

BAB 6

PEMBAHASAN

6.1 Ekspresi Limfosit T CD4 di Jaringan Plasenta pada Kehamilan dengan Infeksi Malaria

Pada penelitian ini, terjadi peningkatan ekspresi limfosit T CD4 pada plasenta yang terinfeksi malaria secara bermakna. ($p=0.009$). Hasil penelitian ini membuktikan bahwa terjadi peningkatan respon imun seluler lokal pada kehamilan yang terinfeksi malaria akibat dari proses sekuestrasi eritrosit terinfeksi pada plasenta. Seperti yang disampaikan oleh Ndam, dan Deloron (2007) bahwa peningkatan eritrosit terinfeksi *Plasmodium falciparum* di plasenta menyebabkan ketidakseimbangan imunitas dan peningkatan respon inflamasi. Akumulasi makrofag pada malaria plasenta telah dilaporkan oleh Rogerson (2007), namun bagaimana keberadaan sel limfosit T CD4 di plasenta belum pernah diteliti pada malaria plasenta. Limfosit T akan berdiferensiasi menjadi sel Th-1 dan Th-2. sel Th-1 menghasilkan IFN- γ dan TNF- α yang mengaktifkan komponen imunitas seluler seperti makrofag, monosit dan sel NK (Suparman dan Alloysius 2004). Peningkatan kadar IFN- γ dan TNF- α pada plasenta yang terinfeksi malaria telah dilaporkan oleh beberapa peneliti. Peningkatan TNF- α juga mempunyai hubungan dengan terjadinya berat badan lahir rendah dan anemia (Rogerson, 2007) sampai terjadinya kegagalan kehamilan dan *fetal loss*. (Poovassery *et al*, 2009)



6.2 Gangguan Perkembangan Janin pada Kehamilan yang Terinfeksi Malaria.

Data *cross sectional* yang menghubungkan kaitan antara infeksi malaria plasenta dan berat badan lahir telah dilakukan pada semua kehamilan sejak tahun 1940. Dari analisa terdahulu menunjukkan bahwa bayi yang dilahirkan oleh ibu yang plasentanya terinfeksi pada saat kehamilan mempunyai kemungkinan dua kali lebih besar mengalami berat badan lahir rendah. (Guyatt, *et.al.*, 2004)

Pada penelitian ini, didapatkan bahwa pada kehamilan dengan malaria, berat janin lebih rendah dibandingkan dengan kehamilan normal. Nilai $p=0.003$ ($p<0.05$) menunjukkan perbedaan yang bermakna. Hal ini dapat dikarenakan beberapa faktor seperti anemia, akumulasi sel imun dan juga perubahan pada struktur plasenta. Pada penderita malaria biasanya menderita anemia sehingga akan menyebabkan gangguan sirkulasi nutrisi pada janin dan berakibat terhambatnya pertumbuhan dan perkembangan janin dalam kandungan (Suparman dan Alloysius, 2004). Selain itu, rilisnya sitokin dan aktivasi komplemen yang disebabkan oleh infeksi pada plasenta dapat mengganggu proses organogenesis pada embryo (Kane *et al*, 2011). Perubahan struktur plasenta pada malaria juga berperan dalam penurunan berat badan bayi lahir. Parasit menyebabkan efek mekanik pada sirkulasi plasenta dengan menyebarnya trofoblas pada dasar membran yang menebal dan meningkatnya *fibrinoid necrosis*. Penebalan membran trofoblas ini berhubungan dengan rendahnya berat badan lahir rendah (Uneke, 2007).

6.3 Hubungan antara Peningkatan Ekspresi Limfosit T CD4 dengan Terjadinya Berat Badan Rendah Fetus pada Kehamilan yang Terinfeksi Malaria

Samak (2004) menyatakan bahwa malaria plasenta menyebabkan meningkatnya produksi Th1 yang merupakan subset limfosit T CD4 yang menyebabkan terjadinya *intrauterine growth restriction* dan kelahiran prematur. Hal ini terbukti pada penelitian ini, karena didapatkan nilai pada uji korelasi pada kedua kelompok antara peningkatan ekspresi limfosit T CD4 dengan berat badan fetus adalah $r=-0.665$ dengan nilai signifikansi $p=0.004$ ($p<0.05$). Jadi, semakin tinggi ekspresi limfosit T CD4 pada plasenta, maka semakin tinggi kemungkinan terjadinya *Intra Uterine Growth Restriction* (IUGR) yang menyebabkan rendahnya berat janin saat lahir. *Intra Uterine Growth Restriction* (IUGR) terjadi karena rendahnya pasokan nutrisi. Uneke (2007) menyatakan tingginya densitas parasit, infeksi yang kronis serta kontribusi dari imun seluler meningkatkan konsumsi glukosa dan oksigen yang seharusnya ditranspor ke fetus. Selain itu, peningkatan mediator inflamasi dan sel imun yang berespon pada infeksi malaria sangat berhubungan dengan terjadinya *Syncytiotrophoblast necrosis* dan penebalan membran cytotrofoblast (Samak, 2004), dimana kerusakan ini diduga mengganggu pasokan nutrisi ke fetus (Uneke, 2007)

Setelah dilakukan uji korelasi secara terpisah antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Pada kelompok perlakuan didapatkan nilai $r=-0.715$ dengan signifikansi $p=0.035$ ($p<0.05$). Hal ini membuktikan ekspresi limfosit T CD4 dengan berat badan fetus kelompok perlakuan juga berkorelasi negatif secara bermakna, namun pada kelompok kontrol dengan berat badan janin, tidak didapatkan korelasi secara bermakna, dengan nilai $r=-0.227$ dan signifikansi

$p=0.588$ ($p>0.05$). Hal ini dapat dikarenakan sampel yang digunakan pada kelompok kontrol terlalu sedikit.

6.4 Hubungan antara Derajat Parasitemia dengan Ekspresi Limfosit T CD4 pada Malaria Plasenta

Sekuestrasi *Plasmodium falciparum* pada plasenta menyebabkan akumulasi eritrosit terinfeksi di *intervillous space*, infiltrasi sel inflamasi dan rilisnya mediator pro inflamasi yang akan menyebabkan perubahan patologis. (Uneke, 2007).

Pada penelitian ini, derajat parasitemia tidak mempengaruhi peningkatan limfosit T CD4 pada plasenta yang ditandai dengan hasil analisis korelasi derajat parasitemia dan ekspresi limfosit T CD4 pada kelompok yang terinfeksi malaria tidak signifikan ($p>0.05$). Hal ini mungkin dikarenakan parasitemia yang diperiksa adalah dari kompartemen perifer, dimana pada pemeriksaan limfosit T CD4 di perifer presentasinya lebih tinggi daripada di plasenta (Othoro *et al*, 2008). Pada penelitian Othoro *et al* (2008) menyatakan bahwa presentasi limfosit T CD4 perifer lebih tinggi pada kelompok wanita hamil aparasitemik dibanding dengan kelompok wanita hamil parasitemik, sedangkan, IFN- γ lebih tinggi pada plasenta wanita hamil aparasitemik dibandingkan dengan wanita hamil parasitemik. Diduga peningkatan IFN- γ di plasenta dan limfosit T CD4 di perifer termasuk mekanisme pertahanan tubuh melawan infeksi malaria pada kehamilan. Limfosit T CD4 pada plasenta diduga merupakan regulator dari produksi IFN- γ dalam melawan infeksi malaria. .

6.5 Hubungan antara Derajat Parasitemia dengan Rendahnya Berat Badan Janin pada Malaria Plasenta.

Malaria pada kehamilan dapat menyebabkan sekuestrasi eritrosit yang terinfeksi *Plasmodium falciparum* di plasenta, dengan melakukan adhesi pada

suatu molekul chondroitin sulphat A. Hal ini berhubungan dengan meningkatnya resiko anemia pada maternal, berat badan lahir rendah, *growth retardation* serta kelahiran prematur (Mackroth *et al* ,2010). Adhesi eritrosit terinfeksi pada *lacuna* plasenta menyebabkan rilisnya sitokin dan aktivasi komplemen yang dapat mengganggu proses organogenesis pada embryo. Pada umumnya bayi dengan berat lahir rendah dari ibu yang terinfeksi malaria berukuran kecil dan mengindikasikan adanya *growth restriction* yang sering terjadi pada trimester pertama yaitu fase kritis organogenesis (Kane *et al* , 2011). Sitokin proinflamasi IL-1 beta dan monosit juga terbukti menghambat transport asam amino pada model *in vitro* sehingga menyebabkan berat badan bayi lahir rendah (Aitken, 2010).

Pada penelitian ini, derajat parasitemia tidak mempengaruhi rendahnya berat badan janin pada kehamilan dengan malaria. Pada uji korelasi didapatkan nilai $r=-0.148$ dengan nilai signifikansi $p=0.705$ ($p>0.05$). Hal ini mungkin dikarenakan parasitemia yang dihitung adalah pada kompartemen perifer dan bukan pada parasitemia lokal plasenta dimana ada perbedaan yang signifikan dari akumulasi sel imun pada kedua kompartemen (Othoro, 2008).