

IMUNOLOGI

MALARIA PLASENTA

(Tinjauan Molekuler & cytoadherence di Intervilous)

IMUNOLOGI

MALARIA PLASENTA

(Tinjauan Molekuler & cytoadherence di Intervilous)

PENYUSUN

Dr. Zainabur Rahmah. S,Si., M,Si



UIN PRESS

2018

IMUNOLOGI MALARIA PLASENTA

(Tinjauan Molekuler & cytoadherence di Intervilous)

© UIN-Maliki Press, 2018

Penyusun:

Dr. Zainabur Rahmah, S.Si., M.Si

Layout isi & sampul:

Moch. Rofiq

UMP 18036

ISBN 978-602-5928-22-2

All rights reserved

Hak cipta dilindungi oleh undang-undang. Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara apapun, tanpa izin tertulis dari Penerbit

Diterbitkan pertama kali oleh UIN-MALIKI PRESS

(Anggota IKAPI) Jalan Gajayana 50 Malang 65144

Telepon/Faksimile (0341) 573225 E-mail:

uinmalikipressredaksi@gmail.com

Website://malikipress.uin-malang.ac.id



PENGANTAR

PENULIS

Puji syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT, atas semua petunjuk, bimbingan dan kasih sayangnya yang tidak terhingga sehingga penulis dapat menyelesaikan buku teks dengan judul **IMUNOLOGI MALARIA PLASENTA (Tinjauan Molekuler & cytoadherence di Intervilous)**. Buku teks ini merupakan hasil studi literatur dan hasil penelitian yang dilakukan oleh penulis. Penulis berharap buku teks ini dapat menjadi acuan bagi mahasiswa S1 yang berminat di bidang parasitologi dan yang sedang melakukan penelitian malaria.

Tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih kepada Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia, yang telah memberikan bantuan penelitian Hibah Bersaing tahun 2012-2013, serta Kementerian Agama Republik Indonesia yang telah

memberikan bantuan penelitian pada tahun 2016-2018 sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian-penelitian yang dapat di jadikan materi dalam buku teks ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Kedua Orang Tua (Pri Iskandar, Saadah) dan Suami (Hery Pratama Putra) juga kedua anakku (Liyana dan Nadiya) tercinta atas kasih dan sayangnya. Kepada Guru-Guru dan Dosen-Dosen yang selama sekolah dan kuliah membimbing penulis dengan sabar dan tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih kepada Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah meluncurkan program seribu buku untuk Negeri selama 5 tahun, sehingga penulis bertekad untuk menulis sebuah buku di tahun 2018.

Penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari sempurna. Mohon kiranya ada masukan kritik dan saran untuk kesempurnaan buku ini.

Semoga bermanfaat

Malang, 8 September 2018

Penulis



DAFTAR ISI

Pengantar Penulis.....	v
Daftar Isi	vii
Daftar Gambar.....	x
Daftar Tabel	xii
Daftar Singkatan.....	xiii
Glosarium.....	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN.....	1
BAB 2. KEHAMILAN.....	7
2.1..Sistem Imun pada Kehamilan.....	7
2.2..Penerimaan dan Penolakan Kehamilan.....	8
2.2.1.. Peran Sitokin pada Penerimaan Kehamilan.....	10
2.2.2.. Peran Sitokin pada Penolakan Kehamilan.....	12
2.3..Paradigma Th1/Th2/Th17 Terhadap Keberhasilan Kehamilan.....	13
2.4..Antigen <i>Recognition</i> pada Kehamilan	17
BAB 3. PLASENTA	25
3.1..Struktur Dasar Jaringan Plasenta.....	25

BAB 4. APOPTOSIS PADA KEHAMILAN NORMAL DAN	
ABNORMAL.	31
4.1..Proses Perkembangan dan Kematian Sel	31
4.2..Nekrosis dan Apoptosis.....	32
4.2.1.. Tahap-Tahap Apoptosis.....	33
4.2.2.. Jalur Ekstrensik dan Intrinsik pada Proses Apoptosis	34
4.2.3.. Peran Sitokin Dalam Proses Apoptosis.	37
4.3..Peran Apoptosis Pada Kehamilan Normal.....	37
4.3.1.. Apoptosis pada <i>Vascular Smooth Muscle Cell</i>	40
4.3.2.. Apoptosis pada Desidua.....	43
4.3.3.. Apoptosis pada Sel Epitel Membran Amnion	45
4.4..Apoptosis pada Kehamilan Abnormal	47
4.4.1.. Anemia pada Ibu Hamil.	48
BAB 5. SIKLUS HIDUP <i>PLASMODIUM</i> (ASEKSUAL DAN	
SEKSUAL)	63
5.1..Siklus Hidup Parasit Malaria.....	63
5.1.1.. Siklus Hidup Aseksual.....	63
5.1.2.. Siklus Hidup Seksual.....	65
BAB 6. MALARIA PLASENTA.....	69
6.1..Malaria pada Kehamilan.....	69
6.2..Malaria Plasenta.....	72
6.3.. <i>Cytoadherence</i> pada Malaria Plasenta.....	78
6.3.1.. <i>Plasmodium falciparum</i> Erythrocyte Membran Protein-1 (PfEMP-1) dan Ligand pada Proses <i>Cytoadherence</i> di Plasenta.	82
BAB 7. PENGGUNAAN HEWAN COBA UNTUK	
PENELITIAN MALARIA.....	91
7.1..Penggunaan Hewan Coba dalam Penelitian	91
7.1.1.. Penggunaan Mencit Sebagai Hewan Coba	92
7.1.2.. Data Biologis Mencit	93

7.2..Sistem Reproduksi Mencit Dibandingkan dengan Manusia.....	95
7.3..Cara mengawinkan Mencit	99
7.3.1.. Perkawinan Monogami.....	99
7.3.2.. Perkawinan Poligami.....	99
7.4..Tanda-Tanda Keberhasilan Perkawinan Mencit	100
7.4.1.. Cara Meningkatkan Keberhasilan Kebuntingan Pada Mencit.	100
7.4.2.. Cara Mendapatkan Sampel Mencit Dengan Kebuntingan yang Sama	101
7.4.3.. Sikronisasi Estrus melalui Pengaruh <i>Pheromone</i> .	101
7.5..Penggunaan Mencit pada Penelitian Malaria	103
7.6..Sistem Imunologi Mencit Dibandingkan dengan Manusia.....	104
Biografi Penulis.....	109



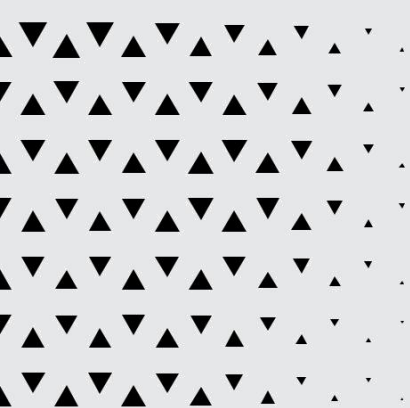


DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	: Sel Plasenta (trofoblas) Sebagai Barrier Fisik.....	9
Gambar 2.2	: Pengaruh Sitokin dan Endokrin pada Interaksi Feto-Maternal.....	11
Gambar 2.3	: Sel Dendritik Mengatur Respon Imun Selama Kehamilan.....	15
Gambar 2.4	: Sebuah Model Ekspansi Sel Treg untuk <i>Paternal Antigens Specific</i> , Proliferasi, Mobilisasi dari Vagina ke Uterus Kehamilan	16
Gambar 2.5	: Perbandingan antara <i>Major Histocompatibility Complex</i> (MHC) yang diekspresikan Gen Kelas 1 Sel Tubuh Manusia dan yang diekspresikan pada Invasi Fetal Sel Trofoblas	18
Gambar 3.1.	: Plasenta Berdasarkan Bentuk dan Tempat Perlekatan.....	26
Gambar 3.2.	: Jaringan Fetal dan Maternal yang Menyusun Plasenta.....	27
Gambar 3.3	: Gambaran Majemuk Plasenta pada Kehamilan.....	28
Gambar 4.1	: Proses Terjadinya Apoptosis.....	36
Gambar 4.2.	: Perbedaan Distribusi Makrofag dan Produksi Sitokin pada Kehamilan Normal dan Abnormal (IUGR/preeklamsi).....	38

Gambar 4.3	: Skematis yang Menggambarkan Invasi Trofoblas pada Arteri Spiralis Perjalanan dari Miometrium ke Desidua Basalis.....	42
Gambar 4.4.	: Interaksi antara Berbagai Mekanisme pada Imunosupresi/Toleransi Fetomaternal.....	44
Gambar 4.5	: Jalur Sinyal Apoptosis pada Membran Amnion Aterm Manusia.....	45
Gambar 4.6	: Konsep Terjadinya Kehamilan Normal.....	47
Gambar 4.7	: Patogenesis Plasenta Malaria Menyebabkan Anemia Pada Ibu Hamil.....	50
Gambar 5.1	: Siklus Hidup <i>Plasmodium falciparum</i>	64
Gambar 5.2	: Siklus Hidup <i>Plasmodium</i> di Hospes Nyamuk	66
Gambar 6.1.	: Efek Langsung dan tidak Langsung dari Parasit Terhadap Terjadinya Anemia pada Malaria.....	71
Gambar 6.2	: Sistem Imun Selama Infeksi Malaria.....	73
Gambar 6.3	: Interaksi antara Sel Imun Nonspesifik dan kemokine di Malaria Plasenta.....	76
Gambar 6.4.	: Sekuestrasi Eritrosit Terinfeksi Plasmodium berghei di Plasenta.....	77
Gambar 6.5	: Variasi Antigen <i>family</i> PfEMP-1 Merupakan Pusat pada Interaksi antara Inang-Parasit dan Patogenesisnya.....	79
Gambar 6.6	: <i>Binding</i> Eritrosit Terinfeksi pada Endotel Microvaskuler Dibandingkan di Plasenta.....	80
Gambar 6.7	: Interaksi antara Ligan-Ligan pada Knob Eritrosit Terinfeksi dengan Reseptor-Reseptor Sel Inang.....	83
Gambar 6.8	: Skema Struktur <i>Plasmodium falciparum</i> <i>Erythrocyte Membrane Protein-1</i> (PfEMP-1).....	84
Gambar 7.2	: Struktur Plasenta pada Manusia.....	97





DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 :	Klasifikasi dari Berbagai Jenis Plasenta Berdasarkan Jumlah Lapisan Maternal dan Fetal yang Masih Tersisa.....	29
Tabel 4.I. :	Perbedaan antara Apoptosis dan Nekrosis.....	33
Tabel 6.1. :	Fungsi Kemokin Selama Malaria Plasenta.....	77
Tabel 6.2. :	Peran Integral Var1 _{CSA} dan Var2 _{CSA} pada Malaria Plasenta.....	85
Tabel 7.1. :	Data Biologis Mencit.....	93
Tabel 7.2. :	Perbandingan Perkembangan Embrio Mencit dan Manusia Pasca konsepsi.....	98



DAFTAR SINGKATAN

ATS	: <i>Acidic Terminal Segment</i>
ANT	: <i>Adenine nucleotide translocator</i>
Apaf-1	: <i>Apoptotic protease activating factor-1(Apaf-1)</i>
ARNT	: <i>Aryl Hyrocarbon Nuclear Translocator</i>
BBLR	: <i>Berat Badan Lahir Rendah</i>
bHLH-PAS	: <i>basicHelix-LoopHelix-Per-ARNT-Sim</i>
CCR2	: <i>C-C chemokine reseptor type 2</i>
CCR4	: <i>C-C chemokine reseptor type 4</i>
CCR5	: <i>C-C chemokine reseptor type 5</i>
CCR6	: <i>C-C chemokine reseptor type 6</i>
CR-I	: <i>Complement reseptor 1</i>
CIDR	: <i>Cysteine Interdomain Region</i>
CSA	: <i>Chondroitin Sulfate Acid</i>
DD	: <i>Death domain</i>
DFF45	: <i>Fragmentation factor 45</i>
DISC	: <i>Death inducing signaling complex</i>
DC	: <i>Denritic Cell</i>
DBL	: <i>Duffy Binding Like</i>
DNA	: <i>Deoxyribo Nucleic Acid</i>
Elam- 1	: <i>Endothelial/leukocyte adhesion molecule</i>
Epo	: <i>Erythropoietin</i>

Epo-R	: <i>Erythropoietin Receptor</i>
FADD	: <i>Fas-associated death domain</i>
ER-stress	: <i>Endoplasmic reticulum stress</i>
FSH	: <i>Follicle stimulating hormone</i>
FGL2	: <i>Fibrinogen-related procogulant</i>
GPI	: <i>Glycophosphatidylinositol</i>
GRH	: <i>Gonadotropin-releasing hormone</i>
Glut-1	: <i>Glukosa Transporter-1</i>
HB-EGF	: <i>Heparin-binding epidermal growth factor</i>
HCG	: <i>Human Chorionic Gonadotropin</i>
HE	: <i>Hematoxilen-Eosin</i>
HRE	: <i>Hypoxia Response Element</i>
HIF	: <i>Hypoxia-Inducible Factor</i>
HIF-1 α	: <i>Hypoxia-Inducible Factor-1α</i>
HIF-1 β	: <i>Hypoxia-Inducible Factor-1β</i>
HS-like GAGs	: <i>Heparin Sulphate-like glycosaminoglycans</i>
Hz	: <i>Indicates Hemozoin</i>
HLA-A	: <i>Human Leucocyte Antigen-A</i>
HLA-B	: <i>Human Leucocyte Antigen-B</i>
HLA-E	: <i>Human Leucocyte Antigen-E</i>
HLA-G	: <i>Human Leucocyte Antigen-G</i>
HCG	: <i>Human chorionic gonadotropin</i>
HA	: <i>Hyaluronic Acid</i>
ICAM-1	: <i>Intracellular Adhesion Molecule-1</i>
IP-10	: <i>Interferon-Inducible Protein-10</i>
IFN- γ	: <i>Interferon – γ</i>
IgA	: <i>Immunoglobulin A</i>
IgD	: <i>Immunoglobulin D</i>
IgE	: <i>Immunoglobulin E</i>
IgM	: <i>Immunoglobulin M</i>
IgG	: <i>Immunoglobulin G</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-4	: <i>Interleukin-4</i>

IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IL-8	: <i>Interleukin-8</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
IL-11	: <i>Interleukin-11</i>
IL-12	: <i>Interleukin-12</i>
IL-13	: <i>Interleukin-13</i>
IL-17	: <i>Interleukin-17</i>
IL-18	: <i>Interleukin-18</i>
LIF	: <i>Leukemia Inhibitory Factor</i>
ID	: <i>Inter-Domain Region</i>
IDO	: <i>Indolamine 2,3-dioxygenase</i>
IUGR	: <i>Intrauterine Growth Retardation</i>
IgM	: <i>Immunoglobulin M</i>
IFN	: <i>Interferon-γ</i>
KDa	: <i>Kilo Dalton</i>
MCP-1:	: <i>Monocyte Chemoattractant Protein 1</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
MIP-1 α/β	: <i>Macrophage Inflammatory Protein-1α/β</i>
M θ	: <i>Makrofag</i>
M φ	: <i>Desidual Makrofag</i>
MIF	: <i>Macrophage Inhibiting Factor</i>
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MMP-9	: <i>Matrix metalloproteinases-9</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NTS	: <i>N Terminal Segment</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
ODDD	: <i>Oxygen-Dependent Degradation Domain</i>
P-Sel	: <i>P-Selectin</i>
PfMP-1	: <i>Plasmodium falciparum Erythrocyte Membrane Protein-1</i>
PM	: <i>Peritropic matrix</i>
PAM	: <i>Pregnancy-Associated Malaria</i>
PECAM-1	: <i>Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule</i>



PGE ₂	: <i>Prostaglandin</i>
PECAM	: <i>Platelet endothelial Cell Adhesion Molecule-1</i>
PJT	: <i>Pertumbuhan janin terhambat</i>
pVHL	: <i>Protein Von Hippel-Lindau</i>
RSP-2	: <i>Ring Surface Protein-2</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SUMO	: <i>Small Ubiquitin Related Modifier</i>
sFit-1	: <i>Soluble Ferms-Like Kinase-1</i>
sEng	: <i>Soluble Endoglin</i>
SEM	: <i>Struktur Ekuivalen Modelling</i>
TGF- β	: <i>Transforming growth factor β</i>
Th	: <i>T-helper</i>
Th1	: <i>Thelper-1</i>
Th2	: <i>Thelper-2</i>
Th3	: <i>Thelper-3</i>
Th17	: <i>Thelper-17</i>
TSP	: <i>Thrombospondin</i>
TM	: <i>Transmembrane Domain</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
TNF-R1	: <i>Tumor necrosis receptor I</i>
TNF-RII	: <i>Tumor necrosis receptor II</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-β</i>
TBM	: <i>Trophoblastic Basement Membrane</i>
Treg	: <i>T regulatory</i>
Tro	: <i>Trofoblas</i>
TRAIL-R1/R2	: <i>Tumor Related apoptosis-inducing ligand-R1/R2</i>
UV	: <i>Ultra violet</i>
uNK	: <i>Uterine natural killer</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
VSMC	: <i>Vascular smooth muscle cell</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>



GLOSARIUM

- Antigen : Sebuah zat yang merangsang respon imun terutama dalam menghasilkan antibodi. Antigen biasanya berupa protein atau polisakarida tetapi dapat juga berupa molekul lainnya termasuk molekul kecil (hapten) yang bergabung dengan protein-pembawa atau carrier.
- Aborsi : Berakhirnya kehamilan dengan dikeluarkannya janin (fetus) atau embrio sebelum memiliki kemampuan untuk bertahan hidup di luar rahim, sehingga mengakibatkan kematian.
- Antibodi : Glikoprotein dengan struktur tertentu yang disekresikan oleh sel B yang telah teraktivasi menjadi sel plasma sebagai respon dari antigen tertentu dan reaktif terhadap antigen tersebut.
- Apoptosis : Mekanisme biologi yang merupakan salah satu jenis kematian sel terprogram. Apoptosis digunakan oleh organisme multisel untuk membuang sel yang sudah tidak diperlukan oleh tubuh.
- Arteri : Pembuluh darah berotot yang membawa darah dari jantung

- Adhesi : Gaya tarik-menarik antar molekul yang tidak sejenis
- Cytoadherence : Perlekatan eritrosit terinfeksi *Plasmodium* stadium matur pada endotel vaskuler atau pada intervillous plasenta
- Endometrium : lapisan terdalam pada rahim dan tempat menempelnya ovum yang telah dibuahi
- Embriolik : Sel punca pluripoten yang berasal dari massa sel dalam blastosis (embrio dalam tahap awal)
- Estrus : Suatu periode secara psikologis maupun fisiologis pada hewan betina yang bersedia menerima pejantan untuk kopulasi
- Genetik : Ilmu yang mempelajari pewarisan sifat
- Fagosit : Pengolongan dari sel darah putih yang berperan dalam sistem kekebalan dengan cara fagositosis/menelan patogen. Peran fagosit sangat vital untuk melawan infeksi, partikel asing yang mungkin masuk ke dalam tubuh bakteri dan sel yang mati atau apoptosis.
- Folikel de Graaf : Folikel yang telah matang/matur dan siap mengeluarkan ovum
- Fertilisasi : Peleburan dua gamet yang dapat berupa nukleus atau sel-sel bernukleus untuk membentuk sel tunggal (zigot) atau peleburan nukleus.
- Homeostasis : Ketahanan atau mekanisme pengaturan lingkungan kesetimbangan dinamis dalam (badan organisme) yang konstan.
- Hipoksia : Suatu kondisi di mana jaringan tubuh Anda kekurangan oksigen.
- Histologi : Ilmu yang mempelajari tentang struktur jaringan secara detail menggunakan mikroskop pada sediaan jaringan yang dipotong tipis.

- Imunitas non spesifik : Sistem imun bawaan (sudah ada) yang secara nonselektif mempertahankan tubuh dari benda asing atau materi abnormal apapun jenisnya bahkan meskipun baru pertama kali terpapar.
- Imunitas spesifik : Sistem imun dapat bekerja sendiri untuk menghancurkan benda asing yang berbahaya tetapi umumnya terjalin kerjasama yang baik antara antibodi, komplemen, fagosit dan sel T makrofag
- Inflamasi : Upaya tubuh untuk perlindungan diri tujuannya adalah untuk menghilangkan rangsangan berbahaya termasuk sel-sel yang rusak iritasi, atau patogen dan memulai proses penyembuhan.
- Implantasi : Proses menempelnya blastula(zigot yang telah membelah sempurna) pada endometrium (bagian dalam uterus yang merupakan tempat tumbuh kembang hasil konsepsi).
- Kehamilan : Serangkaian proses yang dialami oleh wanita yang diawali dengan pertemuan antara sel telur dan sel sperma di dalam indung telur (ovarium) wanita lalu berlanjut ke pembentukan zigot, perlekatan atau menempel di dinding rahim, pembentukan plasenta, dan pertumbuhan serta perkembangan hasil konsepsi sampai cukup waktu (aterm).
- Kebuntingan : Keadaan dimana anak sedang berkembang didalam uterus seekor hewan betina.
- Kromatin : Kompleks dari asam deoksiribonukleat, protein histon dan protein non histon yang ditemukan pada inti sel eukariota. Kromatin terfragmentasi dan menggumpal selama mitosis atau meiosis untuk membentuk wujud seperti batang yang disebut kromosom.



- Konsepsi : Peristiwa bertemunya sel telur (ovum) dan sperma.
- Limfosit T : Kelompok sel darah putih yang memainkan peran utama pada kekebalan seluler. Sel T mampu membedakan jenis patogen dengan kemampuan berevolusi sepanjang waktu demi peningkatan kekebalan setiap kali tubuh terpapar patogen.
- Malaria : Penyakit yang ditularkan oleh nyamuk dari manusia dan manusia lain yang disebabkan oleh protozoa parasit. Gejala malaria antara lain demam, kelelahan, muntah, dan sakit kepala.
- Malaria plasenta : Infeksi malaria pada ibu hamil dan menyebabkan cytoadherence eritrosit terinfeksi dengan chondroitin sulfate A (CSA) dan menyebabkan akumulasi eritrosit terinfeksi di intervillous.
- Makrofag : Sel pada jaringan yang berasal dari sel darah putih yang disebut monosit.
- Multigravida : Seorang wanita yang sudah pernah hamil 2 kali atau lebih.
- Nekrosis : Kematian sel sebagai akibat dari adanya kerusakan sel akut atau trauma.
- Patogenesis : Keseluruhan proses perkembangan penyakit atau patogen, termasuk setiap tahap perkembangan, rantai kejadian yang menuju kepada terjadinya patogen tersebut dan serangkaian perubahan struktur dan fungsi setiap komponen yang terlibat di dalamnya, seperti sel, jaringan tubuh, organ, oleh stimulasi faktor-faktor eksternal seperti faktor mikrobial, kimiawi dan fisis.

- Derajat parasitemia : Persentase jumlah eritrosit yang mengandung parasit dihitung di antara 100 eritrosit pada sediaan tetes tipis dengan pengecatan Giemsa, diperiksa di bawah mikroskop cahaya dengan pembesaran 1000 x.
- Plasenta : Organ yang dibentuk dari jaringan pembuluh darah dan menghubungkan janin yang sedang berkembang dengan dinding rahim sehingga janin dapat menerima nutrisi, pertukaran gas melalui asupan darah ibu, pertahanan melawan infeksi, dan memproduksi hormon yang dapat menyokong kehamilan.
- Ovulasi : Proses ketika sel telur yang sudah matang dikeluarkan dari ovarium ke tuba falopi untuk dibuahi.
- Organogenesis : Proses pembentukan organ atau alat tubuh.
- Pembuluh darah : Sistem sirkulasi yang mengangkut darah ke seluruh tubuh.
- Primigravida : Keadaan di mana seorang wanita mengalami masa kehamilan untuk pertama kalinya.
- Ruang intervilous : Ruang antara vili yang berisi pembuluh dari ibu dan embrio.
- Rodentia : Kelompok mamalia pengerat. gigi seri tumbuh pada rahang bawah dan berbentuk seperti pahat.
- Sel : Kumpulan materi paling sederhana yang dapat hidup dan merupakan unit penyusun semua makhluk hidup.
- Sekuestrasi : Sekumpulan eritrosit matur terinfeksi parasit malaria yang terjebak dan menetap di jaringan mikrovaskuler organ serta tidak dapat kembali ke sirkulasi.



- Sel trofoblas : Sel pada bagian tepi ovum (sel telur) yang telah dibuahi dan nantinya akan melekat di dinding rahim hingga berkembang menjadi plasenta serta membran yang memberi makan hasil pembuahan.
- Sel mononuklear : Darah putih yang menjadi bagian dari sistem kekebalan seperti monosit dan makrofag
- Sitokin : Sejumlah senyawa organik hasil sekresi sel yang berpengaruh pada sel lain atau berfungsi sebagai sinyal komunikasi. Sitokin dapat berupa protein peptida atau glikoprotein
- Sel B : limfosit yang memainkan peran penting pada imunitas humoral
- Seminal plasma : Komponen dari semen (seminal plasma dan spermatozoa)
- Sirkulasi : Peredaran darah
- Janin : Mamalia yang berkembang setelah fase embrio dan sebelum kelahiran.



BAB 1

PENDAHULUAN

Malaria pada kehamilan menjadi salah satu masalah utama kesehatan karena dapat berdampak negatif baik terhadap ibu maupun janinnya. Infeksi malaria pada ibu hamil di Afrika menyebabkan 10.000 kematian ibu sedangkan pada janin dapat menyebabkan kelahiran prematur dan gangguan pertumbuhan janin.^{1,2} Di Indonesia tepatnya di Papua jumlah kasus malaria tercatat sebanyak 142.238 sedangkan ibu hamil yang menderita malaria mencapai 3.896 kasus.³

Kehadiran parasit pada ibu hamil yang terinfeksi malaria akan menyebabkan akumulasi atau sekuestrasi eritrosit terinfeksi di daerah intervillous plasenta. Proses ini dapat menyebabkan terjadinya malaria plasenta.⁴ Ruang intervillous merupakan kompartemen utama untuk pengiriman nutrisi dan oksigen selama proses perkembangan janin,⁵ akan tetapi kondisi malaria plasenta terjadi infiltrasi sel inflamasi dan peningkatan sitokin proinflamasi di ruang intervillous.⁶

Terjadinya infiltrasi sel inflamasi kadang-kadang begitu luas sehingga menghalangi sirkulasi darah dari ibu ke janin yang berpengaruh pada morbiditas ibu maupun janinnya.⁷

Akumulasi eritrosit terinfeksi di ruang intervillous plasenta terjadi akibat adanya *cytoadherence* antara eritrosit terinfeksi dengan reseptor *chondroitin sulfate A* (CSA) dan dilanjutkan dengan terjadinya sekuestrasi di plasenta.^{5,8} Sekuestrasi eritrosit terinfeksi dapat melepaskan molekul bioaktif seperti *glycosylphosphatidylinositol* (GPI) yang merangsang sel mononuklear ibu.^{9,10} dan sinsiotrofoblas janin untuk menghasilkan sitokin-sitokin proinflamasi, seperti *Tumor Growth Factor- α* (TNF- α), *Interferon- γ* (IFN- γ), biokemokin termasuk *macrophage-inflammatory protein-1 α* (MIP-1 α), *macrophage-inflammatory protein-1 β* (MIP-1 β), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), dan *macrophage migration inhibitory factor* (MIF).^{11,12}

Sitokin Th1 yang terdiri dari TNF- α , IFN- γ , IL-1 dan IL-6 diperlukan untuk aktivasi sel imun terhadap infeksi malaria.¹³ Tingginya respon sitokin Th-1 akan memicu limfosit untuk menghasilkan sitokin Th-2 seperti IL-10 yang mempunyai efek imunoregulator untuk menekan dominansi Th-1.¹⁴ Tingginya respon sitokin Th-2 umumnya juga terkait dengan respon yang dihasilkan oleh sel T regulator seperti *Transforming Growth Factor β* (TGF- β). Hal ini telah dikaitkan dengan kontrol yang kurang efisien pada parasitemia yang di infeksi *Plasmodium falciparum*.¹⁵ Selama kehamilan yang terinfeksi malaria kombinasi respon TGF- β ¹⁵ dan IL-6, IL-1¹³ dapat menginduksi sel T naif menjadi sel Th-17 yang menghasilkan IL-17.¹⁶ Hal tersebut dapat menyebabkan terjadinya respon inflamasi yang akan menyebabkan terjadinya kegagalan kehamilan.¹⁷ Kegagalan kehamilan juga di sebabkan oleh tingginya sitokin proinflamasi.

Sitokin proinflamasi yang di keluarkan oleh monosit mempengaruhi mekanisme transpor nutrisi di utero plasenta, penurunan aliran darah uteroplacenta, gangguan perkembangan

plasenta hal ini dapat menyebabkan PJT pada infeksi malaria. Pada malaria plasenta dengan parasitemia tinggi dan anemia maternal dapat menyebabkan janin mengalami IUGR.¹⁸ Penelitian Rahmah *et al.*, membuktikan bahwa parasitemia dapat menginduksi kadar IL-17 plasma yang tinggi dan menekan kadar IL-10 dan TGF- β pada mencit bunting yang terinfeksi malaria.¹⁹ Penelitian pada tahun yang sama membuktikan *cytoadherence* menyebabkan peningkatan kadar IL-17 dan penurunan kadar IL-10 plasenta yang menyebabkan BBLR.²⁰

Dalam buku referensi ini akan di bahas mengenai kehamilan normal, apoptosis pada kehamilan normal, sitokin yang berperan pada kehamilan, malaria plasenta, cyotadherence pada plasenta, dan penggunaan hewan coba untuk penelitian malaria.

Referensi

1. Rijken M.J., McGready R., Boel M.E., Poespoprodjo R., Singh N., Syafruddin D. 2012. Malaria in pregnancy in the Asia-pacific region. *Lancet Infect Dis.* 12(1): 75-88.
2. WHO. The Malaria Report 2016. (Online) <http://www.who.int/malaria/wmr2013/malaria2013.pdf> diakses tgl 1 Januari 2016.
3. Kemenkes RI. 2012. Buletin Malaria : Epidemiologi Malaria di Indonesia. Triwulan I, p 1-17.
4. Soulard, V., Amadoudji, Z.M., Fievet, M. 2010. Placental Malaria-Associated Suppression of Parasite-Specific Immune Response in Neonates Has No Major Impact on Systemic CD4 T Cell Homeostasis. *Infect Immun.* 79(7): 2801-2809.
5. Mens, P.F., Bojtor, E.C., Henk, D.F.H., Schalling. 2010. Molecular Interactions in The Placenta During Malaria Infection. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 15(2).126-132.



6. Suguitan AL; Cadigan TJ; Nguyen TA. 2003a. Malaria-Associated Cytokine Changes in the Placenta of Women with Pre-term Deliveries in Yaounde, Cameroon. *Am J Trop Med Hyg*;169:2204-9.
7. Ordi, J., Ismail, M.R., Ventura, P.J. 1998. Massive chronic intervillitis of the placenta associated with malaria infection. *Am J Surg Pathol*; 22:1006-11.
8. Uneke.CJ. 2007. Impact of Placental *Plasmodium falciparum* Malaria on Pregnancy and Perinatal outcome in Sub-Saharan Africa. Part III: Placental Malaria, Maternal Health, and Public Health. *Yale Journal Biology and Medicine* 81(2008).pp1-7.
9. Krishnegowda, G., Hajjar, A.M., Zhu, J., Douglass, E.J., Uematsu, S., Akira, A.S., Woods, D.C. 2005. Induction of Proinflammatory Responses in Macrophages by the Glycosylphosphatidylinositols of *Plasmodium falciparum*: Cell Signaling Receptors, Glycosylphosphatidylinositol (GPI) Structural Requirement, and Regulation of GPI Activity. *J. Biol Chem*; 280: 8606-8616.
10. Nebl, T., De Veer M.J., Schofield, L. 2005. Stimulation of Innate Immune Responses by Malarial Glycosylphosphatidylinositol via Pattern Recognition Receptors. *Parasitology*.130: 45-62.
11. Lucchi, N.W., Koopman, R., Peterson, D.S., Moore, J.M. 2006. *Plasmodium falciparum*-Infected Red Blood Cells Selected for Binding to Cultured Syncytiotrophoblast Bind to Chondroitin Sulfate A and Induce Tyrosine Phosphorylation in the Syncytiotrophoblast Placenta. *Mal J*: 27: 384-394.
12. Lucchi, N.W., Peterson, D.S., Moore, J.M. 2008. Immunologic Activation of Human Syncytiotrophoblast by *Plasmodium falciparum*. *Mal J*. 7: 42.
13. Abrams,E.T., Brown, H., Chensue SW. 2003. Host Response to Malaria During Pregnancy: Placental Monocyte Recruitment is Associated with Elevated Beta Chemokine Expression. *J Immunol*. 170 (5): 2759-64.

14. Suguitan, A.L., Jr., Leke, R.G., Fouda, G., Zhou, A., Thuita, L., Metenou, S., Fogako, J., Megnekou, R. & Taylor, D.W, 2003a. Changes in the levels of chemokines and cytokines in the placentas of women with *Plasmodium falciparum* malaria. *J. Infect. Dis.* 188: 1074–1082.
15. Walther M; Tongren JE; Andrews L; Korbel D; King E; Flether H; Andersen RF; Bejon P; Thompson F; Dunachie SJ; Edele F; Sauza JBD; Sinden RE; Gilbert SC; Riley EM; Hill AVS. 2005. Upregulation of TGF- β , FOXP3, and CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells correlates with more rapid parasite growth in human malaria infection. *Immunity.* 23: 287-296.
16. Pierre, M., Thomas, K., Vijay, K.K. 2009. Mechanisms of Disease Interleukin-17 and type IL17 helper T cells. Review article. *N Eng J Med.* 36(1):888-98.
17. Saito.S., Nakashima. A., Shima, T., Ito, M. 2010. Th1/Th2/Th17 and Regulatory T-Cell Paradigm in Pregnancy. *Am J Reprod Immunol;* 63;601-610.
18. Angulo I, Fresno M. 2002. Cytokines in the pathogenesis of and protection against malaria. *Clin Diagn Lab Immunol.* 9(6): 1145-1152.
19. Rahmah Z., Sasmito S.D., Siswanto B., Sardjono T.W., Fitri L.E.2015. Parasitemia induces high plasma levels of interleukin-17 (IL-17) and low levels of interleukin-10 (IL-10) and transforming growth factor β (TGF- β) in pregnant mice infected with malaria. *Malays J Med Sci.* 22(3): 25-32.
20. Fitri L.E., Sardjono T.W., Rahmah Z., Siswanto B., Handono K., Dachlan Y.P. 2015. Low fetal weight is directly caused by sequestration of parasites and indirectly by IL-17 and IL-10 imbalance in the placenta of pregnant mice with malaria. *Korean J Parasitol.* 53(2): 189-196.



