

TESIS
PERBEDAAN INDEKS APOPTOSIS PLASENTA DENGAN
DAN TANPA INFEKSI *CORONAVIRUS DISEASE-19* DI RSUD
DR. SOETOMO SURABAYA



Oleh:

Almira Aulia Shahnaz

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
DEPARTEMEN/KSM OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
RSUD DR. SOETOMO SURABAYA
2022

TESIS
PERBEDAAN INDEKS APOPTOSIS PLASENTA DENGAN DAN TANPA
INFEKSI *CORONAVIRUS DISEASE-19* DI RSUD DR. SOETOMO
SURABAYA

Tesis untuk memperoleh gelar Magister dalam Program Studi
Ilmu Kedokteran Klinik
pada Sekolah Pascasarjana Universitas Airlangga

Oleh:
Almira Aulia Shahnaz
NIM. 012015653019

PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN KLINIK JENJANG
MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS
AIRLANGGA
SURABAYA
2022

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Almira Aulia Shahnaz, dr.

NIM : 012015653019

Program Studi : Ilmu Kedokteran Klinik/ Obstetri dan Ginekologi

Judul : Perbedaan Indeks Apoptosis Plasenta dengan dan Tanpa Infeksi
Coronavirus Disease-19 di RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis saya ini adalah asli (hasil karya sendiri) bukan merupakan hasil peniruan atau penjiplakan (plagiarism) dari karya orang lain. Tesis ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik. Tesis ini tidak terdapat pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan di dalam daftar pustaka.

Demikian pernyataan ini dibuat tanpa adanya paksaan dari pihak manapun, apabila pernyataan ini tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai dengan norma dan peraturan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Surabaya, 28 Nopember 2022



Almira Aulia Shahnaz, dr.

PERSETUJUAN PENELITIAN TESIS

**TESIS INI TELAH DISETUJUI PADA
TANGGAL 28 NOVEMBER 2022**

Oleh :

Pembimbing Pertama



Dr. dr. Ernawati, SpOG(K)
NIP. 197707162008012013

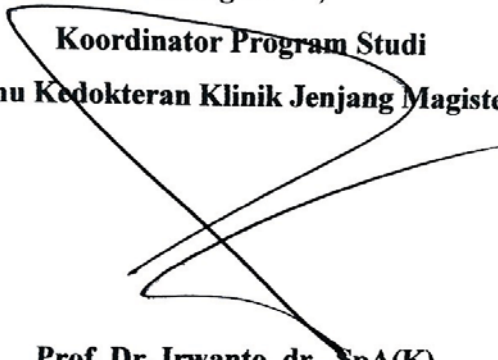
Pembimbing Kedua



dr. Manggala Pasca Wardhana, SpOG(K)
NIP. 198411202015041001

Mengetahui,

**Koordinator Program Studi
Ilmu Kedokteran Klinik Jenjang Magister**



Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA(K)
NIP. 19650227 199003 1 010

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas karunia-Nya yang telah dilimpahkan sehingga Penulis dapat melaksanakan penelitian dan menyelesaikan tesis dengan judul “Perbedaan Indeks Apoptosis Plasenta dengan dan Tanpa Infeksi *Coronavirus Disease-19* di RSUD Dr. Soetomo Surabaya”.

Pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih pada :

1. **Dr. Ernawati, dr., SpOG (K)**, selaku Ketua Program Studi, staf pengajar Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, dan pembimbing penelitian atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
2. **Manggala Pasca Wardhana, dr., SpOG (K)**, selaku pembimbing kedua penelitian dan staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas ilmu dan bimbingannya selama penyusunan penelitian ini.
3. **Prof. Dr. Budi Santoso, dr., SpOG (K)**, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya dan guru besar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk menempuh Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya dan atas segala ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.

4. **Joni Wahyuhadi, dr., SpBS (K)**, selaku Direktur RSUD Dr. Soetomo dan Harsono, dr. selaku mantan Direktur RSUD Dr. Soetomo atas kesempatan saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
5. **Prof. Dr. Irwanto, dr., SpA (K)** selaku Koordinator Program Studi Magister Ilmu Kedokteran Klinik atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya.
6. **Dr. Brahmana Askandar Tjokroprawiro, dr., SpOG (K)**, selaku Ketua Departemen / SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
7. **Dr. Ashon Sa’adi, dr., SpOG (K)**, selaku Sekretaris Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
8. **Dr. Eighty Mardiyani K., dr., SpOG (K)**, selaku Sekretaris Program Studi dan staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
9. **Dr. Hermanto Tri Joewono, dr. SpOG (K)**, staf senior Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya sebagai pembimbing utama dalam penelitian ini atas ilmu dan bimbingannya selama penyusunan penelitian ini.

10. **Dr. M. Ilham Aldika Akbar , dr., SpOG (K)**, selaku koordinator penelitian dan pengembangan, dan staf pengajar Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya sebagai pembimbing pertama dalam penelitian ini atas segala ilmu dan bimbingannya selama penyusunan penelitian ini.
11. **Prof. R. Prayitno Prabowo, dr. SpOG (K) (Alm)**, guru besar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
12. **Dr. Poedji Rochjati, dr., SpOG (K)**, staf senior Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
13. **Prof. H. Muhammad Dikman Angsar, dr., SpOG (K)**, guru besar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
14. **Prof. H. Lila Dewata Azinar, dr., SpOG (K)**, guru besar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
15. **Prof. Samsulhadi, dr., SpOG (K)**, guru besar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program

pendidikan dokter spesialis I.

16. **Prof. H. Suhatno, dr., SpOG (K) (Alm)**, guru besar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
17. **Prof. Soehartono DS, dr., SpOG (K)**, guru besar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, dan bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I
18. **Prof. H. Heru Santoso, dr., SpOG (K) (Alm)**, guru besar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
19. **Nadir Abdulah, dr., SpOG (K) (Alm)**, staf senior Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
20. **Sunjoto, dr., SpOG (K)**, staf senior Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
21. **Prof. Dr. Erry Gumilar Dachlan, dr., SpOG (K)**, guru besar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama

mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.

22. **Prof. Dr. H. Hendy Hendaro, dr., SpOG (K)**, guru besar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Setomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
23. **Dr. Poedjo Hartono, dr., SpOG (K)**, staf senior Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, dan bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I, serta rekomendasi untuk melanjutkan sekolah spesialis Obstetri Ginekologi.
24. **Hari Paraton, dr., SpOG (K)**, staf senior Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
25. **Dr. Bambang Trijanto, dr., SpOG (K)**, staf senior Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
26. **Dr. Baksono Winardi, dr., SpOG (K)**, staf senior Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
27. **Dr. Agus Sulistyono, dr., SpOG (K)**, kepala divisi Fetomaternal dan staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran

Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.

28. **Dr. Wita Saraswati, dr., SpOG (K)**, kepala divisi Onkologi dan staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
29. **Gatut Hardiyanto, dr., SpOG (K)**, kepala divisi Uroginekologi Rekonstruksi dan staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
30. **Dr. Budi Prasetyo, dr., SpOG (K)**, kepala divisi Obstetri Sosial dan staf pengajar Departemen / SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
31. **Dr. Jimmy Yanuar Anas, dr., SpOG (K)**, kepala divisi Fertilitas dan staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
32. **Dr. Aditiawarman, dr., SpOG (K)**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo

Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.

33. **Indra Yuliati, dr., SpOG (K)**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
34. **Relly Yanuari Primariawan, dr., SpOG (K)**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
35. **Dr. Sri Ratna Dwiningsih, dr., SpOG (K)**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
36. **M. Ardian Cahya Laksana, dr., SpOG (K)**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
37. **Primandono Perbowo, dr., SpOG (K)**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
38. **Budi Wicaksono, dr., SpOG (K)**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo

Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.

39. **Pungky Mulawardana, dr., SpOG (K)**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RS Universitas Airlangga Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
40. **Hari Nugroho, dr., SpOG (K)**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
41. **Azami Denas Azinar, dr., SpOG (Alm.)**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
42. **Muhammad Yusuf, dr., SpOG (K)**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
43. **M. Y. Ardianta Widianugraha, dr., SpOG(K)**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
44. **Hanifa Erlin Dharmayanti, dr., SpOG**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD

Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.

45. **Rizki Pranadyan, dr., SpOG**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
46. **Khanisyah Erza Gumilar, dr., SpOG (K)**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
47. **Arif Tunjungseto, dr., SpOG**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
48. **Rozi Aditya A., dr., SpOG**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
49. **Nareswari Imanadha Cininta Marcianora, dr., SpOG**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
50. **Tri Hastono Setyohadi, dr., SpOG**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo

Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.

51. **Birama Robby I., dr., SpOG**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
52. **Pandu Hanindito Habibie, dr., SpOG**, staf pengajar Departemen / SMF Obstetri Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga – RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas segala ilmu, nasihat, serta bimbingan selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.
53. **Dharma Banjarnahor, dr., SpOG, Ario Danianto, dr., SpOG, Dwi Cahya Febrimulya, dr., SpOG, dan Darmie Tumangger, dr., SpOG, Margaretha C.L., dr., SpOG**, yang telah membantu dalam pengumpulan sampel, pengurusan administrasi, melakukan diskusi dan koordinasi untuk kelancaran terlaksananya penelitian ini.
54. **Dr. Budi Utomo, dr., M.Kes**, dari Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat Kedokteran Pencegahan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas segala ilmu dan bimbingan yang membuka wawasan saya dalam ilmu statistik.
55. **dr. Grace Ariani, SpPA** dari Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas segala ilmu, bimbingan, dan bantuan dalam pelaksanaan penelitian ini.
56. **Rekan-rekan PPDS Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga** sebagai teman angkatan Juni 2016 yang

sudah seperti keluarga saya dr. Herwinda Geraldine, dr. Letizia, Safinaz, dr. Dwi Cahya Febrimulya, dr. Dara Dasawulansari Syamsuri, dr. Ana Puji Rahayu, dr. Yohanis Timang yang telah berjuang bersama melewati suka duka selama mengikuti Pendidikan dokter spesialis I.

57. **Semua senior, adik kelas, rekan-rekan PPDS Departemen Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga** serta dokter PPDS II, yang senantiasa memberikan ilmu, bimbingan, nasihat, dan kerjasama selama penulis mengikuti pendidikan dokter spesialis I.
58. **Seluruh karyawan dan karyawan** khususnya para sekretaris Ibu Emmy, Ibu Dian, Ibu Nuraini, Sdri Diah, Sdri Yanti, Sdri Lusiana, Sdri Rini, dan Ibu Moerdiatik (Mak Tik) yang selalu memberikan dukungan, bantuan, dan doa selama pendidikan dokter spesialis I dan menyelesaikan penelitian kami.
59. **Seluruh penderita dan keluarganya** yang dirawat di RSUD Dr. Soetomo, khususnya Departemen/SMF Obstetri dan Ginekologi atas kesempatan merawat, memberikan penanganan, sebagai guru atas ilmu yang diberikan selama penulis mengikuti program pendidikan dokter spesialis
60. Penghormatan setinggi-tingginya dan ucapan terima kasih tak terhingga kepada sumber kekuatan dan cinta, orang tua Penulis, ayahanda tercinta **Drs. Khoirur Roziq, MM**, ibunda tercinta **Dra. Wiji Widayati**, papa tersayang **Prof. Dr. dr. Umar Kasan, SpBS(K) (Alm.)**, dan mama tersayang **Endang Sumartiningsih**, yang telah mendidik, menyayangi, mendukung, mendampingi, dan tak putus mendoakan dengan ketulusan dan keikhlasan, serta atas teladan yang tak ternilai selama hidup Penulis.
61. Terima kasih kepada suami tercinta **dr. Dimas Panca Andhika, SpU**,

MKedKlin yang selalu mendoakan, mendampingi, mendukung, dan memberikan semangat serta pengorbanan selama Penulis menjalani masa pendidikan dokter spesialis dan semasa menyelesaikan penelitian ini.

62. Terima kasih kepada buah hati tercinta ananda **Hafla Mauza Andhika** yang selalu menjadi sumber kekuatan dan motivasi Penulis untuk berjuang menyelesaikan masa pendidikan dokter spesialis.
63. Terima kasih kepada kakak dan adik Penulis tercinta **Dwiki Rachmansyah, S.Ds., Savero Trilaga Darmawan, dr. Evy Febriane, SpJP(K), FIHA, dr. Aditya Bhayusakti Poerwadi, SpB, Irnanda Dedi Sutomo, S.Psi, M.Psi, dr. Neimy Novitasari, SpS(K), Dr. dr. Rahadian Indarto Susilo, SpBS(K), Dr. dr. Tedy Apriawan, SpBS(K), dan dr. Tri Pudy Asmarawati, SpPD-KPTI** yang selalu memberikan do'a, semangat, dan menjadi teladan dalam menjalani pendidikan spesialis dan menyelesaikan penelitian ini.
64. **Ibu Moerdiatik** (Mak Tik) yang selalu memberikan dukungan dan doa serta semangat selama mengikuti pendidikan dokter spesialis dan pembuatan makalah penelitian hingga selesai.
65. Kepada semua pihak yang namanya tidak dapat disebutkan satu persatu atas segala dukungannya baik secara langsung maupun tidak langsung selama mengikuti program pendidikan dokter spesialis I.

Penulis berharap hasil penelitian ini dapat memberikan manfaat sebagai data dasar untuk penelitian selanjutnya dan digunakan untuk meningkatkan pelayanan bagi pasien COVID-19. Penulis juga menyadari sepenuhnya bahwa penelitian ini masih jauh dari sempurna dan kami harapkan kritik dan saran yang akan sangat bermanfaat. Tak lupa Penulis menyampaikan permohonan

maaf atas segala perkataan dan sikap yang kurang berkenan selama menempuh pendidikan dokter spesialis dan jenjang magister ini. Semoga Allah SWT membalas segala budi baik yang diberikan pada Penulis dan menjadikan ilmu yang diperoleh bermanfaat bagi sesama.

Surabaya, 28 Nopember 2022

Penulis

RINGKASAN

Perbedaan Indeks Apoptosis Plasenta dengan dan Tanpa Infeksi *Coronavirus Disease-19* di RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Almira Aulia Shahnaz

Transmisi transplasenta pada kehamilan dengan infeksi COVID-19 jarang terjadi, meski begitu infeksi SARS-CoV2 pada kehamilan berulang kali dilaporkan memberi dampak pada plasenta. Kelainan histopatologi pada jaringan plasenta akibat infeksi COVID-19 telah beberapa kali dilaporkan. Satu laporan kasus serial melaporkan gambaran apoptosis pada jaringan plasenta dengan pemeriksaan pembelahan caspase-3 (Cribiù et al., 2021).

Apoptosis merupakan salah satu bentuk fisiologi jaringan dalam regenerasi sel. Pada plasenta, peningkatan apoptosis merupakan pertanda dari luaran buruk pada janin (S. C. Smith et al., 1997). Adanya infeksi oleh SARS-CoV-2 pada ibu hamil mempengaruhi fungsi respirasi dan mengakibatkan penurunan pO₂ pada darah (hipoksia) pada tubuh ibu, sehingga mempengaruhi perfusi plasenta yang mengakibatkan hipoksia pada plasenta. Peningkatan mediator inflamasi pada infeksi COVID-19 juga mengakibatkan meningkatnya *reactive oxygen species* pada ibu. Aktivitas apoptotik dari virus juga dapat mempengaruhi apoptosis plasenta pada kejadian viremia. Kondisi-kondisi ini dapat mengakibatkan aktivasi *caspase* pada plasenta, sehingga mengakibatkan terprogramnya kematian sel dan terjadi apoptosis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan indeks apoptosis plasenta pada wanita hamil dengan dan tanpa infeksi COVID-19.

Penelitian ini menggunakan studi observasional analitik dengan desain potong lintang retrospektif dengan sampel blok paraffin plasenta 34 wanita hamil terinfeksi COVID-19 dan 31 wanita hamil tidak terinfeksi COVID-19 sebagai kelompok kontrol yang didiagnosis melalui pemeriksaan swab RT-PCR SARS-CoV-2 dengan hasil positif/negatif pada usia kehamilan trimester ketiga (≥ 28 minggu) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jaringan plasenta kemudian dibuat menjadi *slide* dan dicat dengan reagen *TUNEL assay*. *Slide* kemudian dinilai indeks apoptosisnya dan dianalisis.

Terdapat delapan pasien tanpa gejala COVID-19, sembilan pasien mengalami gejala derajat ringan, sembilan lainnya mengalami gejala derajat sedang, dan delapan sisanya mengalami gejala derajat berat. Uji komparasi antara kelompok dengan infeksi dan tanpa infeksi COVID-19 memiliki nilai $p=0,001$, yang menunjukkan terdapat perbedaan signifikan rerata indeks apoptosis antara pasien yang terinfeksi COVID-19 dan tidak terinfeksi COVID-19. Uji komparasi antara kelompok bergejala dan tanpa gejala dengan nilai $p=0,728$, menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara indeks apoptosis pada kelompok dengan dan tanpa gejala COVID-19. Uji komparasi antar derajat severitasi COVID-19 menunjukkan nilai $p = 0,909$, tidak didapatkan perbedaan bermakna indeks apoptosis antar tingkat severitas gejala COVID-19.

Kesimpulan dari penelitian ini adalah terdapat perbedaan indeks apoptosis plasenta pada ibu hamil dengan dan tanpa infeksi COVID-19, namun tidak ada perbedaan indeks apoptosis plasenta ibu hamil dengan COVID-19 tanpa gejala maupun dengan berbagai derajat severitas infeksi COVID-19.

SUMMARY

Differences of Placental Apoptotic Index with and without Coronavirus Disease-19 Infection at Dr. Soetomo Surabaya

Almira Aulia Shahnaz

COVID-19 vertical transmission are rarely reported, despite of that, abnormal findings on placenta histopathological are frequently reported on SARS CoV-2 infected pregnancies. However, there are no publications reporting the impact of COVID-19 infection on apoptotic index of placenta.

Apoptosis is a physiological process of cell regeneration. SARS CoV-2 infection on pregnancy may disturb the respiration system, causing hypoxia thus altering placental perfusion, causing hypoxia. COVID-19 infection also increase inflammatory mediator, producing reactive oxygen species. Furthermore, apoptotic activity of SARS CoV-2 can also affect placenta tissue on viremia cases. These processes can cause caspase cleavage, resulting programmed cell death and apoptosis. The aim of this study is knowing whether COVID-19 infection affect placental apoptosis.

This is a retrospective, cross sectional study. We conduct a study on 34 placenta blocks of COVID-19 pregnancy and 31 placenta blocks of non-COVID-19 pregnancy. PCR of nasopharyngeal swab performed on third trimester patients in Dr. Soetomo Hospital that meet the inclusion and exclusion criterias. Those placenta samples processed into slides and painted with TUNEL assay kit. Slides then examined and being rated for apoptotic index. Majority of these patients are multiparous women. Of 65 that were included in the study, 2 patients died and 63 others lived. Of 34 patients with COVID-19, eight had no symptoms, nine had mild and moderate symptoms, and eight others suffered from severe COVID-19. Comparison between COVID-19 positive and non COVID-19 placental apoptotic index shows significant difference between both groups ($p=0,001$). Whilst comparison between each severity groups showed no difference on apoptotic index ($p=0,909$). Comparison on COVID-19 positive samples between asymptomatic and symptomatic group shows no difference on placental apoptotic index ($p=0,728$).

From this study we can conclude that there are significant difference on apoptotic index of placenta between COVID-19 positive and negative pregnancy. Although there are no apoptotic index difference between each severity groups.

ABSTRAK

Perbedaan Indeks Apoptosis Plasenta dengan dan Tanpa Infeksi *Coronavirus Disease-19* di RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Almira Aulia Shahnaz

Latar belakang: Transmisi transplasenta pada kehamilan dengan infeksi COVID-19 jarang terjadi, meski begitu infeksi SARS-CoV2 pada kehamilan berulang kali dilaporkan memberi dampak pada plasenta. Kelainan histopatologi pada jaringan plasenta akibat infeksi COVID-19 telah beberapa kali dilaporkan. Satu laporan kasus serial melaporkan gambaran apoptosis pada jaringan plasenta dengan pemeriksaan pembelahan caspase-3 (Cribiù et al., 2021). Apoptosis merupakan salah satu bentuk fisiologi jaringan dalam regenerasi sel. Pada plasenta, peningkatan apoptosis merupakan pertanda dari luaran buruk pada janin (S. C. Smith et al., 1997). Adanya infeksi oleh SARS-COV-2 pada ibu hamil mempengaruhi fungsi respirasi dan mengakibatkan penurunan pO₂ pada darah (hipoksia) pada tubuh ibu, sehingga mempengaruhi perfusi plasenta yang mengakibatkan hipoksia pada plasenta. Peningkatan mediator inflamasi pada infeksi COVID-19 juga mengakibatkan meningkatnya *reactive oxygen species* pada ibu. Aktivitas apoptotik dari virus juga dapat mempengaruhi apoptosis plasenta pada kejadian viremia. Kondisi-kondisi ini dapat mengakibatkan aktivasi *caspase* pada plasenta, sehingga mengakibatkan terprogramnya kematian sel dan terjadi apoptosis.

Tujuan: Mengetahui perbedaan indeks apoptosis plasenta pada wanita hamil dengan berbagai derajat severitas infeksi COVID-19

Metode penelitian: Studi observasional analitik dengan desain potong lintang retrospektif dengan sampel blok paraffin plasenta 34 wanita hamil terinfeksi COVID-19 dan 31 wanita hamil tidak terinfeksi COVID-19 sebagai kelompok kontrol yang didiagnosis melalui pemeriksaan swab RT-PCR SARS- CoV-2 dengan hasil positif/negatif pada usia kehamilan trimester ketiga (≥ 28 minggu) yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jaringan plasenta kemudian dibuat menjadi *slide* dan dicat dengan reagen *TUNEL assay*. *Slide* kemudian dinilai indeks apoptosisnya dan dianalisis.

Hasil: Uji komparasi antara kelompok dengan infeksi dan tanpa infeksi COVID-19 memiliki nilai $p=0,001$, menunjukkan terdapat perbedaan signifikan rerata indeks apoptosis antara pasien yang terinfeksi COVID-19 dan tidak terinfeksi COVID-19. Uji komparasi antara kelompok bergejala dan tanpa gejala dengan nilai $p=0,728$, menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna antara indeks apoptosis pada kelompok dengan dan tanpa gejala COVID-19. Uji komparasi antar derajat severitasi COVID-19 menunjukkan nilai $p = 0,909$, tidak didapatkan perbedaan bermakna indeks apoptosis antar tingkat severitas gejala COVID-19.

Kesimpulan: Terdapat perbedaan indeks apoptosis plasenta pada ibu hamil dengan dan tanpa infeksi COVID-19, namun tidak ada perbedaan indeks apoptosis plasenta ibu hamil dengan COVID-19 tanpa gejala maupun dengan berbagai derajat severitas infeksi COVID-19.

Kata kunci: COVID-19 dalam kehamilan, indeks apoptosis plasenta

ABSTRACT

Differences of Placental Apoptotic Index with and without Coronavirus Disease-19 Infection at Dr. Soetomo Surabaya

Almira Aulia Shahnaz

Backgrounds: Rare cases of COVID-19 vertical transmission are reported, despite of that, abnormal findings on placenta histopathological are frequently reported on SARS CoV-2 infected pregnancies. However, there are no publications reporting the impact of COVID-19 infection on apoptotic index of placenta. Apoptosis is a physiological process of cell regeneration. SARS CoV-2 infection on pregnancy may disturb the respiration system, causing hypoxia thus altering placental perfusion, causing hypoxia. COVID-19 infection also increase inflammatory mediator, producing reactive oxygen species. Furthermore, apoptotic activity of SARS CoV-2 can also affect placenta tissue on viremia cases. These processes can cause caspase cleavage, resulting programmed cell death and apoptosis.

Objective: The aim of this study is knowing whether COVID-19 infection with various degree of symptoms affect placental apoptosis.

Methods: This is a retrospective, cross sectional study. We conduct a study on 34 placenta blocks of COVID-19 pregnancy and 31 placenta blocks of non-COVID-19 pregnancy. PCR of nasopharyngeal swab performed on third trimester patients in Dr. Soetomo Hospital that meet the inclusion and exclusion criterias. Those placenta samples processed into slides and painted with TUNEL assay kit. Slides then examined and being rated for apoptotic index.

Results: Majority of these patients are multiparous women. Of 65 that were included in the study, 2 patients died and 63 others lived. Of 34 patients with COVID-19, eight had no symptoms, nine had mild and moderate symptoms, and eight others suffered from severe COVID-19. Comparison between COVID-19 positive and non COVID-19 placental apoptotic index shows significant difference between both groups ($p=0,001$). Whilst comparison between each severity groups showed no difference on apoptotic index ($p=0,909$). Comparison on COVID-19 positive samples between asymptomatic and symptomatic group shows no difference on placental apoptotic index ($p=0,728$).

Conclusion: From this study we can conclude that there are significant difference on apoptotic index of placenta between COVID-19 positive and negative pregnancy. Although there are no apoptotic index difference between each severity groups.

Keywords: COVID-19 on pregnancy, placental apoptotic index

DAFTAR ISI

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS	iii
PERSETUJUAN PENELITIAN TESIS	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	v
RINGKASAN	xviii
SUMMARY	xix
ABSTRAK	xx
ABSTRACT	xxi
DAFTAR ISI	xxii
DAFTAR GAMBAR	xxv
DAFTAR TABEL	xxvi
DAFTAR SINGKATAN	xxvii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat teoritis	5
1.4.2 Manfaat praktis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Corona Virus Disease 2019	6
2.1.1 Epidemiologi	6
2.1.2 Virologi dan patogenesis	7
2.1.3 Disfungsi endotel pada COVID-19	10
2.2 Kehamilan dengan COVID-19	11
2.2.1 Hipoksia maternal dan luaran janin	15
2.2.2 Inflamasi dan infeksi pada plasenta	17
2.3 Apoptosis	20
2.3.1 Mekanisme apoptosis	22
2.3.2 Apoptosis melalui Jalur Instrinsik (jalur mitokondria)	25
2.3.3 Apoptosis melalui jalur ekstrinsik (jalur reseptor kematian)	26
2.3.4 Apoptosis plasenta	28
2.3.5 Metode pemeriksaan apoptosis	29
BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN	33
3. 1 Kerangka Konseptual	33
3. 2 Penjelasan Kerangka Konseptual	34
3. 3 Hipotesis Penelitian	35
BAB 4 METODE PENELITIAN	36
4.1 Desain Penelitian	36
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian	36
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian	36
4.3.1 Populasi penelitian	36

4.3.2 Sampel penelitian.....	37
4.3.3 Kriteria inklusi.....	37
4.3.4 Kriteria eksklusi.....	37
4.3.5 Kriteria putus uji.....	37
4.4 Besar dan Cara Pengambilan Sampel.....	37
4.5 Variabel Penelitian.....	38
4.5.1 Variabel bebas.....	38
4.5.2 Variabel tergantung.....	38
4.5.3 Definisi operasional variabel.....	38
4.6 Instrumen Penelitian.....	40
4.7 Alur Penelitian.....	40
4.8 Tahapan Penelitian.....	41
4.8.1 Skrining COVID-19 pada Ibu Hamil.....	41
4.8.2 Pengambilan dan pemeriksaan sampel.....	42
4.9 Pengolahan Data.....	42
4.10 Kelaikan Etik.....	43
4.10.1 Kerahasiaan pasien.....	44
4.10.2 Konfidentialitas penelitian.....	44
BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA.....	45
5.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	47
5.1.1 Karakteristik umum sampel penelitian.....	47
5.1.2 Karakteristik ibu hamil dengan dan tanpa infeksi COVID-19.....	49
5.1.3 Karakteristik klinis dan laboratoris ibu hamil dengan infeksi COVID-19.....	52
5.2 Uji Komparasi Indeks Apoptosis.....	55
5.2.1 Uji komparasi indeks apoptosis dengan dan tanpa infeksi COVID-19.....	55
5.2.2 Uji komparasi indeks apoptosis ibu hamil dengan dan tanpa gejala pada infeksi COVID-19.....	60
5.2.3 Uji komparasi indeks Apoptosis ibu hamil dengan berbagai derajat severitas infeksi COVID-19.....	61
BAB 6 PEMBAHASAN.....	64
6.1 Distribusi Karakteristik Sampel Penelitian.....	66
6.2 Perbedaan Indeks Apoptosis Plasenta pada Ibu Hamil dengan dan Tanpa Infeksi COVID-19.....	70
6.3 Perbedaan Indeks Apoptosis Plasenta pada Ibu Hamil Terinfeksi COVID-19 dengan dan Tanpa Gejala.....	72
6.4 Perbedaan Indeks Apoptosis Plasenta Ibu Hamil dengan Infeksi COVID-19 Tanpa Gejala, Bergejala Ringan, Sedang, dan Berat.....	73
6.5 Keterbatasan Penelitian.....	74
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN.....	77
7.1 Kesimpulan.....	77
7.2 Saran.....	77
DAFTAR PUSTAKA.....	78
Lampiran 1.....	83
Lampiran 2.....	89
Lampiran 3.....	90

Lampiran 4.....	91
Lampiran 5.....	99
Lampiran 6.....	103

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Perubahan sel yang mengalami apoptosis.....	21
Gambar 2.2 Skema terjadinya apoptosis.....	23
Gambar 2.3 Aktivasi apoptosis oleh ikatan FAS-FasL.....	26
Gambar 2.4 Sel kulit yang mengalami apoptosis pada reaksi imunologi dengan pengecatan hematoksin-eosin.....	28
Gambar 2.5 Gambaran ultrastruktur sel yang mengalami apoptosis.....	29
Gambar 2.6 Elektroforesis agarose gel DNA yang memperlihatkan gambaran laddering DNA.....	31
Gambar 3.1 Kerangka konseptual.....	32
Gambar 4.1 Bagan alur penelitian.....	39
Gambar 5.1 <i>Scatter plot</i> indeks apoptosis plasenta pada kedua kelompok sampel	54
Gambar 5.2 <i>Scatter plot</i> indeks apoptosis sel sitotrofoblast antara dua kelompok	55
Gambar 5.3 <i>Scatter plot</i> indeks apoptosis sinsitiositotrofoblas antara dua kelompok.....	56
Gambar 5.4 <i>Scatter plot</i> indeks apoptosis sel stroma antar dua kelompok.....	57
Gambar 5.5 <i>Scatter plot</i> indeks apoptosis plasenta antara kelompok dengan dan tanpa gejala COVID-19	58
Gambar 5.6 <i>Scatter plot</i> indeks apoptosis plasenta antar derajat severitas COVID-19	60

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Definisi operasional.....	38
Tabel 5.1 Karakteristik umum sampel penelitian.....	45
Tabel 5.2 Karakteristik dan luaran sampel berdasarkan infeksi COVID-19.....	48
Tabel 5.3 Karakteristik gejala, parameter klinis dan laboratoris pada tiap derajat severitas infeksi COVID-19.....	51
Tabel 5.4 Uji komparasi indeks apoptosis plasenta pada kedua kelompok.....	54
Tabel 5.5 Uji komparasi indeks apoptosis sel sitotrofoblas plasenta antar kedua kelompok.....	55
Tabel 5.6 Uji komparasi indeks apoptosis antara kelompok dengan dan tanpa gejala COVID-19.....	59
Tabel 5.7 Uji komparasi indeks apoptosis antar derajat severitas infeksi COVID- 19	61

DAFTAR SINGKATAN

ACE2	: Angiotensin-Converting Enzyme 2
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
cDNA	: <i>Complementary Deoxyribonucleic Acid</i>
CEACAM1a	: <i>Carcinoembryonic Antigen-related Cell Adhesion Molecule 1</i>
COVID-19	: <i>Coronavirus Disease 2019</i>
FasL	: <i>Fas Ligand</i>
Hcov	: <i>Human coronavirus</i>
HLA-G	: <i>Human Leukocyte Antigen G</i>
IFN- γ	: <i>Interferon Gamma</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IUGR	: <i>intrauterine growth restriction</i>
Kb	: <i>Kilobase</i>
LIF	: <i>Leukemic Inhibitory Factor</i>
MERS-CoV	: <i>Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus</i>
mRNA	: <i>messenger Ribonucleic Acid</i>
NKC	: <i>Natural Killer Cell</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
PIBF	: <i>Progesteron Induced Blocking Factor</i>
p53	: <i>Protein p53</i>
RNA	: <i>Ribonucleic Acid</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RR	: <i>Respiratory Rate</i>
RSUD	: <i>Rumah Sakit Umum Daerah</i>
RT-PCR	: <i>Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>
TLR	: <i>Toll-Like Receptor</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TMPRSS	: <i>Transmembrane Serine Proteases</i>
TRAIL	: <i>Tumor necrosis factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>