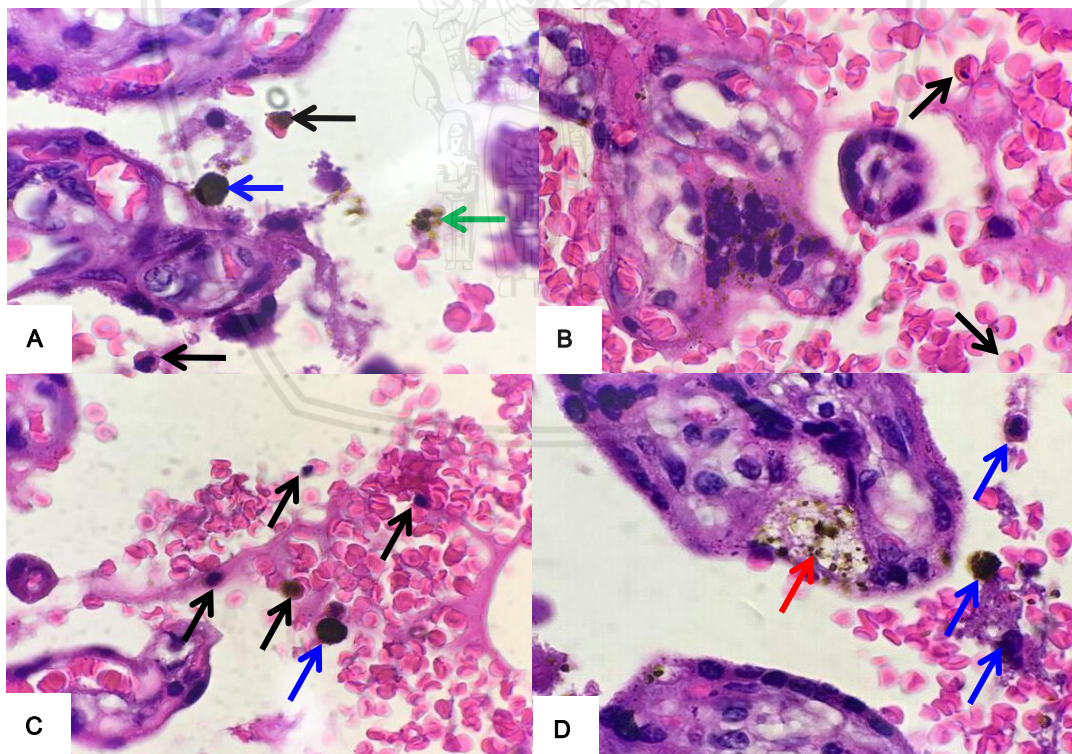
	Malaria	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Densitas Parasit (%)	Positif	12	,76	,584	,169
	Negatif	13	,00	,022	,005
Infiltrasi Monosit (Sel/100 LP)	Positif	12	15,25	13,046	3,766
	Negatif	13	18,15	12,993	3,603
Pigmen Parasit (LBP/100 LP)	Positif	12	33,92	31,411	9,067
	Negatif	13	24,08	16,327	4,528

Keterangan: LBP: Lapang Pandang Berpigmen; LP: Lapang Pandang.



**Gambar 5.1 Grafik Densitas Parasit, Infiltrasi Monosit, dan Pigmen Parasit**  
Keterangan: LBP: Lapang Pandang Bergigmen; LP: Lapang Pandang.

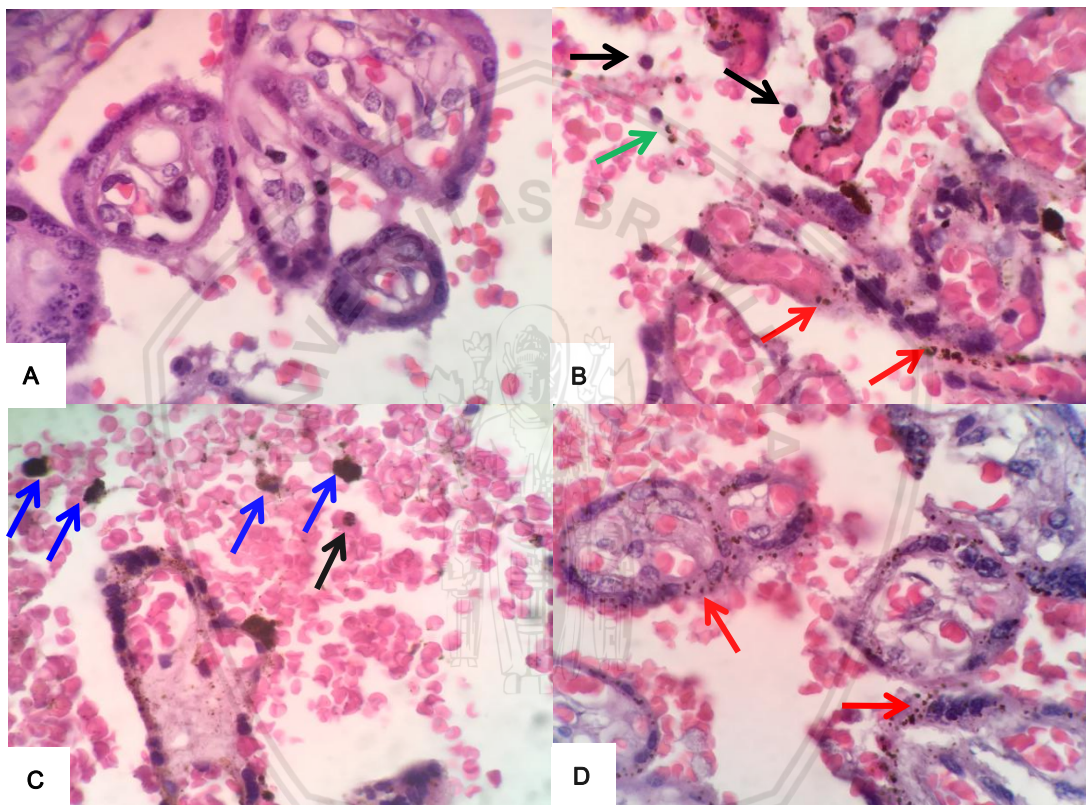
Hasil pengamatan pada kelompok positif malaria seperti pada gambar 5.2.



**Gambar 5.2 Pengamatan Jaringan Plasenta pada Kelompok Positif Malaria**

(A: Infiltrasi monosit (panah biru), sekuestrasi eritrosit terinfeksi (panah hitam), dan pigmen parasit bebas pada ruang intervilus (panah hijau); B: Sekuestrasi eritrosit terinfeksi (panah hitam); C: Infiltrasi monosit (panah biru) dan sekuestrasi eritrosit terinfeksi (panah hitam); D: Pigmen parasit (panah merah); infiltrasi monosit (panah biru) (magnifikasi 1000x )

Pada sampel negatif malaria ditemukan adanya eritrosit terinfeksi *Plasmodium* pada 4 dari 13 (30,8%) sampel negatif malaria dan ditemukan infiltrasi monosit, sel darah putih seperti limfosit dan neutrofil, dan pigmen parasit yang terperangkap pada fibrin atau bebas di ruang intervillus pada beberapa lapang pandang seperti pada gambar 5.3.



**Gambar 5.3 Pengamatan Jaringan Plasenta pada Kelompok Negatif Malaria**

(A: Jaringan plasenta normal; B: Pigmen parasit pada vili plasenta (panah merah), pigmen parasit bebas (panah hijau), dan sekuestrasi eritrosit terinfeksi (panah hitam); C: infiltrasi monosit (panah biru) dan sekuestrasi eritrosit terinfeksi (panah hitam); D: Pigmen parasit pada vili plasenta (panah merah) (magnifikasi 1000x)

#### 5.1.4 Hasil Penimbangan Berat Badan Lahir pada Bayi

Bayi yang dilahirkan dari ibu hamil sesuai kriteria inklusi sampel penelitian yang berupa ibu hamil yang melahirkan bayi dengan berat badan dibawah 2500 gram, ditimbang untuk mendapatkan data Berat Badan Lahir (BBL). Data BBL yang didapatkan seperti pada Tabel 5.3.



**Tabel 5.3 Data Berat Badan Lahir (BBL) Bayi**

	Malaria	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
BBL (gram)	Positif	12	2175.00	327.178	94.448
	Negatif	13	2130.77	249.615	69.231

## 5.2 Analisis Data

### 5.2.1 Uji Normalitas dan Homogenitas Data

Analisis statistik yang digunakan pada penelitian ini menggunakan program *software SPSS 22*. Analisis data statistik menggunakan uji statistik parametrik dengan kriteria data terdistribusi normal dan homogen. Uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dan uji homogenitas menggunakan uji *Levene* dengan tingkat kepercayaan 0,05. Berdasarkan uji *Shapiro-Wilk* data BBLR dan hasil pengamatan sekuestrasi eritrosit terinfeksi (densitas parasit), infiltrasi monosit, dan pigmen parasit yang dilakukan pada penelitian ini didapatkan nilai signifikansi berturut-turut sebesar 0,456, 0,582, 0,681, dan 0,850, dimana  $p > 0,05$  sehingga menandakan bahwa data terdistribusi normal. Berdasarkan uji *Levene*, didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,826 ( $p > 0,05$ ) untuk BBL (gram), 0,000 ( $p < 0,05$ ) untuk densitas parasit (sekuestrasi eritrosit terinfeksi), 0,747 ( $p > 0,05$ ) untuk infiltrasi monosit, dan 0,034 ( $p < 0,05$ ) untuk pigmen parasit. Dapat disimpulkan bahwa data BBLR dan infiltrasi monosit adalah homogen (memiliki varians yang sama), sedangkan data densitas parasit dan pigmen parasit memiliki varians yang tidak sama, sehingga membutuhkan uji nonparametrik. Selanjutnya, data dianalisis dengan menggunakan uji T-tidak berpasangan (*independent T-Test*) untuk data BBL dan infiltrasi monosit, serta uji *Mann Whitney* untuk data densitas parasit dan pigmen parasit.

### 5.2.2 Uji *Independent-T*

Uji T-tidak berpasangan (*Independent T-Test*) dilakukan untuk mengetahui signifikansi hasil penelitian antara kelompok positif malaria yang dibandingkan dengan kelompok negatif malaria. Berdasarkan hasil *Independent T-Test*, tidak didapatkan perbedaan yang signifikan ( $p>0,05$ ) pada BBL antara kelompok positif dan negatif malaria dengan nilai signifikansi 0,706. Begitu juga pada infiltrasi monosit diperoleh nilai signifikansi sebesar 0,583 ( $p>0,05$ ).

### 5.2.3 Uji *Mann Whitney*

Uji *Mann Whitney* merupakan statistik nonparametrik yang dilakukan untuk mengetahui signifikansi hasil penelitian kelompok positif malaria yang dibandingkan dengan kelompok negatif malaria dengan varians yang tidak sama. Berdasarkan hasil *Mann Whitney*, didapatkan perbedaan yang signifikan (Asymp.Sig $<0,05$ ) antara densitas parasit kelompok positif malaria dan kelompok negatif malaria dengan nilai signifikansi 0,000. Sedangkan untuk pigmen parasit, tidak didapatkan perbedaan yang signifikan (Asymp.Sig $>0,05$ ) antara kelompok positif malaria dengan kelompok negatif malaria dengan nilai signifikansi 0,723.

### 5.2.4 Uji Korelasi *Pearson*

Uji korelasi *Pearson* dilakukan untuk mengetahui adanya asosiasi atau hubungan antara infiltrasi monosit dengan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) bayi dari ibu hamil terinfeksi *Plasmodium vivax*. Berdasarkan uji *Pearson* pada kelompok positif malaria, didapatkan nilai signifikansi 0,626 untuk infiltrasi monosit, sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara infiltrasi monosit dan BBLR bayi dari ibu hamil terinfeksi *Plasmodium vivax*. Begitu juga pada kelompok negatif malaria, didapatkan nilai

signifikansi 0,862 yang berarti bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara infiltrasi monosit dan BBLR bayi dari ibu hamil terkonfirmasi negatif malaria.

#### 5.2.5 Uji Korelasi Spearman's

Uji korelasi *Spearman's* merupakan uji nonparametrik untuk mengetahui signifikansi hubungan antara densitas parasit dan pigmen parasit dengan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR) bayi dari ibu hamil terinfeksi *Plasmodium vivax*. Berdasarkan uji *Spearman's* pada kelompok positif malaria, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara densitas parasit dengan BBLR bayi dari ibu hamil terinfeksi *Plasmodium vivax* ( $p=0,404$ ). Begitu juga dengan pigmen parasit, tidak terdapat hubungan yang signifikan antara pigmen parasit dengan BBLR bayi dari ibu hamil terinfeksi *Plasmodium vivax* ( $p=0,324$ ). Pada kelompok negatif malaria, tidak terdapat hubungan yang signifikan ( $p>0,05$ ) antara densitas parasit dengan BBLR bayi dari ibu hamil negatif malaria dengan nilai signifikansi 0,064. Untuk pigmen parasit, tidak didapatkan hubungan yang signifikan ( $p>0,05$ ) antara pigmen parasit dengan BBLR bayi dari ibu hamil negatif malaria dengan nilai signifikansi 0,181.

## BAB 6

### PEMBAHASAN

#### 6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

##### 6.1.1 Hubungan Sekuestrasi Eritrosit Terinfeksi dengan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR)-Kecil Masa Kehamilan (KMK) Bayi dari Ibu Hamil Terinfeksi *Plasmodium vivax*

Sekuestrasi eritrosit terinfeksi, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit malaria merupakan tanda histologis pada malaria plasenta (Muehlenbachs *et al.*, 2012). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara sekuestrasi eritrosit terinfeksi, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit dengan BBLR-KMK pada bayi yang dilahirkan oleh ibu hamil terinfeksi *Plasmodium vivax*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa adanya infeksi *Plasmodium vivax* pada ibu hamil menimbulkan perubahan histopatologi pada plasenta. Dari penelitian ini hubungan antara sekuestrasi eritrosit terinfeksi dengan BBLR pada bayi yang dilahirkan oleh ibu hamil terinfeksi *Plasmodium vivax* tidak berpengaruh secara signifikan. Dibuktikan dengan adanya perbedaan yang tidak signifikan pada Berat Badan Lahir (BBL) bayi antara kelompok positif dan negatif malaria. Peningkatan densitas parasit, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit pada kedua kelompok tidak diikuti dengan penurunan BBL bayi. Tidak adanya pengaruh yang signifikan antara sekuestrasi eritrosit terinfeksi (densitas parasit) disebabkan oleh adanya keterbatasan jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini.

Pada kelompok PCR negatif malaria ditemukan eritrosit terinfeksi. Kemungkinan disebabkan karena *false negative* PCR yang disebabkan karena adanya level densitas parasit rendah yang berada pada batas deteksi PCR dan dikatakan merupakan variasi stokastik walaupun secara teori, satu parasit dalam



sampel darah mampu dideteksi oleh PCR. Hal tersebut diperberat dengan kemungkinan adanya degenerasi DNA pada proses penyimpanan dan transportasi sampel (Harris *et al.*, 2010). Meskipun sensitifitas PCR dinyatakan lebih tinggi (97,5%) dibandingkan dengan pemeriksaan mikroskopis (88,2%) (Arifin *et al.*, 2018).

Kasus malaria plasenta umum ditemukan, namun pada beberapa kasus malaria plasenta tidak menimbulkan patologi dikarenakan pada beberapa studi ditemukan infeksi malaria subklinis yang tidak berhubungan dengan penurunan berat lahir bayi dan penurunan hemoglobin ibu yang menandakan bahwa malaria plasenta dipengaruhi oleh peningkatan densitas parasitemia. Kondisi ibu hamil yang masih mampu mengontrol derajat parasitemia dalam tubuhnya akan tidak mengalami konsekuensi dari malaria plasenta tersebut (Rogerson *et al.*, 2007), sehingga infeksi malaria pada ibu hamil yang terdeteksi dan diterapi dengan efektif akan memberikan gambaran histopatologi seperti pada kelompok normal tanpa infeksi malaria karena mekanisme kompensasi yang cukup untuk kembali pada pertumbuhan dan perkembangan kehamilan normal (Chaikitgosiyakul *et al.*, 2014). Akan tetapi, terapi yang tidak adekuat dan riwayat infeksi sebelumnya tetap akan memberikan gambaran histopatologi malaria plasenta (Muehlenbachs *et al.*, 2012) yang menimbulkan BBLR pada bayi meskipun tidak ditemukan parasit yang menandakan infeksi malaria akut aktif ataupun infeksi malaria kronis aktif (Ismail *et al.*, 2000).

Di daerah endemik malaria, eritrosit yang terinfeksi sering ditemukan lebih tinggi pada plasenta dibandingkan pada sirkulasi darah perifer ibu, karena eritrosit yang terinfeksi cenderung bertahan atau terjebak dalam plasenta, sehingga pada kelompok negatif malaria dapat ditemukan eritrosit terinfeksi di

plasenta (Chaikitgosiyakul *et al.*, 2014). Sekuestrasi eritrosit terinfeksi tidak terjadi pada kondisi *high shear stress* yang terdapat pada sirkulasi sistemik, tetapi ketika eritrosit terinfeksi melekat pada *Chondroitin Sulfate A* (CSA) dan *Hyaluronic Acid* (HA), eritrosit terinfeksi tersebut lebih tahan terhadap peningkatan *shear stress*. Sekuestrasi eritrosit terinfeksi *Plasmodium vivax* terjadi pada kondisi *low shear stress* yang terdapat pada ruang intervulus plasenta dan menimbulkan proses inflamasi lokal plasenta, sehingga mengganggu sirkulasi plasenta dan transfer nutrisi pada plasenta menuju janin (Chotivanich *et al.*, 2012). Proses sitoaderen eritrosit terinfeksi *Plasmodium vivax* berkaitan dengan *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) dan *Chondroitin Sulfate A* (CSA) seperti yang terjadi pada infeksi *Plasmodium falciparum* (Carvalho *et al.*, 2010). Berbeda dengan eritrosit terinfeksi *Plasmodium falciparum* yang memiliki *Plasmodium falciparum Erythrocyte Membrane Protein - 1* (PfEMP-1), eritrosit terinfeksi *Plasmodium vivax* tidak memiliki protein homolog seperti PfEMP-1. Eritrosit terinfeksi *Plasmodium vivax* mengekspresikan suatu kelompok protein variabel (*VIR protein*) yang tidak terekspresi secara klonal dan dapat ditemukan pada eritrosit terinfeksi tersebut yang menandakan bahwa *VIR proteins* memiliki fungsi yang berbeda dengan PfEMP-1. Peran *VIR protein* masih diteliti lebih lanjut dan berdasarkan analisis komputer, *VIR protein* tersebut dapat memediasi adanya adhesi dari eritrosit terinfeksi ke ICAM-1. Disebutkan juga bahwa eritrosit terinfeksi *Plasmodium vivax* dapat membentuk *rosettes* dengan adanya interaksi antara eritrosit terinfeksi dengan reseptor *glycophorin C* yang ada pada eritrosit normal. *Rosettes* yang dibentuk oleh infeksi *Plasmodium vivax* tersebut berkontribusi terhadap proses sekuestrasi *Plasmodium vivax* pada mikrovaskulatur (Totino *et al.*, 2017).

Selama fase akut infeksi, gambaran histopatologi yang ditemukan hanya sekuestrasi eritrosit terinfeksi. Seiring dengan proses perjalanan penyakit malaria tersebut, terjadi proses hemolisis darah termasuk eritrosit terinfeksi pada plasenta yang akan menimbulkan deposisi pigmen parasit. Meskipun dalam kondisi akut sebagian besar hanya eritrosit terinfeksi yang dapat dideteksi, deposisi pigmen ringan tetap dapat ditemukan. Pada infeksi kronis, selain eritrosit terinfeksi, infiltrasi monosit, dan deposisi pigmen, dapat juga ditemukan kerusakan jaringan plasenta lainnya, seperti penebalan membrana basalis trofoblas, nekrosis fibrinoid, dan *syncytial knot* pada gambaran histopatologi plasenta (Chaikitgosiyakul *et al.*, 2014). Pada infeksi sebelumnya, hanya akan ditemukan deposisi pigmen tanpa ditemukan parasit pada eritrosit terinfeksi (Ismail *et al.*, 2000; Rogerson *et al.*, 2003).

#### **6.1.2 Hubungan Infiltrasi Monosit dengan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR)-Kecil Masa Kehamilan (KMK) Bayi dari Ibu Hamil Terinfeksi *Plasmodium vivax***

Tidak adanya pengaruh yang signifikan antara infiltrasi monosit terhadap BBLR disebabkan oleh beberapa faktor. Faktor pertama yang mempengaruhi adalah adanya keterbatasan jumlah sampel yang digunakan pada penelitian ini. Kemudian, pada kedua kelompok sampel ditemukan adanya infiltrasi monosit. Adanya infiltrasi monosit pada kelompok PCR negatif malaria dapat terjadi kemungkinan karena adanya riwayat infeksi terdahulu pada kelompok negatif malaria yang disebut sebagai kondisi infeksi subklinis (Parekh *et al.*, 2010). Kondisi tersebut dapat terjadi karena riwayat infeksi sebelumnya atau infeksi kronis. Riwayat infeksi terdahulu dan infeksi kronis menimbulkan reaksi inflamasi dan respon imun pejamu terhadap infeksi malaria tersebut.

Patomekanisme yang mendasari peningkatan reaksi inflamasi dan respon imun adalah adanya sekuestrasi eritrosit terinfeksi yang menstimulasi sel mononuklear maternal untuk sekresi  $\beta$ -chemokine sebagai senyawa kemotaktik untuk monosit dan makrofag, termasuk *Macrophage-Inflammatory Protein-1 $\alpha$*  dan  $\beta$  (MIP-1 $\alpha$  dan  $\beta$ ), *Interferon-inducible Protein-10* (IP-10), dan *Monocyte Chemoattractant Protein-1* (MCP-1). *Macrophage-Inhibitory Factor* (MIF), suatu sitokin yang berperan untuk retensi dan aktivasi makrofag, ditemukan meningkat pada malaria plasenta. Pengeluaran sitokin dan kemokin tersebut dominan terjadi sebagai respon dari sekuestrasi eritrosit terinfeksi. Infiltrasi makrofag pada ruang intervilus akan teraktivasi dan memproses antigen untuk dipresentasikan pada sel T (Rogerson *et al.*, 2003). Aktivasi respon imun akibat infeksi *Plasmodium* akan meningkatkan pengeluaran sitokin proinflamasi lainnya dari makrofag, monosit, sel T, sel otot polos, adiposit, dan fibroblas seperti *Tumor Necrosis Factor Alpha* (TNF- $\alpha$ ) (Popa *et al.*, 2007), *Interferon- $\gamma$* , *Interleukin-1 $\beta$* , dan *Interleukin-2* (Rogerson *et al.*, 2007). Pada ibu hamil yang terinfeksi oleh *Plasmodium*, ditemukan adanya ketidakseimbangan sitokin pada plasenta sebagai upaya peningkatan proses fagositosis oleh makrofag, membentuk *reactive oxygen intermediates* dan *L-arginine-derived nitric oxide*, dan stimulasi proliferasi sel T. Produksi berlebihan dari sitokin proinflamasi tersebut dapat membahayakan kehamilan (Rogerson *et al.*, 2007) dan mampu memberikan efek destruktif pada ibu dan janin (Suguitan, *et al.*, 2003). Efek destruktif yang ditimbulkan adalah BBLR akibat *fetal-growth restriction*, bayi lahir prematur, aborsi spontan, dan anemia maternal (Rogerson *et al.*, 2007).

### 6.1.3 Hubungan Pigmen Parasit dengan Berat Badan Lahir Rendah (BBLR)-Kecil Masa Kehamilan (KMK) Bayi dari Ibu Hamil Terinfeksi *Plasmodium vivax*

Tidak adanya pengaruh yang signifikan antara pigmen parasit malaria terhadap BBLR disebabkan oleh beberapa faktor. Faktor pertama yang mempengaruhi adalah keterbatasan jumlah sampel yang digunakan. Pada kedua kelompok sampel juga ditemukan adanya pigmen parasit malaria. Adanya deposisi pigmen parasit pada kelompok PCR negatif malaria dapat terjadi kemungkinan dikarenakan adanya riwayat infeksi terdahulu pada kelompok negatif malaria (Parekh *et al.*, 2010). Infeksi terdahulu yang telah mendapat terapi tidak adekuat akan tetap memberikan gambaran histopatologi malaria plasenta (Muehlenbachs *et al.*, 2012). Deposisi pigmen parasit yang merupakan hasil dari respon imun berupa fagositosis makrofag terhadap material parasit secara langsung memberikan efek imunomodulator yang akan semakin meningkatkan sitokin proinflamasi pada jaringan plasenta. Akibatnya, terjadi peningkatan kerusakan plasenta yang membuat aliran darah ibu-janin terganggu. Oleh karena itu, meskipun tidak ditemukannya infeksi aktif dari *Plasmodium vivax*, infeksi terdahulu dengan terapi yang tidak efektif akan memungkinkan timbulnya dampak dari malaria plasenta berupa BBLR. Namun, selain faktor plasenta, BBLR dipengaruhi oleh faktor ibu dan janin. Kurangnya asupan nutrisi ibu di masa kehamilan, berat badan ibu, gangguan makan, ibu dengan perawakan pendek, dan riwayat konsumsi obat teratogenik pada masa kehamilan merupakan faktor ibu yang mempengaruhi BBLR. Sedangkan faktor janin antara lain malformasi janin dan abnormalitas genetik (Cunningham *et al.*, 2014). Faktor-faktor tersebut dapat menjadi faktor perancu pada penelitian ini.

## 6.2 Implikasi terhadap Bidang Kedokteran

Pada penelitian ini menunjukkan bahwa infeksi *Plasmodium vivax* pada ibu hamil dapat berakibat fatal dan bersama dengan faktor lain dapat semakin memperburuk pertumbuhan janin, sehingga perlu dilakukan pencegahan infeksi malaria pada ibu hamil dan manajemen terapi yang efektif pada ibu hamil yang telah terinfeksi malaria.

## 6.3 Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan yaitu kurangnya jumlah sampel penelitian yang digunakan pada penelitian ini, yang dapat memberikan kontribusi pada signifikansi hasil penelitian dan perlu ditangani dengan penambahan jumlah sampel penelitian sesuai dengan teori yang ada kemudian dilakukan perbandingan dengan kelompok kontrol. Selain itu, adanya keterbatasan pada proses fiksasi jaringan plasenta menggunakan larutan formalin yang dapat memberikan gambaran artefak atau pigmen formalin dan dapat berkontribusi pada proses interpretasi hasil penelitian serta terkait dengan ketersediaan larutan fiksasi lainnya di lokasi pengambilan sampel. Kemudian, terdapat juga keterbatasan pada proses identifikasi DNA *Plasmodium* menggunakan PCR yang hanya bisa digunakan menggunakan sampel darah ibu, sedangkan untuk PCR jaringan plasenta sulit dilakukan karena sampel yang dapat digunakan untuk pemeriksaan PCR jaringan plasenta tersebut tidak boleh diawetkan. Proses pemeriksaan PCR jaringan plasenta belum bisa dilakukan karena jarak lokasi pengambilan sampel yang jauh dengan lokasi pemeriksaan PCR jaringan plasenta.



## BAB 7

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7.1 Kesimpulan

Kesimpulan dari penelitian ini adalah:

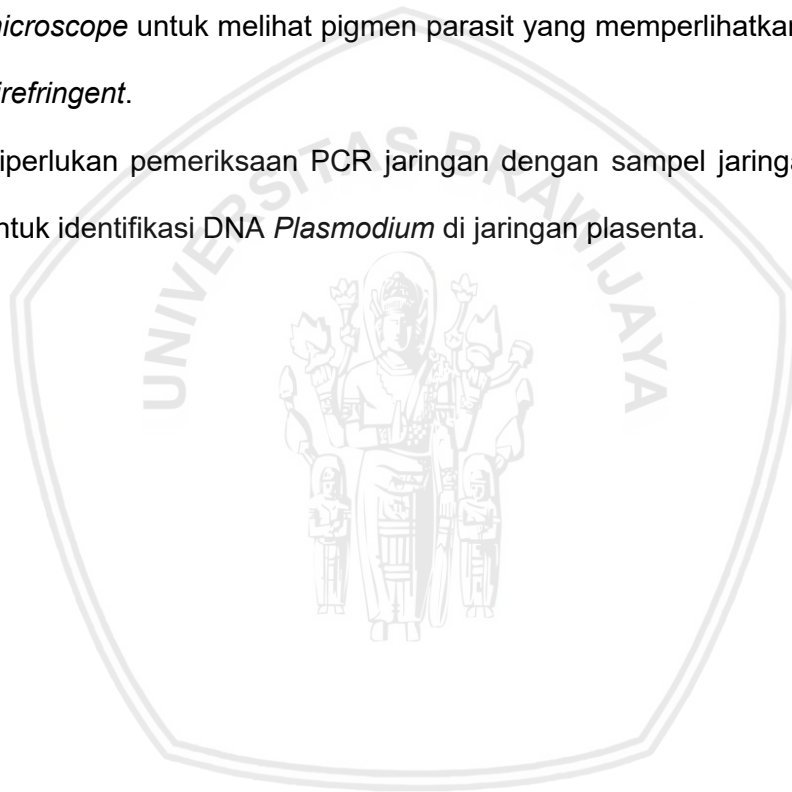
- 1) Infiltrasi monosit dan deposisi pigmen parasit ditemukan pada histopatologi plasenta kelompok PCR negatif dan positif malaria.
- 2) Terdapat hubungan antara sekuestrasi densitas parasit *Plasmodium* dengan BBLR-KMK di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur.
- 3) Tidak ada hubungan yang signifikan antara sekuestrasi eritrosit yang terinfeksi, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit dengan peningkatan BBLR-KMK pada bayi yang lahir dari ibu hamil yang terinfeksi *Plasmodium vivax* di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur.
- 4) Infeksi *Plasmodium vivax* menyebabkan malaria plasenta akut, subakut, dan kronis pada wanita hamil yang terinfeksi subklinis di RSUD TC Hillers, Maumere, Nusa Tenggara Timur yang menyebabkan bayi BBLR-KMK.

#### 7.2 Saran

Saran untuk penelitian ini antara lain:

- 1) Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel penelitian yang lebih banyak dan dibutuhkan adanya kelompok kontrol yang juga diamati pada penelitian ini.
- 2) Diperlukan pengamatan sekuestrasi eritrosit terinfeksi, infiltrasi monosit, dan pigmen parasit dengan metode pembuatan preparat jaringan

- 3) menggunakan pengecatan Giemsa untuk mengetahui lebih jelas adanya gambaran infeksi malaria.
- 4) Diperlukan penggunaan larutan fiksasi jaringan plasenta selain menggunakan larutan formalin untuk menghindari adanya gambaran artefak (pigmen formalin) pada hasil pengamatan jaringan plasenta.
- 5) Diperlukan pengamatan pigmen parasit menggunakan *polarized light microscope* untuk melihat pigmen parasit yang memperlihatkan gambaran *birefringent*.
- 6) Diperlukan pemeriksaan PCR jaringan dengan sampel jaringan plasenta untuk identifikasi DNA *Plasmodium* di jaringan plasenta.



## DAFTAR PUSTAKA

- Anstey, NM., Russell, B., Yeo, TW., Price, RN. 2009. The Pathophysiology of Vivax Malaria. *Trends in Parasitology*. 25:5.
- Arese, P. and Schwarzzer, E., 1997. Malarial Pigment (haemozoin): A Very Active 'Inert' Substance. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology*, 91(5), 501-516.
- Aribodor, D.N., Nwaorgu, O.C., Eneanya, C.I., Okoli, I., Pukkila-Worley, R. and Etaga, H.O., 2009. Association of Low Birth Weight and Placental Malarial Infection in Nigeria. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 3(08), 620-623.
- Arifin, S., Fitri, L.E., Sujuti, H., Hermansyah, B., Endharti, A.T., Burhan, N., Candradikusuma, D., Sulistyaningsih, E., Tuda, J.S.B. and Zein, U., 2018. Sensitivity and Specificity of Nested PCR for Diagnosing Malaria: Cases in Several Areas of Indonesia. *Journal of Tropical Life Science*, 8(2), 172-176.
- Autino, B., Corbett, Y., Castelli, F. and Taramelli, D., 2012. Pathogenesis of Malaria in Tissues and Blood. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 4(1), e2012061.
- Carvalho, B.O., Lopes, S.C., Nogueira, P.A., Orlandi, P.P., Bargieri, D.Y., Blanco, Y.C., Mamoni, R., Leite, J.A., Rodrigues, M.M., Soares, I.S. and Oliveira, T.R., 2010. On The Cytoadhesion of *Plasmodium vivax*-Infected Erythrocytes. *The Journal of infectious diseases*, 202(4), 638-647.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2015. *The Rapid Assessment of the Burden of Malaria during Pregnancy: A Toolkit*, (Online) ([https://www.cdc.gov/malaria/tools\\_for\\_tomorrow/pregnancy\\_toolkit.html](https://www.cdc.gov/malaria/tools_for_tomorrow/pregnancy_toolkit.html), diakses Mei 2017).
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2016. *CDC Fact Sheet-CDC in Indonesia*, (Online) ([https://www.cdc.gov/globalhealth/countries/indonesia/pdf/indonesia\\_factsheet.pdf](https://www.cdc.gov/globalhealth/countries/indonesia/pdf/indonesia_factsheet.pdf), diakses Desember 2018)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2018. *CDC- Malaria- About Malaria- Biology*, (Online) (<https://www.cdc.gov/malaria/about/biology/index.html>, diakses Desember 2018)
- Chaikitgosiyakul, S., Rijken, M.J., Muehlenbachs, A., Lee, S.J., Chaisri, U., Viriyavejakul, P., Turner, G.D., Pongponratn, E., Nosten, F. and McGready, R., 2014. A morphometric and Histological Study of Placental Malaria Shows Significant Changes to Villous Architecture in Both *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* Infection. *Malaria journal*, 13(1), 4.

- Chaisavaneeyakorn, S., Moore, J.M., Othoro, C., Otieno, J., Chaiyaroj, S.C., Shi, Y.P., Nahlen, B.L., Lal, A.A. and Udhayakumar, V., 2002. Immunity to Placental Malaria. IV. Placental malaria is Associated with Up-regulation of Macrophage Migration Inhibitory Factor in Intervillous Blood. *The Journal of infectious diseases*, 186(9), 1371-1375.
- Chedraui, P.A., Daily, J., Wylie, B.J., Weller, P.F., Ramin, S.M. and Barss, V., 2012. Overview of Malaria in Pregnancy, (Online) (<https://www.uptodate.com/contents/malaria-in-pregnancy-epidemiology-clinical-manifestations-diagnosis-and-outcome>, diakses 28 Juli 2018).
- Chotivanich, K., Udomsangpetch, R., Suwanarusk, R., Pukrittayakamee, S., Wilairatana, P., Beeson, J.G., Day, N.P. and White, N.J., 2012. *Plasmodium vivax* Adherence to Placental Glycosaminoglycans. *PLoS One*, 7(4), e34509.
- Cunningham, F. G., Leveno, K. J., Bloom, S. L., Spong, C. Y., Dashe, J. S., Hoffman, B. L., Sheffield, J. S. 2014. *Williams obstetrics*, 24th Ed., New York: McGraw-Hill Education.
- Deroost, K., Pham, T.T., Opdenakker, G. and Van den Steen, P.E., 2015. The Immunological Balance between Host and Parasite in Malaria. *FEMS Microbiology Reviews*, 40(2), 208-257.
- Gulasi S. and Ozdener N. 2016. Congenital Malaria: Importance of Diagnosis and Treatment in Pregnancy. *The Turkish Journal of Pediatrics*, 58, 195-199.
- Harris, I., Sharrock, W.W., Bain, L.M., Gray, K.A., Bobogare, A., Boaz, L., Lilley, K., Krause, D., Vallely, A., Johnson, M.L. and Gatton, M.L., 2010. A Large Proportion of Asymptomatic *Plasmodium* Infections with Low and Sub-Microscopic Parasite Densities in The Low Transmission Setting of Temotu Province, Solomon Islands: Challenges for Malaria Diagnostics in An Elimination Setting. *Malaria journal*, 9(1), 254.
- Hviid, L., Marinho, C.R., Staalsoe, T. and Penha-Gonçalves, C., 2010. Of Mice and Women: Rodent Models of Placental Malaria. *Trends in parasitology*, 26(8), 412-419.
- Ismail, M.R., Ordi, J., Menendez, C., Ventura, P.J., Aponte, J.J., Kahigwa, E., Hirt, R., Cardesa, A. and Alonso, P.L., 2000. Placental Pathology in Malaria: A Histological, Immunohistochemical, and Quantitative Study. *Human pathology*, 31(1), 85-93.
- Kementerian Kesehatan RI (Kemenkes RI). 2016. *Info DATIN: Malaria 2016*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Kementerian Kesehatan RI (Kemenkes RI). 2018. *Hasil Utama RISKESDAS 2018*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Levinson W. 2014. *Review of Medical Microbiology and Immunology*, 13<sup>th</sup> Ed. McGraw-Hill Education. United States.

- Mayor, A., Bardají, A., Felger, I., King, C.L., Cisteró, P., Dobaño, C., Stanistic, D.I., Siba, P., Wahlgren, M., Del Portillo, H. and Mueller, I., 2012. Placental Infection with *Plasmodium vivax*: A Histopathological and Molecular Study. *The Journal of infectious diseases*, 206(12), 1904-1910.
- Menendez C. and Mayor A. 2007. Congenital Malaria: The Least Known Consequence of Malaria in Pregnancy. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 12:207-213.
- Milner D.A. 2011. *Pathogenesis of Malaria*, (Online) (<http://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-malaria?view=print>, diakses Mei 2017).
- Muehlenbachs, A., Fried, M., McGready, R., Harrington, W.E., Mutabingwa, T.K., Nosten, F. and Duffy, P.E., 2010. A Novel Histological Grading Scheme for Placental Malaria Applied in Areas of High and Low Malaria Transmission. *The Journal of infectious diseases*, 202(10), 1608-1616.
- Muehlenbachs, A., Nabasumba, C., McGready, R., Turyakira, E., Tumwebaze, B., Dhorda, M., Nyehangane, D., Nalusaji, A., Nosten, F., Guerin, P.J. and Piola, P., 2012. Artemether-lumefantrine to Treat Malaria in Pregnancy is Associated with Reduced Placental Haemozoin Deposition Compared to Quinine in A Randomized Controlled Trial. *Malaria journal*, 11(1), 150.
- Parekh, F.K., Davison, B.B., Gamboa, D., Hernandez, J. and Branch, O.H., 2010. Placental Histopathologic Changes Associated with Subclinical Malaria Infection and Its Impact on The Fetal Environment. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 83(5), 973-980.
- Popa C., Netea M.G., Riel P.L., Meer J.W., and Stalenhoef A.F., 2007. The Role of TNF- $\alpha$  in Chronic Inflammatory Conditions, Intermediary Metabolism, and Cardiovascular Risk. *Journal of Lipid Research*, 48(4), 751-762.
- Rogerson, S.J., Pollina, E., Getachew, A., Tadesse, E., Lema, V.M. and Molyneux, M.E., 2003. Placental Monocyte Infiltrates in Response to *Plasmodium falciparum* Malaria Infection and Their Association with Adverse Pregnancy Outcomes. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 68(1), 115-119.
- Rogerson, S.J., Hviid, L., Duffy, P.E., Leke, R.F. and Taylor, D.W., 2007. Malaria in Pregnancy: Pathogenesis and Immunity. *The Lancet infectious diseases*, 7(2), 105-117.
- Rowe J.A., Clasessens A., Corrigan R.A., Arman M. 2009. Adhesion of *Plasmodium falciparum*-Infected Erythrocytes to Human Cells: Molecular Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cambridge University Press*, 11(16):29p.
- Salih, MM., Mohammed, AH., Mohammed, AA., Adam, GK., Elbashir, MI., Adam, I. 2011. Monocytes and Macrophages and Placental Malaria Infections in



An Area of Unstable Malaria Transmission in Eastern Sudan. *Diagnostic Pathology*. 2011, 6:83.

Sharma L. and Shukla G. 2017. Placental Malaria: A New Insight into The Pathophysiology. *Front. Med*, 4:117.

Shio, M.T., Kassa, F.A., Bellemare, M.J. and Olivier, M., 2010. Innate Inflammatory Response to The Malarial Pigment Hemozoin. *Microbes and Infection*, 12(12-13), 889-899.

Suguitan Jr A.L., Leke R.G., Fouda G., Zhou A., Thuita L., Metenou S., *et al.* 2003. Changes in the Levels of Chemokines and Cytokines in The Placentas of Women with *Plasmodium falciparum* Malaria. *The Journal of Infectious Diseases*, 188:1074–82.

Totino, P.R. and Lopes, S.C., 2017. Insights into The Cytoadherence Phenomenon of *Plasmodium vivax*: The Putative Role of Phosphatidylserine. *Frontiers in immunology*, 8, 1148.

Watkinson, M. and Rushton, D.I., 1983. Plasmodial Pigmentation of Placenta and Outcome of Pregnancy in West African Mothers. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 287(6387), 251-254.

WHO. 2010. *Global Report on Antimalarial Drug Efficacy and Drug Resistance: 2000-2010*. Geneva, World Health Organization.

WHO. 2014. *Global Nutrition Targets 2025: Low Birth Weight Policy Brief*, (Online) ([http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/149020/WHO\\_NMH\\_NHD\\_14.5\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/149020/WHO_NMH_NHD_14.5_eng.pdf?ua=1), diakses 04 November 2018).

WHO. 2015. *Guideline for The Treatment of Malaria-3rd Edition*, (Online) ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf), diakses 14 Februari 2017).

WHO. 2016. *World Malaria Report 2016*, (Online) (<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/252038/1/9789241511711-eng.pdf?ua=1>, diakses 14 Februari 2017).

WHO. 2017a. *Artemisinin and Artemisinin-based Combination Therapy Resistance*, (Online) (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255213/WHO-HTM-GMP-2017.9-eng.pdf;jsessionid=1763EFCC11D74A2069C37C0F4D4176DC?sequence=1>, diakses 28 Juli 2018).

WHO. 2017b. *World Malaria Report 2017*, (Online) (<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259492/9789241565523-eng.pdf;jsessionid=FCD8E4B9B61BB627C93046AC8FC74448?sequence=1>, diakses 12 Agustus 2018).



## LAMPIRAN-LAMPIRAN

## Lampiran 1. Surat Pernyataan Kelaikan Etik



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS BRAWIJAYA

FAKULTAS KEDOKTERAN  
KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN

Jalan Veteran Malang - 65145, Jawa Timur - Indonesia  
Telp. (62) (0341) 551611 Ext. 168; 569117; 567192 - Fax. (62) (0341) 564755  
<http://www.fkub.ac.id> e-mail : [kep.fkub.ac.id](mailto:kep.fkub.ac.id)

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK  
("ETHICAL CLEARANCE")**

No. 307A / EC / KEPK / 11 / 2018

KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA, SETELAH MEMPELAJARI DENGAN SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG DIUSULKAN, DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA PENELITIAN DENGAN

- JUDUL** : Faktor Inflamasi dan *Angiogenesis* dalam Patomekanisme Pertumbuhan Janin Terhambat pada Kehamilan dengan Malaria dengan Bayi Berat Badan Lahir rendah dan Kecil Masa Kehamilan.
- PENELITI UTAMA** : dr. Nugrahanti Prasetyorini, Sp. OG(K)
- ANGGOTA** : Latania Naufa Arinugraha  
Isnaini Yuliana Wardani  
Hana' Putri Rahmansari  
Nabila Erina Erwan
- UNIT / LEMBAGA** : Fakultas Kedokteran – Universitas Brawijaya Malang.
- TEMPAT PENELITIAN** : Laboratorium Biomedik, Parasitologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

DINYATAKAN LAIK ETIK.

Malang,  
Ketua

2-8 NOV 2018

Prof. Dr. dr. Moch. Istiadjid ES, SpS, SpBS(K), SH, M.Hum, Dr(HK)  
NIPK. 20180248051611001

**Catatan :**

Keterangan Laik Etik Ini Berlaku 1 (Satu) Tahun Sejak Tanggal Dikeluarkan  
Pada Akhir Penelitian, Laporan Pelaksanaan Penelitian Harus Diserahkan Kepada KEPK-FKUB Dalam Bentuk Soft Copy. Jika Ada Perubahan Protokol Dan / Atau Perpanjangan Penelitian, Harus Mengajukan Kembali Permohonan Kajian Etik Penelitian (Amandemen Protokol)

**Lampiran 2. Data Hasil Penghitungan Densitas Parasit, Infiltrasi Monosit, dan Pigmen Parasit**

POSITIF					
NO.	Eritrosit Terinfeksi	Total Eritrosit	Densitas Parasit (%)	Infiltrasi Monosit (Sel/100 LP)	Pigmen Malaria (LPB/100 LP)
1	46	12269	0,38	16	70
2	25	5623	0,4	37	11
3	58	6442	0,9	42	33
4	128	6145	2,08	9	79
5	90	5520	1,63	24	5
6	68	5487	1,24	11	4
7	12	2355	0,51	9	6
8	25	6801	0,37	15	89
9	24	6264	0,38	4	50
10	21	4543	0,46	1	32
11	9	2862	0,31	2	28
12	6	8998	0,06	13	0

**Keterangan:** LP: Lapang Pandang; LBP: Lapang Pandang Berpigmen

NEGATIF					
NO.	Eritrosit Terinfeksi (Sel)	Total Eritrosit (Sel)	Densitas Parasit (%)	Infiltrasi Monosit (Sel/100 LP)	Pigmen Malaria (LPB/100 LP)
1	4	11.079	0,036	37	38
2	2	7660	0,026	6	52
3	4	5624	0,07	35	40
4	0	0	0	18	8
5	2	6588	0,03	33	36
6	0	0	0	31	34
7	0	0	0	16	19
8	0	0	0	24	32
9	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0
11	0	0	0	16	19
12	0	0	0	7	25
13	0	0	0	13	10

**Keterangan:** LP: Lapang Pandang; LBP: Lapang Pandang Berpigmen

**LAMPIRAN 3. Data Karakteristik Sampel Penelitian**

POSITIF				NEGATIF			
No.	Pekerjaan Ibu	Usia Ibu	Pendidikan	No.	Pekerjaan Ibu	Usia Ibu	Pendidikan
1	IRT	37	SD	1	IRT	19	SMA
2	IRT	31	SD	2	IRT	26	SD
3	IRT	19	SMP	3	IRT	36	SD
4	IRT	26	SMP	4	IRT	26	SMP
5	IRT	31	SD	5	IRT	19	SD
6	Mahasiswa	24	SMA	6	IRT	17	SD
7	IRT	26	-	7	IRT	16	SD
8	IRT	27	SMA	8	IRT	40	SD
9	IRT	23	SMA	9	IRT	43	S1
10	IRT	32	SMP	10	IRT	23	SD
11	IRT	24	SMA	11	Pekerja Swasta	39	S1
12	IRT	36	SD	12	IRT	27	SMA
				13	IRT	22	SMP

Keterangan: SD: Sekolah Dasar; SMP: Sekolah Menengah Pertama; SMA: Sekolah Menengah Atas; S1: Sarjana; IRT: Ibu Rumah Tangga.

**LAMPIRAN 4. Data Berat Badan Lahir (BBL) Bayi**

POSITIF		NEGATIF	
NO.	BBL (gram)	NO.	BBL (gram)
1	2250	1	2150
2	2300	2	2350
3	2300	3	2400
4	2300	4	2400
5	2300	5	1900
6	1200	6	1900
7	2300	7	2450
8	2300	8	1900
9	2300	9	1950
10	2000	10	2300
11	2450	11	2000
12	2100	12	2300
		13	1700

## Lampiran 5. Output SPSS

### 5.1 Data Hasil Uji Normalitas

#### Tests of Normality

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
BBL (gram)	,099	25	,200*	,962	25	,456
Densitas Parasit (%)	,102	25	,200*	,967	25	,582
Infiltrasi Monosit (Sel/100 LP)	,095	25	,200*	,971	25	,681
Pigmen Parasit (LBP/100 LP)	,112	25	,200*	,978	25	,850

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

### 5.2 Hasil Uji Homogenitas

#### Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
BBL (gram)	,050	1	23	,826
Densitas Parasit (%)	25,591	1	23	,000
Infiltrasi Monosit (Sel/100 LP)	,107	1	23	,747
Pigmen Parasit (LBP/100 LP)	5,095	1	23	,034



5.3 Hasil Uji *Independent-T*

## Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
BBL (gram)	Equal variances assumed	,050	,826	,382	23	,706	44,231	115,819	-195,360	283,821
	Equal variances not assumed			,378	20,556	,710	44,231	117,104	-199,621	288,082
Infiltrasi Monosit (Sel/100 LP)	Equal variances assumed	,107	,747	-,557	23	,583	-2,904	5,211	-13,685	7,877
	Equal variances not assumed			-,557	22,825	,583	-2,904	5,212	-13,691	7,883

## 5.4 Hasil Uji *Mann Whitney*

Test Statistics<sup>a</sup>

	Densitas Parasit (%)	Pigmen Parasit (LBP/100 LP)
Mann-Whitney U	,000	71,500
Wilcoxon W	91,000	162,500
Z	-4,345	-,354
Asymp. Sig. (2-tailed)	,000	,723
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,000 <sup>b</sup>	,728 <sup>b</sup>

a. Grouping Variable: Malaria

b. Not corrected for ties.

## 5.5 Hasil Uji *Pearson*

### 5.5.1 Kelompok Positif Malaria

Correlations

		BBL (gram)	Infiltrasi Monosit (Sel/100 LP)
BBL (gram)	Pearson Correlation	1	,157
	Sig. (2-tailed)		,626
	N	12	12
Infiltrasi Monosit (Sel/100 LP)	Pearson Correlation	,157	1
	Sig. (2-tailed)	,626	
	N	12	12

### 5.5.2 Kelompok Negatif Malaria

#### Correlations

		BBL (gram)	Infiltrasi Monosit (Sel/100 LP)
BBL (gram)	Pearson Correlation	1	,054
	Sig. (2-tailed)		,862
	N	13	13
Infiltrasi Monosit (Sel/100 LP)	Pearson Correlation	,054	1
	Sig. (2-tailed)	,862	
	N	13	13

### 5.6 Hasil Uji Spearman's

#### 5.6.1 Kelompok Positive Malaria

#### Correlations

			BBL (gram)	Densitas Parasit (%)	Pigmen Parasit (LBP/100 LP)
Spearman's rho	BBL (gram)	Correlation Coefficient	1,000	-,266	,312
		Sig. (2-tailed)	.	,404	,324
		N	12	12	12
	Densitas Parasit (%)	Correlation Coefficient	-,266	1,000	-,333
		Sig. (2-tailed)	,404	.	,291

	N	12	12	12
Pigmen Parasit (LBP/100 LP)	Correlation Coefficient	,312	-,333	1,000
	Sig. (2-tailed)	,324	,291	.
	N	12	12	12

### 5.6.2 Kelompok Negatif Malaria

#### Correlations

			BBL (gram)	Densitas Parasit (%)	Pigmen Parasit (LBP/100 LP)
Spearman's rho	BBL (gram)	Correlation Coefficient	1,000	,528	,396
		Sig. (2-tailed)	.	,064	,181
		N	13	13	13
Densitas Parasit (%)	Densitas Parasit (%)	Correlation Coefficient	,528	1,000	,781**
		Sig. (2-tailed)	,064	.	,002
		N	13	13	13
Pigmen Parasit (LBP/100 LP)	Pigmen Parasit (LBP/100 LP)	Correlation Coefficient	,396	,781**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,181	,002	.
		N	13	13	13

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

## Lampiran 6. Dokumentasi Penelitian

### 6.1 Pembuatan Preparat Histologi Plasenta





Pewarnaan HE di Alat Tissue Tex DRS

## 6.2 Pengamatan dengan Mikroskop Cahaya



Pengamatan preparat histologi jaringan menggunakan mikroskop cahaya dengan magnifikasi 1000x