

**HUBUNGAN EKSPRESI *GLUCOSE TRANSPORTER 1* (GLUT-1) DI
JARINGAN PLASENTA DENGAN KEJADIAN PERTUMBUHAN JANIN
TERHAMBAT PADA MENCIT BUNTING YANG DIINFEKSI
*PLASMODIUM BERGHEI***

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Nur Fahma Pradiptasari

105070100111003

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

2014

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

HUBUNGAN EKSPRESI *GLUCOSE TRANSPORTER 1 (GLUT-1)* DI JARINGAN PLASENTA DENGAN KEJADIAN PERTUMBUHAN JANIN TERHAMBAT PADA MENCIT BUNTING YANG DIINFEKSI *PLASMODIUM BERGHEI*

Oleh:

Nur Fahma Pradiptasari

NIM : 105070100111003

Telah diuji pada

Hari : Senin

Tanggal : 3 Februari 2014

Penguji I

dr. Soebarkah Basoeki, Sp. PA
NIK. 100545326

Penguji II/ Pembimbing I

Penguji III/ Pembimbing II

Dr. dr. Loeki Enggar Fitri, M.Kes, Sp.ParK
NIP. 19641013199103 2 001

Prof.Dr.dr.Teguh Wahyu Sardjono,DTM&H,M.Sc,Sp.ParK
NIP. 19520410198002 1 001

Mengetahui

Ketua Jurusan Pendidikan Dokter

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

NIP. 19520410198002 1 001

KATA PENGANTAR

Segala puji hanya bagi Allah SWT yang telah memberi petunjuk dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan Tugas Akhir dengan judul **“Hubungan Ekspresi *Glucose Transporter 1 (GLUT-1)* di Jaringan Plasenta dengan Kejadian Pertumbuhan Janin Terhambat pada Mencit Bunting yang Diinfeksi *Plasmodium berghei*”**.

Ketertarikan penulis akan topik ini didasari oleh fakta bahwa patofisiologi malaria pada kehamilan belum dipahami secara keseluruhan sehingga penelitian ini diharapkan dapat menambah khasanah keilmuan sehingga mampu mencegah dampak buruk infeksi malaria pada kehamilan.

Dengan selesainya Tugas Akhir ini, penulis mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada:

1. Dr. dr. Karyono Mintaroem, Sp. PA, dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah memberikan saya kesempatan menuntut ilmu di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. Dr. dr. Loeki Enggar Fitri, M.Kes, Sp. ParK, pembimbing pertama yang telah memberikan bimbingan dengan tulus, yang senantiasa meluangkan waktu beliau untuk memberi banyak masukan sehingga Tugas Akhir ini dapat diselesaikan.
3. Prof. Dr. dr. Teguh Wahyu Sardjono, DTM&H, M.Sc, Sp. ParK, pembimbing kedua yang selalu menyempatkan merevisi Tugas Akhir ini ditengah kesibukan beliau serta masukan-masukan yang membangun.

4. dr. Soebarkah Basoeki, Sp. PA, selaku penguji yang telah memberikan banyak masukan dan saran demi perbaikan Tugas Akhir ini.
5. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB
6. Analis Laboratorium Biomedik, Kurnia Sari, S.Si., dan Laboratorium Parasitologi, Heni Indrawati, S.Si., yang telah membantu saya dalam proses penelitian ini.
7. Yang tercinta Ayahanda Drs. H. Mochammad Zaeni, S.H., M.H. dan Ibunda Hj. Triningsih yang senantiasa mengirimkan doa yang tak terhingga serta dukungan bagi saya.
8. Sahabat-sahabatku 'Adilah Ulfiati, Zakiya Zulaifah S.Ked, Mayastuti Nur Muharomah, 'Aisyah Nuurietha, Bougenvil Ungu, Inda Meilina Sofiani, Astri Kusumawati, Zainabur Rahmah, S.Si, M.Si., Yuliyani, AMd.Keb., S.KM., dan dr. Sujarot Dwi Samito atas bantuan dan dukungan tak terbatas untuk saya.
9. Teman-teman satu lingkaran yang senantiasa memberikan doa dan semangat untuk saya dalam *tholabul 'ilmy*.

Penulis menyadari bahwa penulisan ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu penulis membuka diri untuk segala saran dan kritik yang membangun.

Akhirnya, semoga Tugas Akhir ini bermanfaat bagi yang membutuhkan.

Malang, 27 Januari 2014

Penulis

ABSTRAK

Pradiptasari, Nur Fahma. 2014. **Hubungan Ekspresi *Glucose Transporter 1 (GLUT-1)* di Jaringan Plasenta dengan Kejadian Pertumbuhan Janin Terhambat pada Mencit Bunting yang Diinfeksi *Plasmodium berghei***. Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr. dr. Loeki Enggar Fitri, M.Kes, Sp. ParK, (2) Prof. Dr. dr. Teguh Wahyu Sardjono, DTM&H, M.Sc, Sp. ParK

Glukosa merupakan substrat utama untuk perkembangan plasenta dan janin yang ditranspor di 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 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 gram) lebih rendah daripada kelompok kontrol (0.94 ± 0.19 gram) 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 ($r=0,284$, $p=0,269$). Dapat disimpulkan bahwa 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: Pertumbuhan Janin Terhambat, *Glucose Transporter 1*, Infeksi *Plasmodium berghei*

ABSTRACT

Pradiptasari, Nur Fahma. 2014. **Correlation between Expression of Placental Glucose Transporter 1 (GLUT-1) and Intrauterine Growth Restriction (IUGR) in Infected Pregnant Mice of *Plasmodium berghei***. Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Dr. dr. Loeki Enggar Fitri, M.Kes, Sp. ParK, (2) Prof. Dr. dr. Teguh Wahyu Sardjono, DTM&H, M.Sc, Sp. ParK

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. In pregnancy-associated malaria, tissue hypoxia impairs transport of many nutrients such as glucose. It is assumed that expression of placental GLUT-1 is down regulated during pregnancy-associated malaria. This experimental study used 17 pregnant BALB/c strain mice consisted 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) is lower than in control group (0.94 ± 0.19 g) which were significantly different ($p=0.002$). Expression of GLUT-1 in treatment group showed lower expression than in 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 induced fetal low birth weight (LBW) and downregulated expression of placental GLUT-1, but the fetal LBW was not caused directly by the decreasing of GLUT-1 expression. It more indicates that Intrauterine Growth Restriction during pregnancy associated malaria infection has multi factorial causes.

Keywords: Intrauterine Growth Restriction, Glucose Transporter 1, *Plasmodium berghei* infection

DAFTAR ISI

	Halaman
Judul.....	i
Lembar Pengesahan	ii
Kata Pengantar.....	iii
Abstrak	v
Abstract	vi
Daftar Isi	vii
Daftar Tabel.....	xi
Daftar Gambar	xii
Daftar Lampiran.....	xiii
Daftar Singkatan.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.2.1 Rumusan Masalah Umum.....	4
1.2.2 Rumusan Masalah Khusus.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1 Manfaat Akademis	5
1.4.2 Manfaat Praktis	5
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Malaria	6
2.1.1 Manifestasi Klinis Malaria.....	10
2.1.2 Respon Imun terhadap Malaria	14
2.2 Struktur Jaringan Plasenta Manusia.....	16

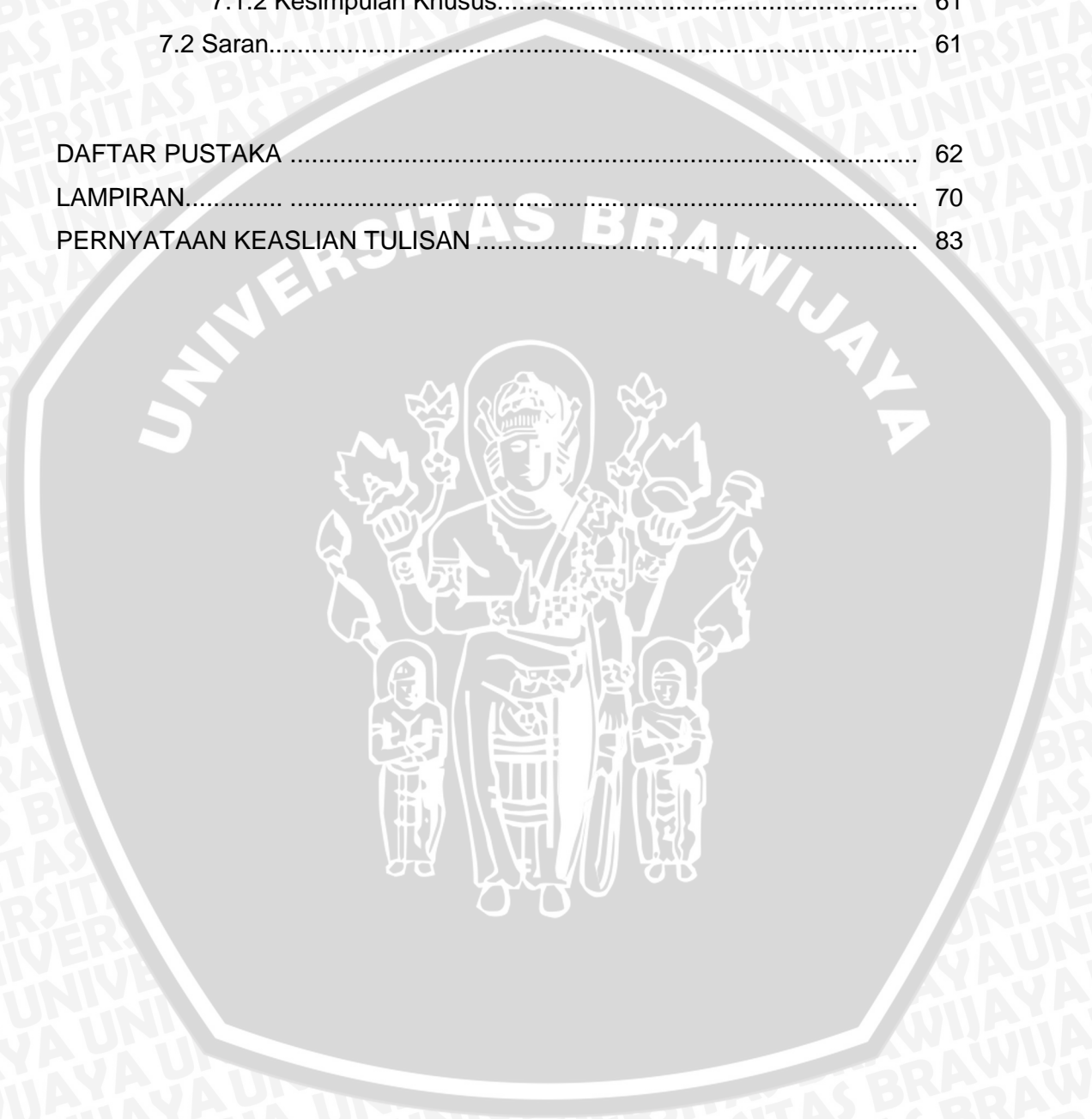


2.3	Mencit Albino (<i>Mus musculus</i>) sebagai Hewan Coba	19
2.3.1	Struktur Jaringan Plasenta Mencit.....	22
2.3.2	Reproduksi Mencit	23
2.4	Model <i>Plasmodium</i> Murin (<i>Plasmodium berghei</i> Galur ANKA)	24
2.5	Malaria pada Kehamilan.....	25
2.6	Pertumbuhan Janin Terhambat pada Malaria Kehamilan	28
2.7	<i>Glucose Transporter 1</i> (GLUT-1) pada Plasenta Manusia dan Hewan Pengerat.....	29
BAB 3	KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	
3.1	Kerangka Konsep.....	33
3.2	Hipotesis Penelitian Umum.....	34
3.3	Hipotesis Penelitian Khusus.....	35
BAB 4	METODE PENELITIAN	
4.1	Rancangan Penelitian.....	36
4.2	Kriteria Inklusi Mencit	37
4.3	Variabel Penelitian	37
4.4	Lokasi dan Waktu Penelitian	37
4.5	Alat dan Bahan.....	38
4.5.1	Perawatan Mencit	38
4.5.2	Inokulasi <i>Plasmodium berghei</i>	38
4.5.3	Pengukuran Derajat Parasitemia dan Jumlah Eritrosit.....	39
4.5.4	Pengambilan Sampel Plasenta (Pembedahan Mencit).....	39
4.5.5	Pembuatan Preparat Jaringan Plasenta.....	39
4.5.6	Pemulasan Imunohistokimia.....	39
4.6	Definisi Operasional	39
4.7	Prosedur Penelitian Tahap Satu.....	40
4.7.1	Pembuntingan Mencit.....	40
4.7.2	Inokulasi <i>Plasmodium berghei</i> galur ANKA pada Mencit Donor	41
4.7.3	Inokulasi <i>Plasmodium berghei</i> galur ANKA pada Mencit Kelompok Perlakuan	41

4.8	Prosedur Penelitian Tahap Dua.....	43
4.8.1	Pembuatan Hapusan Darah dan Pengecatan Giemsa	43
4.8.2	Pengukuran Derajat Parasitemia.....	44
4.8.3	Pembedahan Mencit	44
4.8.4	Isolasi Darah dan Jaringan Plasenta	44
4.8.5	Pembuatan Preparat Jaringan Plasenta	45
4.8.6	Pemeriksaan Ekspresi GLUT-1 di Jaringan Plasenta	45
4.8.7	Pengamatan Imunohistokimia	46
4.8.8	Pemeriksaan Berat Badan Janin Mencit.....	47
4.9	Analisis Data	47
4.10	Etika Penelitian.....	47
4.11	Alur Penelitian	48
BAB 5	HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA	
5.1	Hasil Penelitian.....	49
5.1.1	Jumlah Mencit Bunting dan <i>Pregnancy Rate</i>	49
5.1.2	Pengukuran Derajat Parasitemia.....	49
5.1.3	Pengukuran Berat Badan Janin Mencit	50
5.1.4	Pengukuran Ekspresi GLUT-1.....	52
5.2	Analisis Data	54
5.2.1	Analisis Berat Badan Janin Mencit	55
5.2.2	Analisis Ekspresi GLUT-1.....	55
5.2.3	Analisis Hubungan GLUT-1 dan Berat Badan Janin Mencit	55
BAB 6	PEMBAHASAN	
6.1	Jumlah Mencit Bunting dan <i>Pregnancy Rate</i>	57
6.2	Derajat Parasitemia.....	57
6.3	Penurunan Berat Badan Janin Mencit pada Kelompok Perlakuan	58
6.4	Penurunan Ekspresi GLUT-1 pada Plasenta Mencit Kelompok Perlakuan	58
6.5	Hubungan antara Ekspresi GLUT-1 dengan Berat Badan Janin Mencit	59

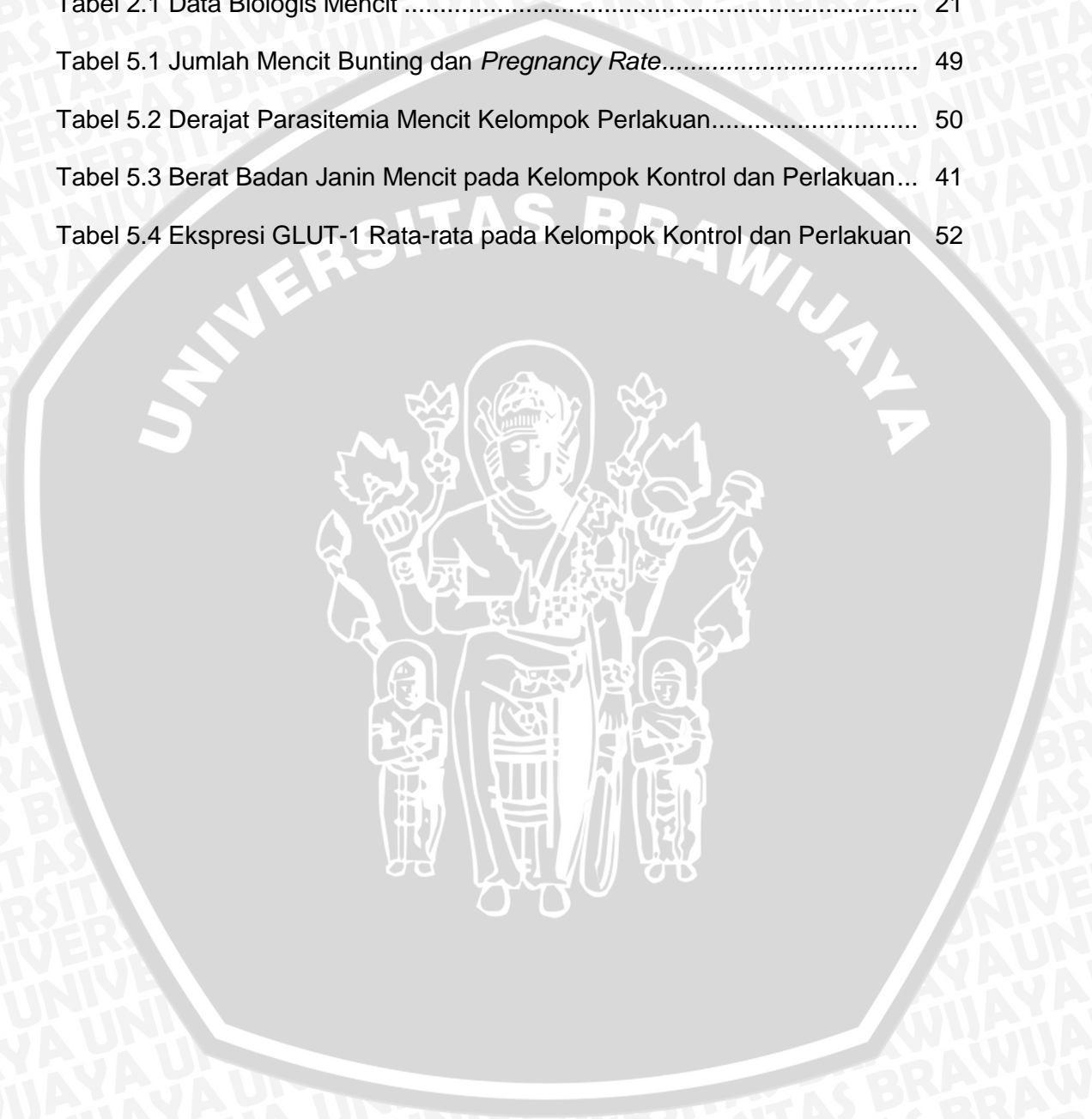
BAB 7 PENUTUP

7.1 Kesimpulan	61
7.1.1 Kesimpulan Umum	61
7.1.2 Kesimpulan Khusus.....	61
7.2 Saran.....	61
DAFTAR PUSTAKA	62
LAMPIRAN.....	70
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	83



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Data Biologis Mencit	21
Tabel 5.1 Jumlah Mencit Bunting dan <i>Pregnancy Rate</i>	49
Tabel 5.2 Derajat Parasitemia Mencit Kelompok Perlakuan.....	50
Tabel 5.3 Berat Badan Janin Mencit pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan...	41
Tabel 5.4 Ekspresi GLUT-1 Rata-rata pada Kelompok Kontrol dan Perlakuan	52



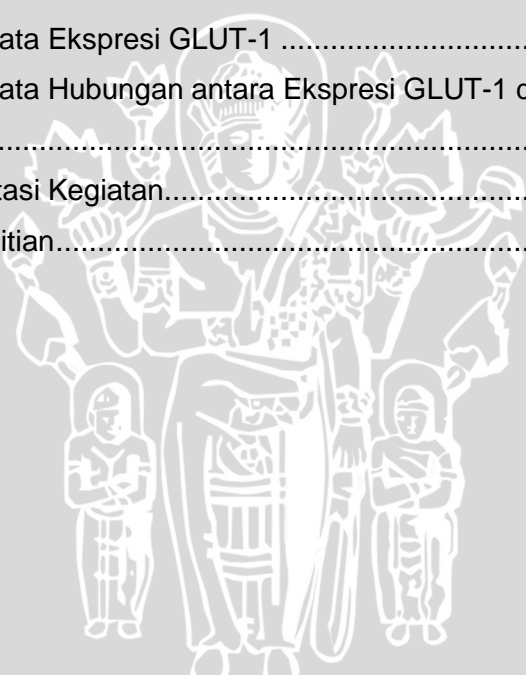
DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Siklus Hidup <i>Plasmodium spp</i>	7
Gambar 2.2 Adesi Eritrosit Terinfeksi pada sel Endotel Vaskuler.....	9
Gambar 2.3 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Gambaran Klinis Malaria.....	11
Gambar 2.4 Respon Imun Spesifik terhadap <i>Plasmodium</i>	15
Gambar 2.5 Respon Imun Nonspesifik terhadap <i>Plasmodium</i>	15
Gambar 2.6 Struktur Jaringan Plasenta Manusia.....	18
Gambar 2.7 <i>Mus musculus</i> BALB/c	20
Gambar 2.8 Struktur Jaringan Plasenta Mencit.....	23
Gambar 2.9 Sekuestrasi Eritrosit Terinfeksi di Mikrovaskuler dan Plasenta.....	27
Gambar 2.10 Ekspresi GLUT-1 pada Plasenta.....	30
Gambar 2.11 Mekanisme Transpor Glukosa Tingkat Seluler	31
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian	33
Gambar 4.1 Lokasi dan Teknik Inokulasi <i>Plasmodium</i> pada Hewan Coba.....	43
Gambar 4.2 Cara Mengukur Ekspresi GLUT-1 di Area Penghitungan	46
Gambar 4.3 Alur Penelitian.....	48
Gambar 5.1 Rata-rata Berat Badan Janin Kelompok Kontrol dan Perlakuan ...	51
Gambar 5.2 Rata-rata Ekspresi GLUT-1 Kelompok Kontrol dan Perlakuan	53
Gambar 5.3 (a) Ekspresi GLUT-1 pada Kelompok Kontrol	54
Gambar 5.3 (b) Ekspresi GLUT-1 pada Kelompok Perlakuan.....	54
Gambar 5.4 Grafik Korelasi antara Ekspresi GLUT-1 dan Berat Badan Janin Mencit.....	56



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Diagram Alur Penelitian.....	70
Lampiran 2 Metode Pembuntingan Mencit.....	71
Lampiran 3 Pengukuran Ekspresi GLUT-1 dengan Metode Imunohistokimia..	72
Lampiran 4 Data Berat Badan Janin Mencit.....	73
Lampiran 5 Workchart Penghitungan GLUT-1.....	74
Lampiran 6 Data Ekspresi GLUT-1 di Jaringan Plasenta.....	75
Lampiran 7 Analisis Data Berat Janin Mencit.....	77
Lampiran 8 Analisis Data Ekspresi GLUT-1.....	78
Lampiran 9 Analisis Data Hubungan antara Ekspresi GLUT-1 dan Berat Janin Mencit.....	79
Lampiran 10 Dokumentasi Kegiatan.....	80
Lampiran 11 Etik Penelitian.....	82



DAFTAR SINGKATAN

AR	:	<i>Antigen Retrieval</i>
BBLR	:	Berat Badan Lahir Rendah
BM	:	<i>Basal Membrane</i>
BSA	:	<i>Bovine Serum Albumin</i>
CD4	:	<i>Cluster of Differentiation 4</i>
CD8	:	<i>Cluster of Differentiation 8</i>
CD36	:	<i>Cluster of Differentiation 36</i>
CRP	:	<i>C-Reactive Protein</i>
CSA	:	<i>Chondroitin Sulphate A</i>
DAB	:	<i>Diaminobenzidine</i>
EDTA	:	<i>Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid</i>
ELAM-1	:	<i>Endothel Leucocyte Adhesion Molecule 1</i>
FATP	:	<i>Fatty Acid Transport Protein</i>
FBS	:	<i>Fetal Bovine Serum</i>
FGR	:	<i>Fetal Growth Restriction</i>
GLUT-1	:	<i>Glucose Transporter 1</i>
GPI	:	<i>Glycosylphosphatidylinositol</i>
HIER	:	<i>Heat Induced Epitope Retrieval</i>
HIV	:	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HLA	:	<i>Human Leucocyte Antigen</i>
ICAM-1	:	<i>Intracellular Adhesion Molecule 1</i>
IFN- γ	:	<i>Interferon -γ</i>
IL-1	:	<i>Interleukin-1</i>
IL-4	:	<i>Interleukin-4</i>
IL-5	:	<i>Interleukin-5</i>
IL-6	:	<i>Interleukin-6</i>
IL-12	:	<i>Interleukin-12</i>
IUGR	:	<i>Intrauterine Growth Restriction</i>
KAHRP	:	<i>Knob-associated Histidine Rich Protein</i>
MHC	:	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
MVM	:	<i>Microvillous Memberane</i>

- NK cell : *Natural Killer cell*
PbA : *Plasmodium berghei ANKA*
PBS : *Phosphate Buffered Saline*
PE : *Parasitized Erythrocyte*
PfEMP-1: *Plasmodium falciparum Erythrocyte Membrane Protein 1*
RESA : *Ring-Erythrocyte Surface Antigen*
SAHRP : *Streptavidin Horseradish Peroxidase*
TB : *Tuberculosis*
Th-1 : *T Helper 1*
Th-2 : *T Helper 2*
Th-17 : *T Helper 17*
TNF- α : *Tumor Necrosis Factor – α*
VCAM-1 : *Vascular Cell Adhesion Molecule 1*
WHO : *World Health Organization*

