

Hubungan Ekspresi *Glucose Transporter 1 (Glut-1)* di Jaringan Plasenta dengan Kejadian Pertumbuhan Janin Terhambat pada Mencit Bunting yang Diinfeksi *Plasmodium berghei*

Nur Fahma Pradiptasari*, Loeki Enggar Fitri**, Teguh Wahyu Sardjono**

ABSTRAK

Glukosa merupakan substrat utama untuk perkembangan plasenta dan janin yang ditranspor ke plasenta dengan cara difusi terfasilitasi tidak terikat natrium. *Glucose Transporter 1 (GLUT-1)* merupakan *isoform* utama yang mentranspor glukosa melalui plasenta. Malaria pada kehamilan memungkinkan terjadinya hipoksia plasenta yang dapat mengganggu transpor sejumlah nutrisi bagi janin termasuk glukosa. Ekspresi GLUT-1 diduga menurun pada kejadian malaria pada kehamilan. Penelitian ini bertujuan untuk mengamati ekspresi GLUT-1 pada jaringan plasenta mencit serta hubungannya dengan kejadian berat badan janin rendah. Penelitian ini menggunakan 17 ekor mencit bunting galur BALB/c yang terdiri atas 9 ekor yang diinfeksi *Plasmodium berghei* pada hari ke-9 setelah dikawinkan sebagai kelompok perlakuan dan 8 ekor yang tidak diinfeksi sebagai kelompok kontrol. Pada hari ke-18 pasca kawin mencit dikorbankan untuk mengisolasi plasenta dan janin. Hambatan pertumbuhan janin mencit diukur dengan menimbang berat badan janin mencit menggunakan neraca analitik. Ekspresi GLUT-1 di jaringan plasenta diamati secara mikroskopis menggunakan metode imunohistokimia. Rata-rata berat badan janin pada kelompok perlakuan (0.63 ± 0.12 g) lebih rendah daripada kelompok kontrol (0.94 ± 0.19 g) dengan perbedaan yang bermakna ($p = 0,002$). Ekspresi GLUT-1 pada jaringan plasenta kelompok perlakuan lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol ($p = 0,000$). Hubungan antara penurunan ekspresi GLUT-1 dengan penurunan berat badan janin menunjukkan hubungan yang tidak bermakna ($r = 0,284$; $p = 0,269$). Infeksi *Plasmodium berghei* mengakibatkan penurunan berat badan janin serta penurunan ekspresi GLUT-1 namun penurunan berat badan janin tidak disebabkan secara langsung oleh penurunan ekspresi GLUT-1. Hal ini menjelaskan bahwa hambatan pertumbuhan janin pada infeksi malaria kehamilan disebabkan oleh banyak faktor penyebab. Ekspresi GLUT-1 pada jaringan plasenta kelompok perlakuan lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok kontrol ($p = 0,000$). Hubungan antara penurunan ekspresi GLUT-1 dengan penurunan berat badan janin menunjukkan hubungan yang tidak bermakna ($r = 0,284$; $p = 0,269$). Infeksi *Plasmodium berghei* mengakibatkan penurunan berat badan janin serta penurunan ekspresi GLUT-1 namun penurunan berat badan janin tidak disebabkan secara langsung oleh penurunan ekspresi GLUT-1. Hal ini menjelaskan bahwa hambatan pertumbuhan janin pada infeksi malaria kehamilan disebabkan oleh banyak faktor penyebab.

Kata kunci: GLUT-1, *Plasmodium berghei*, Pertumbuhan janin.

Expression of Placental *Glucose Transporter 1 (GLUT-1)* and Its Correlation with Low Fetal Weight Incidence in *Plasmodium berghei* Infected Mice

ABSTRACT

Glucose is the primary substrate for fetal and placental development. It is transferred across the placenta by sodium-independent facilitated diffusion. *Glucose transporter 1 (GLUT-1)* is known as the main isoform of glucose transporter through placenta. Pregnancy-associated malaria can lead to placental hypoxia which causes interference in transportation of many nutrients for the fetus such as glucose. It was assumed that expression of placental GLUT-1 was down regulated during pregnancy-associated malaria. This study aimed to observe the expression of GLUT-1 in mouse placenta tissue and its relationship with the incidence of low fetal weight. This experimental study used 17 pregnant BALB/c strain mice, consist of 9 mice which were infected by *Plasmodium berghei* on the 9th day post mating (treatment group) and 8 mice were not infected (control group). On the day of 18th post mating the mice were sacrificed, then their fetus and placenta were isolated. The fetal growth restriction was measured by analytical scale. Expression of GLUT-1 in the placenta was examined microscopically by immunohistochemistry method. The mean of mice fetal weight in treatment group (0.63 ± 0.12 g) was lower compared to control group (0.94 ± 0.19 g) and significantly different ($p = 0.002$). Expression of GLUT-1 in treatment group showed lower expression compared to control group significantly ($p = 0.000$). There was no

significant correlation between the lower expression of GLUT-1 and the lower fetal weight of mice ($r = 0.284$, $p = 0.269$). It can be concluded that infection of *P. berghei* in pregnant mice induce the fetal low birth weight (LBW) and downregulates the expression of placental GLUT-1, but the fetal LBW was not directly caused by the decrease of GLUT-1 expression. It was further indicated that intrauterine growth restriction during pregnancy associated malaria infection had multifactorial causes.

Keywords: Intrauterine growth, GLUT-1, *Plasmodium berghei*.

* Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

** Lab Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

PENDAHULUAN

Malaria merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat di Indonesia. Penyakit ini dapat menyebabkan kematian, terutama pada kelompok risiko tinggi yaitu bayi, anak balita, dan ibu hamil. Malaria juga berdampak pada penurunan produktivitas kerja akibat anemia. Saat ini malaria merupakan penyakit endemis di sebagian besar wilayah Indonesia, namun lebih banyak terjadi di daerah pedesaan dan terpencil.¹

Dari 85,3 juta kehamilan di area transmisi *Plasmodium falciparum*, 54,7 juta kehamilan terjadi di area dengan transmisi stabil dan 30,6 juta di area dengan transmisi tidak stabil (insidensi klinis < 1 per 10.000 populasi per tahun).² Sekitar 50 juta wanita mempunyai risiko terpapar malaria selama kehamilan setiap tahunnya. Malaria pada kehamilan dapat berdampak pada ibu dan khususnya bagi morbiditas bayi dan janin yang menyebabkan kematian bayi sekitar 75.000-200.000 setiap tahunnya.^{3,4} Di daerah endemis malaria, sekitar 19 % bayi mengalami berat badan lahir rendah (BBLR) yang disebabkan oleh malaria dan sebanyak 6 % bayi meninggal dunia karena mengalami BBLR akibat malaria pada kehamilan.⁵ Wanita hamil (terutama pada kehamilan pertama dan kedua) lebih rentan terserang malaria dibandingkan dengan wanita yang tidak hamil. Kerentanan ini berkaitan dengan perubahan imunitas maternal selama masa kehamilan yang bertujuan untuk mencegah rejeksi dari janin.^{6,7} Studi terdahulu menyatakan bahwa antibodi yang melawan eritrosit terinfeksi di plasenta penting sebagai perlindungan dan biasanya antibodi ini tidak terdapat pada saat kehamilan pertama.⁸

Pada daerah dengan transmisi rendah, wanita hamil mudah mengalami gejala simptomatis dan penyakit maternal yang berat akibat malaria; dan pada bayinya akan terjadi keguguran, lahir mati, malaria kongenital, dan berat badan lahir rendah.^{9,10} Di daerah transmisi tinggi, dengan penduduk yang sudah memiliki kekebalan, gejala malaria pada umumnya bersifat asimtomatis tetapi dapat mengakibatkan anemia berat,

infeksi plasenta (pertumbuhan janin terhambat, kelahiran prematur, kematian perinatal, abortus, malaria kongenital) hingga kematian ibu dan bayi.¹ Berbagai variasi hipotesis telah berkembang untuk menjelaskan patofisiologi malaria pada kehamilan atau malaria plasenta. Salah satu hipotesis yang berkembang bahwa proses infeksi *Plasmodium* yang terjadi pada kehamilan disebabkan oleh dua faktor utama yaitu supresi sistem imun pada kehamilan dan sekuestrasi eritrosit terinfeksi pada plasenta.¹¹ Sekuestrasi merupakan faktor utama penyebab berbagai komplikasi pada malaria, salah satunya bayi dengan berat badan lahir rendah (BBLR). Berkumpulnya parasit pada vaskuler plasenta menyebabkan timbulnya reaksi inflamasi yang ditandai dengan infiltrasi monosit ke dalam ruang intervulus plasenta, sekresi sitokin, dan kemokin. Selain itu, disregulasi faktor angiogenesis juga berperan dalam perkembangan BBLR pada malaria plasenta.¹² Inflamasi dapat menyebabkan anemia maternal, kelahiran bayi prematur, dan pertumbuhan janin terhambat. Sekuestrasi eritrosit terinfeksi dapat menstimulasi sel beta pankreas menghasilkan insulin sehingga menyebabkan hiperinsulinemia dan hipoglikemia.¹¹

Malaria yang terjadi pada kehamilan memungkinkan terjadinya gangguan transpor nutrisi bagi janin, salah satunya glukosa. Glukosa adalah zat utama yang digunakan untuk perkembangan janin dan plasenta.¹³ Pada umumnya, proses ini difasilitasi oleh suatu protein pengangkut glukosa (*glucose transporter*), yaitu *glucose transporter 1* (GLUT-1) yang merupakan protein pengangkut glukosa utama di dalam plasenta.¹⁴

Di dalam plasenta, telah terbukti bahwa GLUT-1 berperan dalam *uptake* glukosa yang berasal dari aliran darah maternal [15]. Sebagian besar protein GLUT-1 dapat terdeteksi di membran plasma trofoblas dan juga di dalam populasi sel plasenta lainnya pada semua tahapan kehamilan.^{16,17} Ekspresi GLUT-1 yang menurun pada infeksi malaria kehamilan diduga dapat mempengaruhi terjadinya pertumbuhan janin

terhambat.⁸ Dalam penelitian ini, akan diteliti bagaimana ekspresi GLUT-1 pada jaringan plasenta mencit serta hubungannya dengan kejadian berat badan janin rendah.

BAHAN DAN METODE

Desain Penelitian

Penelitian yang akan dilakukan merupakan penelitian eksperimental laboratorik dengan desain *post test only control group design* yaitu dengan membandingkan hasil yang didapat pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Secara umum, penelitian dibagi menjadi 2 tahapan yaitu: (1). Pembuntingan mencit dan inokulasi *Plasmodium berghei* galur ANKA untuk mencit bunting perlakuan, (2). Pemeriksaan derajat parasitemia dan pembedahan pada hari ke 18 pasca kawin serta pengambilan sampel jaringan plasenta untuk pemeriksaan ekspresi GLUT-1. Hewan coba dibagi dalam 2 kelompok yaitu 1 kelompok kontrol yang merupakan kelompok mencit bunting sehat, tanpa diinokulasi *Plasmodium berghei* dan 1 kelompok perlakuan yang diinokulasi dengan *P. berghei*. Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit galur BALB/c primigravida.

Pembuntingan Mencit

Pembuntingan mencit dilakukan secara simultan setelah dipersiapkan sinkronisasi *oestrus* dengan memanfaatkan fenomena biologis yaitu *Lee Boot effect*, *Pheromone effect*, dan *Whitten effect*.¹⁸ Caranya adalah mencit betina dikandangkan sesama betina selama waktu aklimatisasi 7-10 hari. Dengan cara ini mencit akan berada dalam kondisi *un-oestrus* (*Lee Boot effect*). Mencit betina yang telah dipisahkan tersebut akan memulai siklus birahinya bila dipapar dengan bau-bauan yang berasal dari pejantan, misalnya urin (*Pheromone effect*). Dengan cara ini mencit betina akan mengalami birahi pada malam ke 3 setelah pemaparan (*Whitten effect*). Mencit dikawin selama 1 malam dengan rasio 1:1.

Inokulasi *P. berghei* Galur ANKA

Inokulasi *P. berghei* galur ANKA pada mencit dilakukan dengan menginjeksikan

parasit sebesar $1 \times 10^6/\text{ml}$ secara intraperitoneal pada hari ke sembilan setelah perkawinan mencit (organogenesis).

Pemeriksaan Derajat Parasitemia

Derajat parasitemia dihitung dari sediaan hapusan darah tipis yang diambil dari ujung ekor dan kemudian dipulas dengan pewarna Giemsa. Jumlah parasit dihitung per 1000 eritrosit dengan mikroskop pembesaran 1000x. Untuk penghitungan persentase parasitemia dihitung berdasarkan jumlah eritrosit yang terinfeksi malaria dalam 1000 eritrosit pada 20 lapang pandang mikroskop.

Pembedahan Mencit

Pembedahan dilakukan pada hari ke-18 pasca kawin. Mencit dibius dengan kloroform yang telah dijenuhkan di dalam toples besar. Pembedahan dilakukan untuk mengambil plasenta dan fetus.

Isolasi Darah dan Jaringan Plasenta

Setelah hari ke-18 mencit dikorbankan untuk diambil darah dan organ plasenta untuk meneliti variabel. Pembedahan dilakukan dengan anestesi per inhalasi menggunakan kloroform. Mencit selanjutnya diletakkan di atas papan untuk dibedah. Pembedahan dilakukan dengan membuka kulit abdomen dan rongga abdomen. Janin dan plasenta disolasi kemudian ditimbang beratnya. Plasenta disimpan dalam botol organ dengan formalin 10 %. Mencit yang sudah dikorbankan dan janin selanjutnya dikuburkan di dalam tanah.

Pembuatan Preparat Jaringan Plasenta

Pembuatan preparat histopatologi dilakukan dengan metode paraffin di Laboratorium Patologi RS. Dr. Soetomo Surabaya.

Pemeriksaan Ekspresi GLUT-1 di Jaringan Plasenta

Pemeriksaan ekspresi GLUT-1 dilakukan dengan metode imunohistokimia di Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Untuk pengecatan imunohistokimia pada slide dilakukan deparafinisasi dengan xylol 2x10 menit, ethanol absolute 1x5 menit, ethanol

90 % 1x5 menit, ethanol 80 % 1x5 menit, ethanol 70 % 1x5 menit, aquades steril 3x5 menit. Slide selanjutnya dicuci dengan PBS steril 3x5 menit, dikeringkan dan ditetesi dengan H₂O₂ 3 % dalam methanol dan diinkubasi 15–20 menit, kemudian dicuci dengan PBS steril 3x5 menit. Selanjutnya, dilakukan *antigen retrieval* (AR) pada slide menggunakan *heat induced epitope retrieval* (HIER) dengan pemanasan 95 °C dalam *water bath* selama 20 menit dalam *buffer citrate* pH 0,6. Slide didinginkan secara perlahan. *Blocking* protein yang tidak spesifik dilakukan dengan meneteskan triton-x100 0.25 % dalam *blocking buffer* BSA selama 1 jam suhu ruang dan dicuci dengan PBS steril 3x5 menit. Selanjutnya, slide ditetesi dengan antibodi primer (antibodi primer: FBS 5 % = 1:100) dalam *blocking buffer* BSA dan diinkubasi satu malam dalam suhu 4 °C. Keesokan harinya slide dicuci dengan PBS steril 3x5 menit. Diinkubasi dengan antibodi sekunder *anti-IgG rabbit anti-mouse* selama 60 menit suhu ruang, dan dicuci dengan PBS steril 3x5 menit. Setelah itu slide ditetesi dengan *streptavidin horseradish peroxidase* (SAHRP) (SAHRP dalam PBS steril 1:500), diinkubasi 40 menit suhu ruang, dicuci dengan PBS steril 3x5 menit, dan dicuci dengan aquades steril 3x5 menit kemudian ditambahkan kromogen *diaminobenzidine* (DAB) (1:50), diinkubasi 30 menit suhu ruang, dan dicuci PBS steril 3x5 menit. Terakhir slide ditetesi dengan hematoksilin mayer sebagai larutan *counterstain*, diinkubasi 5–10 menit suhu ruang, dan dicuci dengan *tap water* 3x5 menit.

Pengamatan Imunohistokimia

Eksresi GLUT-1 dideteksi dari warna coklat yang mengitari seluruh permukaan membran sel trofoblas yang terakumulasi di jaringan plasenta. Preparat jaringan plasenta diamati di bawah mikroskop perbesaran 1000x dengan minyak imersi. Pengukuran eksresi GLUT-1 diamati pada 20 lapang pandang mikroskop, karena diasumsikan terdapat 1000 sel yang terdapat dalam 20 lapang pandang, kemudian diambil rata-rata dari total eksresi GLUT-1 untuk tiap-tiap sampel.¹⁹

Pemeriksaan Berat Badan Janin Mencit

Gangguan pertumbuhan janin diukur melalui berat badan janin menggunakan timbangan analitik. Penimbangan berat badan janin mencit dilakukan setelah parturisi yaitu pada hari ke-18 setelah perkawinan. Janin dipisahkan dengan plasenta dan dibersihkan selaput lendirnya, selanjutnya ditimbang satu persatu dengan menggunakan timbangan analitik dengan satuan ukuran gram.

Analisis Data

Data yang diambil berupa ekspresi GLUT-1 jaringan plasenta dan berat badan janin mencit pada kelompok mencit bunting kelompok kontrol dan mencit bunting kelompok perlakuan. Perbedaan variabel antara dua kelompok dianalisis dengan uji beda *t*. Hubungan antara variabel dependen dan independen dianalisis menggunakan uji korelasi Pearson dengan $\alpha = 0,05$. Analisis data dilakukan dengan SPSS 16.

HASIL

Jumlah Mencit Bunting dan *Pregnancy Rate*

Pembuntingan mencit dilakukan dengan mengawinkan satu ekor mencit jantan dan satu ekor mencit betina. Dari 50 ekor mencit jantan dan betina, dilakukan proses pembuntingan sebanyak tiga kali untuk memenuhi jumlah sampel yang diinginkan. Dari tahap pertama pembuntingan didapatkan 10 ekor mencit bunting. Pada tahap kedua pembuntingan didapatkan 5 ekor mencit bunting, dan pada tahap ketiga didapatkan 2 ekor mencit bunting. Sehingga didapatkan 17 ekor mencit bunting dari 50 ekor mencit betina. Dari 17 ekor mencit bunting yang didapatkan, 8 ekor dipilih sebagai kelompok kontrol dan 9 ekor dipilih sebagai kelompok perlakuan. *Pregnancy rate* dapat diketahui dengan cara membagi jumlah total mencit betina yang dikawinkan dari jumlah total mencit betina yang bunting. Jadi dalam penelitian ini didapatkan *pregnancy rate* sebesar 20 %, 12,5 %, dan 5,71 %.

Tabel 1. Jumlah mencit bunting dan *pregnancy rate*

Pembuntingan	Mencit yang Dikawinkan (ekor)	Mencit Bunting (ekor)	<i>Pregnancy Rate</i> (%)
Tahap I	50	10	20
Tahap II	40	5	12,5
Tahap III	35	2	5,71
Total		17	

Derajat Parasitemia

Pengukuran derajat parasitemia dilakukan pada kelompok perlakuan (diinfeksi *Plasmodium berghei*) dengan cara menghitung jumlah parasit yang terdapat dalam eritrosit total per 1000 jumlah eritrosit dengan rata-rata yaitu $41,93 \pm 21,55$ %.

Pengukuran berat badan janin mencit dilakukan dengan menggunakan neraca analitik. Setiap induk mencit dapat melahirkan 5-14 ekor anakan. Berat badan janin mencit rata-rata ditentukan dengan cara menjumlahkan berat badan janin dari jumlah total anakan kemudian dibagi dengan jumlah anakan.

Rerata Berat Badan Janin Mencit

Tabel 2 Rerata berat badan janin mencit

	Kontrol (gram)	Perlakuan (gram)	Nilai p
Rerata \pm SD	$0,94 \pm 0,19$	$0,65 \pm 0,13$	0,002

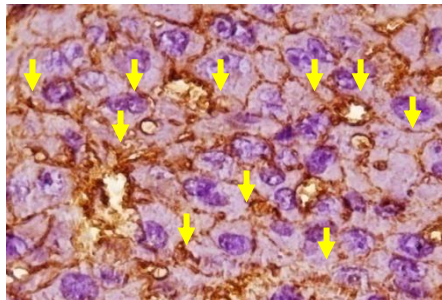
Rerata Ekspresi GLUT-1 di Jaringan Plasenta

Pengukuran ekspresi GLUT-1 pada kedua kelompok menggunakan mikroskop

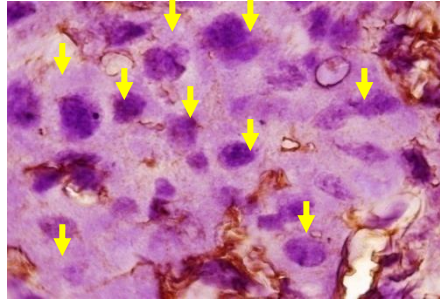
cahaya pembesaran 1000x dengan minyak imersi. Ekspresi GLUT-1 dihitung di tiap lapang pandang, sebanyak 20 lapang pandang, kemudian diambil rata-rata dari tiap lapang pandang.

Tabel 3 Rerata ekspresi GLUT-1

	Kontrol	Perlakuan	Nilai p
Rerata \pm SD	$11,5 \pm 2,2$	$5,90 \pm 2,51$	0,000



Gambar 1. Ekspresi GLUT-1 pada kelompok kontrol. Tanda panah menunjukkan ekspresi positif GLUT-1 pada membran plasma trofoblas (1000x)



Gambar 2. Ekspresi GLUT-1 pada kelompok perlakuan. Tanda panah menunjukkan tidak ada ekspresi positif GLUT-1 pada membran plasma trofoblas (1000x)

Hubungan Antara Ekspresi GLUT-1 dan Berat Badan Janin Mencit

Uji Korelasi Pearson bertujuan untuk mencari hubungan antara ekspresi GLUT-1 dan berat badan janin mencit, yang menunjukkan angka korelasi $R = 0,284$; $p = 0,269$ yang berarti bahwa tidak ada korelasi yang bermakna antara ekspresi GLUT-1 terhadap berat badan janin mencit.

PEMBAHASAN

Pada proses pembuntingan mencit yang dilakukan dengan memanfaatkan fenomena *Lee Boot Effect*, *Pheromone Effect*, serta *Whitten Effect* mampu menghasilkan 17 ekor mencit bunting dari 50 ekor mencit betina yang dikawinkan.¹⁸ *Pregnancy rate* diperoleh dari persentase jumlah mencit yang bunting dari sejumlah ekor mencit yang dikawinkan. Karena terdapat 3 tahapan pembuntingan, maka *pregnancy rate* dalam penelitian ini yaitu 20 %, 12,5 %, dan 5,71 %. Perbedaan keberhasilan pembuntingan mencit ini dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu waktu aklimatisasi yang kurang panjang, pemisahan mencit betina dan mencit jantan yang tidak adekuat, serta kesehatan reproduksi dari individu mencit itu sendiri.

Derajat parasitemia yang diperoleh dari masing-masing mencit perlakuan menunjukkan hasil yang bervariasi. Rata-rata derajat parasitemia pada kelompok mencit perlakuan yaitu $41,93 \pm 21,55$ %. Perbedaan derajat parasitemia pada masing-masing mencit terjadi oleh karena ketidakseimbangan faktor *host*, *agent*, dan *environment*.

Pada hasil penelitian ini didapatkan perbedaan yang bermakna antara rata-rata berat badan janin pada kelompok kontrol

dan kelompok perlakuan, yaitu berat janin rata-rata pada kelompok perlakuan lebih rendah daripada kelompok kontrol. Diduga hal ini disebabkan oleh parasit yang menginfeksi eritrosit menyebabkan kondisi parasitemia yang dapat memicu peradangan lokal di berbagai organ termasuk plasenta. Malaria pada kehamilan terjadi akibat mekanisme sekuestrasi eritrosit terinfeksi pada ruang intervulus plasenta.⁸ Sekuestrasi merupakan faktor utama penyebab berbagai komplikasi pada malaria, salah satunya bayi dengan berat badan lahir rendah (BBLR). Berkumpulnya parasit pada vaskuler plasenta menyebabkan timbulnya reaksi inflamasi. Infiltrasi monosit ke dalam ruang intervulus plasenta, sekresi sitokin dan kemokin menyebabkan disregulasi faktor angiogenesis yang juga berperan dalam perkembangan BBLR pada malaria plasenta.¹²

Terdapat perbedaan ekspresi GLUT-1 yang bermakna antara kedua kelompok, yaitu kelompok kontrol memiliki ekspresi GLUT-1 lebih tinggi daripada kelompok perlakuan. Di dalam plasenta, telah terbukti bahwa GLUT-1 berperan dalam *uptake* glukosa yang berasal dari aliran darah maternal namun peran GLUT-1 dalam patofisiologi malaria plasenta belum dapat dipahami secara keseluruhan.¹⁵

Aliran darah yang berkurang menuju plasenta mengakibatkan jaringan mengalami hipoksia sehingga memicu penurunan berbagai aktivitas sejumlah protein pengangkut.⁸ Hambatan aliran darah maternal juga dapat mengganggu transpor nutrisi yang penting bagi pertumbuhan janin. Glukosa adalah substrat energi utama yang digunakan untuk perkembangan janin dan

plasenta.¹³ Gangguan transpor glukosa menuju janin mengakibatkan hambatan pertumbuhan janin dan berat badan lahir rendah. Hipoksia pada jaringan plasenta mengakibatkan gangguan sejumlah protein pengangkut sehingga transpor nutrisi ke janin menjadi terganggu. Gangguan transpor nutrisi pada malaria kehamilan dapat mendasari terjadinya IUGR, kelahiran prematur, maupun abortus. Selanjutnya, infeksi yang berlangsung lama dapat mengganggu sejumlah aktifitas reseptor GLUT-1 yang terdapat di jaringan plasenta sehingga terbukti bahwa infeksi malaria pada kehamilan menurunkan ekspresi GLUT-1 pada jaringan plasenta.

Dalam penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna antara ekspresi GLUT-1 dan berat badan janin menciit yang disebabkan karena terdapat dua isoform GLUT teridentifikasi di jaringan plasenta manusia dan hewan pengerat, yaitu GLUT-1 dan GLUT-3 yang berperan dalam proses transpor glukosa.²⁰ Aktifitas serta ekspresi GLUT-1 dan GLUT-3 belum diketahui secara keseluruhan bagaimana perannya masing-masing dalam mentranspor glukosa transplasenta.

Proses transpor glukosa transplasenta yang melibatkan dua isoform GLUT menunjukkan bahwa GLUT-1 bukan satu-satunya transporter yang berperan dalam *uptake* glukosa dari aliran darah maternal meskipun peran GLUT-1 lebih dominan dibandingkan dengan GLUT-3. Selain itu, penurunan berat badan janin yang terjadi pada malaria kehamilan dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya yaitu infiltrasi monosit pada ruang intervillus, sekresi sitokin maupun kemokin serta disregulasi faktor angiogenesis.²¹⁻²⁶ Hal ini dapat sedikit menjelaskan bahwa penurunan berat badan janin menciit pada malaria kehamilan tidak dipengaruhi langsung oleh ekspresi GLUT-1 yang menurun pada menciit yang diinfeksi *Plasmodium berghei*.

KESIMPULAN

Infeksi *Plasmodium berghei* menurunkan ekspresi GLUT-1 di jaringan plasenta dan berat badan janin menciit,

namun penurunan keduanya tidak memiliki hubungan yang bermakna.

SARAN

1. Dibutuhkan penelitian lanjutan tentang mekanisme GLUT-1 dan GLUT-3 pada jaringan plasenta dalam mentranspor glukosa bagi janin.
2. Dibutuhkan penelitian lanjutan mengenai patomekanisme malaria pada kehamilan sehingga dapat diketahui faktor-faktor yang dapat mempengaruhi hambatan pertumbuhan janin.

DAFTAR PUSTAKA

1. [KEMENKES RI] Kementerian Kesehatan RI. Buletin Jendela, Data dan Informasi Kesehatan: *Epidemiologi Malaria di Indonesia*. Jakarta: Bhakti Husada. 2011.
2. Dellicour S, Tatem AJ, Guerra CA, Snow RW, ter Kuile FO. Quantifying the Number of Pregnancies at Risk of Malaria in 2007: A Demographic Study. *PLoS Med*. 2010; 7(1): e1000221.
3. Steketee RW, Nahlen BL, Parise ME, Menendez C. The Burden of Malaria in Pregnancy in Malaria-Endemic Areas. *Am J Trop Med Hyg*. 2001; 64(1-2):28-35.
4. Desai M, ter Kuile FO, Nosten F, McGready R, Asamo K, Brabin B *et al*. Epidemiology and Burden of Malaria in Pregnancy. *Lancet Infect Dis*. 2007; 7:93-104.
5. Guyatt HL, Snow RW. Impact of Malaria During Pregnancy on Low Birth Weight in Sub-Saharan Africa. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17:760-769.
6. Raghupathy R. Th1-Type Immunity is Incompatible with Successful Pregnancy. *Immunol Today*. 1997; 18:478-82.
7. Conroy AL. Biomarkers of Severe Malaria: Complement Activation and Dysregulated Angiogenesis in Placental Malaria and Cerebral Malaria. Toronto : Laboratory Medicine and Pathobiology University of Toronto. 2011.
8. Rogerson SJ, Hviid L, Patrick ED, Rose FGL, Diane WT. Malaria in Pregnancy: Pathogenesis and Immunity. *Lancet infect Dis*. 2007; 7:105-17.

9. Ndyomugenyi R, Magnussen P. Malaria Morbidity, Mortality and Pregnancy Outcome in Areas with Different Levels of Malaria Transmission in Uganda: A Hospital Record-Based Study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2001; 95:463–468.
10. Nosten F, Rogerson SJ, Beeson JG, McGready R, Mutabingwa TK, Brabin B. Malaria in Pregnancy and The Endemicity Spectrum: What Can We Learn?. *Trends Parasitol.* 2004; 20 425–432.
11. Julianna SD, Nour NM. Malaria and Pregnancy: A Global Health Perspective. *Review Obstetric & Gynecology.* 2009; 2(3):186-192.
12. Silver KL, Conroy AL, Leke RGF, Leke RJI, Gwanmesia P, Molyneux ME *et al.* Circulating Soluble Endoglin Levels in Pregnant Women in Cameroon and Malawi-Associations with Placental Malaria and Fetal Growth Restriction. *PLoS ONE.* 2011; 6(9): e24985.
13. Korgun ET, Acar N, Sati L, Korgun DK, Ozen A *et al.* Expression of Glucocorticoid Receptor and Glucose Transporter-1 During Placental Development in the Diabetic Rat. *Folia Histochemica Et Cytobiologica.* 2011; 49:325-334.
14. Fretes RE, Kemmerling U, Sarr D. Congenital Transmission by Protozoan. *Journal of Tropical Medicine.* 2012.
15. Desoye G & Shafrir E. Placental Metabolism and Its Regulation in Health and Diabetes. *Mol Aspects Med.* 1994; 15:505–682.
16. Hahn T, Hartmann M, Blaschitz A, Skofitsch G, Graf R, Dohr G *et al.* Localisation of the High Affinity Facilitative Glucose Transporter Protein GLUT 1 in the Placenta of Human, Marmoset Monkey (*Callithrix jacchus*) and Rat at Different Developmental Stages. *Cell Tissue Res.* 1995; 280(1):49-57.
17. Clarson LH, Glazier JD, Sides MK, Sibley CP. Expression of the Facilitated Glucose Transporters (GLUT1 and GLUT3) by A Choriocarcinoma Cell Line (Jar) and Cytotrophoblast Cells in Culture. *Placenta.* 1997; 18:333–339.
18. Sardjono TW. Pengaruh Infeksi Toxoplasma pada Hasil Kehamilan Melalui Interferon Gamma (IFN γ), Caspase-3, dan Apoptosis Sel-Sel Plasenta: Penelitian Eksperimental Laboratoris pada Mencit Balb/C Bunting yang Diinokulasi dengan Takhizoit *Toxoplasma gondii* Galur RH. Disertasi. Surabaya: Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. 2005.
19. Soini Y, Paakko P, Lehto VP. Histopathological Evaluation of Apoptosis in Cancer. *Amer J Pathol.* 1998; 153:1041-53.
20. Takata K, Hirano H. Mechanism of Glucose Transfer Cross the Human and Rat Placental Barrier: A Review. *Microsc Res Tech.* 1997; 38:145–152.
21. Menendez C, Ordi J, Ismail MR, *et al.* The Impact of Placental Malaria on Gestational Age and Birth Weight. *J Infect Dis.* 2000; 181:1740–45.
22. Rogerson SJ, Pollina E, Getachew A, Tadesse E, Lema VM, Molyneux ME. Placental Monocyte Infiltrates in Response to *Plasmodium falciparum* Infection and Their Association with Adverse Pregnancy Outcomes. *Am J Trop Med Hyg.* 2003; 68:115–119.
23. Fried M, Muga RO, Misore AO, Duffy PE. Malaria Elicits Type 1 Cytokines in the Human Placenta: IFN-Gamma and TNF-Alpha Associated with Pregnancy Outcomes. *J Immunol.* 1998; 160(5):2523-30.
24. Moormann AM, Sullivan AD, Rochford RA, Chensue SW, Bock PJ *et al.* Malaria and Pregnancy: Placental Cytokine Expression and Its Relationship to Intrauterine Growth Retardation. *J Infect Dis.* 1999; 180(6):1987-93.
25. Rogerson SJ, Brown HC, Pollina E, Abrams ET, Tadesse E, Lema VM *et al.* Placental Tumor Necrosis Factor Alpha but Not Gamma Interferon is Associated with Placental Malaria and Low Birth Weight in Malawian Women. *Infect Immun.* 2003; 71(1):267-270.
26. Muehlenbachs A, Mutabingwa TK, Edmonds S, Fried M, Duffy PE. Hypertension and Maternal-Fetal Conflict

During Placental Malaria. *PLoS Med.*
2006; 3(11): e446.

