

**Derajat Parasitemia Menginduksi Terjadinya Hipoksia dan Fetus dengan Berat Badan Lahir Rendah
(Studi Pada Mencit BALB/C yang di Infeksi Plasmodium berghei)**

**Degree of Parasitemia Induces Hypoxia and Fetus with Low Birth Weight
(Study on BALB/C Mice Infected with Plasmodium berghei)**

Nurfianti Indriana¹, Zainabur Rahmah², Alvi Milliana³

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, and Health Sciences,
Universitas Islam negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang, Indonesia

²Department of Parasitology, Faculty of Medicine, and Health Sciences,
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang, Indonesia

³Department of Microbiology, Faculty of Medicine, and Health Sciences,
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang, Indonesia

Article Info

Article History:

Received: May 20, 2022

Accepted: June 22, 2022

Published: June 26, 2022

***Corresponding author:**

E-mail: nurfiindriana@kedokteran.uin-malang.ac.id

How to cite this article:

Indriana, N., Rahmah, Z., Milliana, A. (2022). Degree of Parasitemia Induces Hypoxia and Fetus with Low Birth Weight (Study on BALB/C Mice Infected with Plasmodium berghei). *Journal of Agromedicine and Medical Sciences*, 8(2), 120 - 126

<https://doi.org/10.19184/ams.v8i2.31243>

Abstrak

Malaria plasenta menyebabkan berat badan fetus rendah yang berhubungan dengan infiltrasi monosit dan parasit di plasenta berdampak terjadinya hipoksia plasenta. Hipoksia di tandai dengan ekspresi HIF. Ekspresi HIF-1 α merespons awal terhadap terjadinya hipoksia (<24 jam) dan HIF-2 α mendorong terjadinya hipoksia kronis (>24 jam). Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek derajat parasitemia terhadap terjadinya hipoksia yang ditandai ekspresi HIF-1 α dan HIF-2 α yang memicu terjadinya berat badan lahir rendah pada mencit bunting. Penelitian ini terdapat dua kelompok yaitu kelompok kontrol (10 mencit bunting tanpa diinfeksi *Plasmodium berghei*) dan kelompok perlakuan (10 mencit bunting yang di infeksi *Plasmodium berghei*). Mencit bunting dibedah pada hari ke-18 pasca kawin. Derajat parasitemia diukur dengan pewarnaan Giemsa. Ekspresi HIF-1 α dan HIF-2 α di jaringan plasenta diukur dengan imunohistokimia. Uji t berpasangan pada ekspresi HIF-1 α di jaringan plasenta pada kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol ($p=0,02$), uji t berpasangan ekspresi HIF-2 α di jaringan plasenta lebih tinggi pada kelompok perlakuan dari pada kelompok kontrol ($0,01$) pada berat badan janin kelompok perlakuan lebih rendah dari pada kelompok kontrol ($p=0,01$). Hasil analisis menggunakan struktural ekuivalen *modelling* (SEM) didapatkan derajat parasitemia menyebabkan tingginya ekspresi HIF-1 α ($t_{hitung} = 4,625 \geq t_{tabel}=1,96$) dan tingginya ekspresi HIF-2 α di jaringan plasenta ($t_{hitung} = 2,672 \geq t_{tabel} = 1,96$). Derajat parasitemia menyebabkan rendahnya berat badan janin ($t_{hitung} = 27,764 \geq t_{tabel}=1,96$), juga HIF-1 α menyebabkan fetus dengan berat badan lahir rendah ($t_{hitung} = 2,376 \geq t_{tabel}=1,96$) juga HIF-2 α menyebabkan fetus dengan berat badan janin rendah ($t_{hitung} = 4,267 \geq 1,96$). Kesimpulan derajat parasitemia menyebabkan tingginya ekspresi HIF-1 α dan HIF-2 α di jaringan plasenta dan fetus lahir rendah.

Kata Kunci: malaria pada kehamilan, derajat parasitemia, HIF-1 α , HIF-2 α , berat badan lahir

Abstract

Placental malaria causes low fetal weight which is associated with infiltration of monocytes and parasites in the placenta which results in placental hypoxia. Hypoxia is characterized by HIF expression. Expression of HIF-1 α responds early to the occurrence of hypoxia (<24 hours) and HIF-2 α promotes chronic hypoxia (>24 hours). The aim of this



study was to investigate the effect of parasitemia degree on the occurrence of hypoxia which was characterized by the expression of HIF-1 α and HIF-2 α which stimulated the occurrence of low birth weight in pregnant mice. There were two groups in this study, namely the control group (10 pregnant mice without *Plasmodium berghei* infection) and the treatment group (10 pregnant mice with *Plasmodium berghei* infection). Pregnant mice were dissected on the 18th day after mating. The degree of parasitemia was measured by Giemsa staining. Expression of HIF-1 α and HIF-2 α in placental tissue was measured by immunohistochemistry. Paired t-test on HIF-1 α expression in placental tissue in the treatment group was higher than in the control group ($p=0.02$), paired t-test for HIF-2 α expression in placental tissue was higher in the treatment group than in the control group (0.01), the fetal weight of the treatment group was lower than that of the control group ($p=0.01$). The results of the analysis using Structural Equivalent Modeling (SEM) showed that the degree of parasitemia caused the high expression of HIF-1 α ($t_{count} = 4.625$ $t_{table} = 1.96$) and high expression of HIF-2 α in placental tissue ($t_{count} = 2.672$ $t_{table} = 1.96$). The degree of parasitemia causes low fetal weight ($t_{count} = 27,764$ $t_{table}=1.96$), also HIF-1 α causes fetuses with low birth weight ($t_{count} = 2,376$ $t_{table}=1,96$) also HIF-2 α causes fetuses with low-birth-weight low fetus ($t_{count} = 4.267$ 1.96). In conclusion, the degree of parasitemia causes high expression of HIF-1 α and HIF-2 in placental tissue and low birth fetuses.

Keywords: malaria in pregnancy, degree of parasitemia, HIF-1 α , HIF-2 α , birth weight

Pendahuluan

Infeksi malaria selama kehamilan merupakan masalah kesehatan masyarakat yang banyak terjadi dengan risiko besar bagi wanita hamil, janinnya, dan anak yang baru lahir (World Health Organization, 2020). Wanita hamil primigravida sangat rentan terhadap infeksi malaria (Omotayo et al., 2020) dan kerentanan ini dikaitkan dengan perubahan imunologi yang terjadi pada kehamilan, juga kecenderungan terjadinya *cytoadherence* parasit *P. falciparum* di ruang *intervillous* plasenta (Doritchamou et al., 2014).

Cytoadherence eritrosit terinfeksi di plasenta membantu parasit menghindari pembersihan oleh sistem kekebalan tubuh dan terutama penyaringan oleh limpa. Parasit *P. falciparum* mengekspresikan protein pada permukaan sel darah merah yang disebut VAR2CSA, yang menempel pada reseptor plasenta *Chondroitin Sulphate A* (CSA) (Wang et al., 2021). Antibodi terhadap VAR2CSA telah dikaitkan dengan perlindungan dari malaria plasenta dan hasil kelahiran yang merugikan (Chua et al., 2021).

Selama malaria plasenta akan terjadi tingginya sitokin Th1 seperti TNF- α yang akan memacu limfosit untuk menghasilkan sitokin Th2 seperti IL-10 yang mempunyai efek immunoregulator (Kumar et al., 2019) dan juga terjadi infiltrasi sel inflamasi (Omer et al., 2021). Di daerah *intervillous* ditandai dengan parasit dan leukosit dalam ruang *intervillous*, pigmen malaria dalam makrofag dan *trophoblastic basement membrane* yang dapat menyebabkan insufisiensi plasenta yang berujung terjadinya hipoksia plasenta (Befani & Liakos, 2018).

Plasenta yang mengalami hipoksia akan menghasilkan suatu faktor transkripsi yang dapat merespons terhadap kurangnya oksigen pada plasenta yaitu *hypoxia inducible factor* (HIF-1 α) (Cardona-Arias & Carmona-Fonseca, 2022). Pada kondisi hipoksia HIF-1 α tidak mengalami penghancuran sehingga keberadaan HIF-1 α akan lebih stabil (Kierans & Taylor, 2021).

Hipoksia juga ditandai dengan ekspresi HIF-2 α . Penelitian telah menunjukkan bahwa HIF-1 α sebagian besar aktif selama 2-24 jam pemicu hipoksia/anoksik (<0,1% O₂), sedangkan HIF-2 α terus aktif bahkan setelah 2-3 hari hipoksia fisiologis (<5% O₂) menunjukkan bahwa dalam konteks tertentu, HIF-1 berpartisipasi dalam tahap awal hipoksia, sementara HIF-2 α mendorong respons terhadap hipoksia kronis (Koh & Powis, 2012). Tujuan penelitian ini adalah untuk menyelidiki efek infeksi malaria berupa derajat parasitemia terhadap terjadinya hipoksia yang ditandai ekspresi HIF-1 α dan HIF-2 α yang memacu terjadinya fetus mengalami berat badan lahir rendah pada mencit bunting yang terinfeksi malaria.

Metode

Desain penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni yang dikerjakan di laboratorium secara *in vivo* dengan membandingkan hasil yang didapat pada mencit bunting yang terinfeksi dengan kontrol. Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit galur Balb/C. Pemakaian mencit sebagai hewan coba didasarkan pada beberapa alasan, diantaranya mencit adalah hewan coba yang mudah ditangani, mudah dipelihara, dan mudah dikembangbiakkan. Sedangkan pemilihan galur Balb/C karena galur ini adalah model yang baik dalam memperagakan status terhadap malaria khususnya malaria plasenta. Penelitian ini menggunakan 2 kelompok mencit, yaitu 1 kelompok sebagai kontrol dan 1 kelompok lainnya sebagai kelompok perlakuan (kelompok mencit yang telah di inokulasi dengan *P. berghei*), masing-masing kelompok sebanyak 10 mencit jadi jumlah mencit keseluruhan sebanyak 20 ekor mencit

Tempat Penelitian

Penelitian ini di lakukan di Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang dan Laboratorium

Inokulasi strain ANKA Plasmodium berghei dan Pemeriksaan Derajat Parasitemia

Strain ANKA *P. berghei* diperoleh dari Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran di Universitas Brawijaya. Inokulasi dilakukan dengan injeksi intraperitoneal hingga 1×10^6 *P. berghei* strain ANKA (jalur pertama) per mL dari darah pada hari ke sembilan pasca kawin. Untuk mengamati tingkat parasitemia, 10 mL darah diisolasi dari ujung ekor tikus dan diteteskan ke kaca objek. Tetesan itu dioleskan sebagai olesan tipis dan kering. Lalu, apusan ditetesi dengan metanol absolut dan didistribusikan secara merata dan dikeringkan. Kaca objek diwarnai dengan larutan Giemsa (campuran Giemsa stain (Merck, HX612241) dan Giemsa buffer (Bioanalitika, Indonesia) dengan rasio 1: 9 selama 30 menit, dibilas dengan air dan dikeringkan. Tingkat parasitemia ditentukan dengan memeriksa apusan darah di bawah mikroskop pada perbesaran 1000x. Persentase parasitemia dihitung berdasarkan jumlah eritrosit yang terinfeksi parasit malaria per 1000 eritrosit. Penilaian darah apusan untuk mengukur derajat parasitemia dilakukan setiap hari dari hari ke-10 sampai hari ke 18 pasca kelahiran ketika mencit diterminasi.

Pemeriksaan HIF-1 α dan HIF-2 α pada Jaringan Plasenta

Pemeriksaan HIF-1 α dan HIF-2 α dilakukan dengan metode imunohistokimia menggunakan anti-HIF1 alpha antibody (H1alpha 67 Grade from Abcam) dan pemeriksaan HIF-2 α menggunakan anti-HIF2 antibody Polyclonal (Biossusa) di Laboratorium Patologi Klinik FKUB.

Pemeriksaan Berat Badan Janin

Gangguan perkembangan janin diukur melalui penimbangan berat badan janin menggunakan timbangan analitik. Penimbangan berat badan janin dilakukan setelah parturisi yaitu pada hari ke-18 setelah perkawinan. Janin dipisahkan dengan plasenta dan dibersihkan selaput lendirnya, selanjutnya di timbang satu persatu dengan menggunakan neraca analitis

Mettler AE 50 dengan satuan ukuran gram.

Analisis data

Analisis data menggunakan uji SEM (Structure Equation Modelling). Uji SEM menggunakan software smart partial least square (PLS) digunakan untuk menguji hubungan sebab akibat antara derajat parasitemia dengan variabel hipoksia plasenta dan berat badan lahir janin. Penelitian ini menetapkan tingkat signifikansi pada $p\text{-value} < 0,050$; sehingga diperoleh hasil SEM yang signifikan dengan nilai $t_{hitung} \geq 1,96$.

Etik penelitian

Penelitian ini sudah mendapat *ethical clearance* dari Komite Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang dengan nomor Surat Pernyataan Laik Etik No. 058/EC/KEPK-FKIK/2019 tanggal 5 Agustus 2019. Secara *in vivo*, hewan coba diperlakukan sebaik mungkin supaya tidak menyakiti saat perlakuan. Proses pembedahan menggunakan metode anestesi yang tidak menyakiti hewan coba.

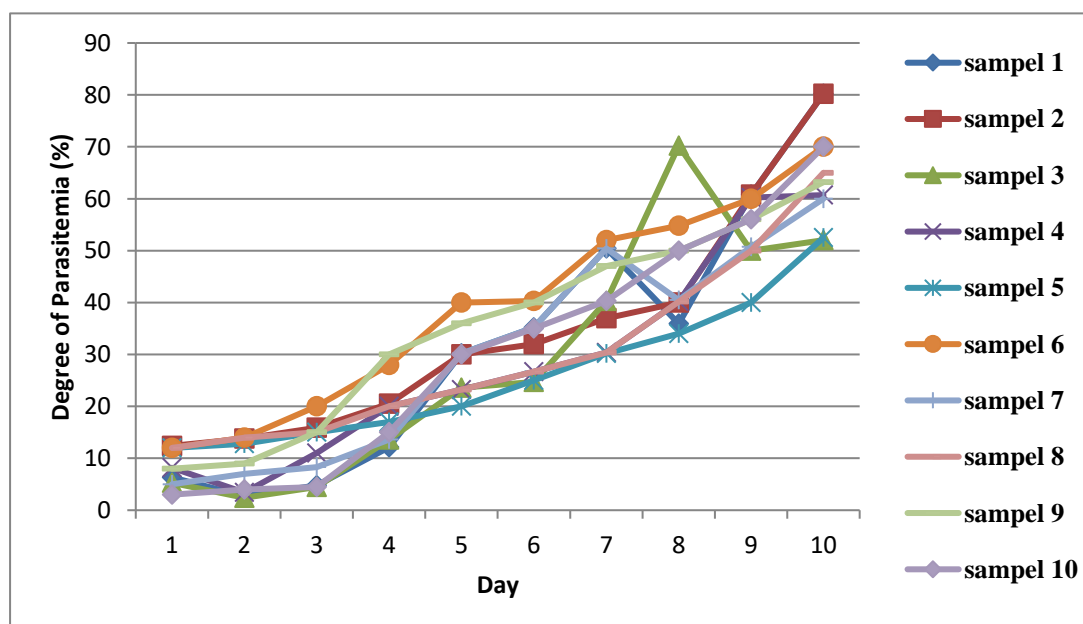
Hasil

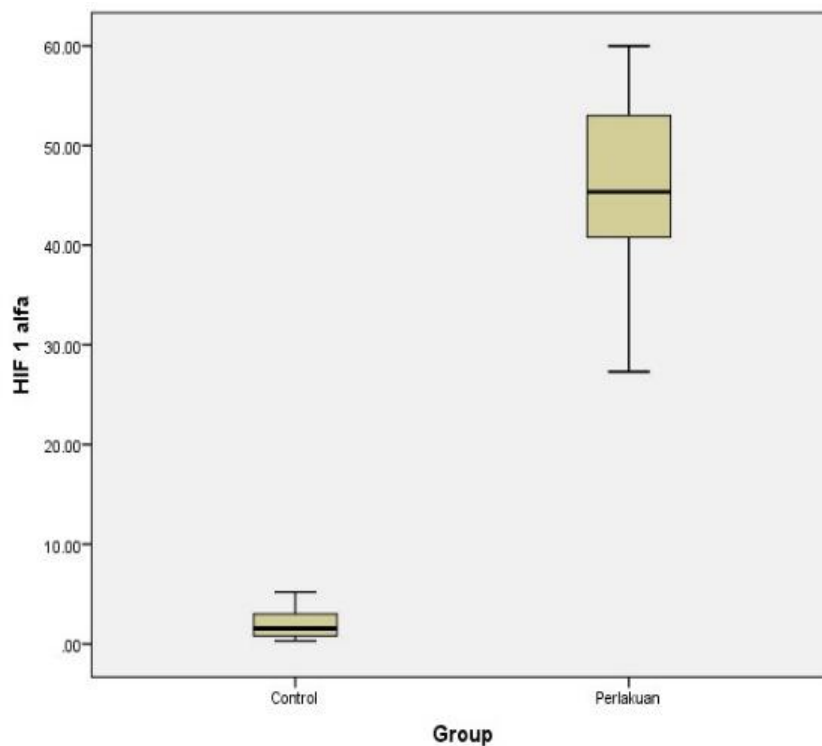
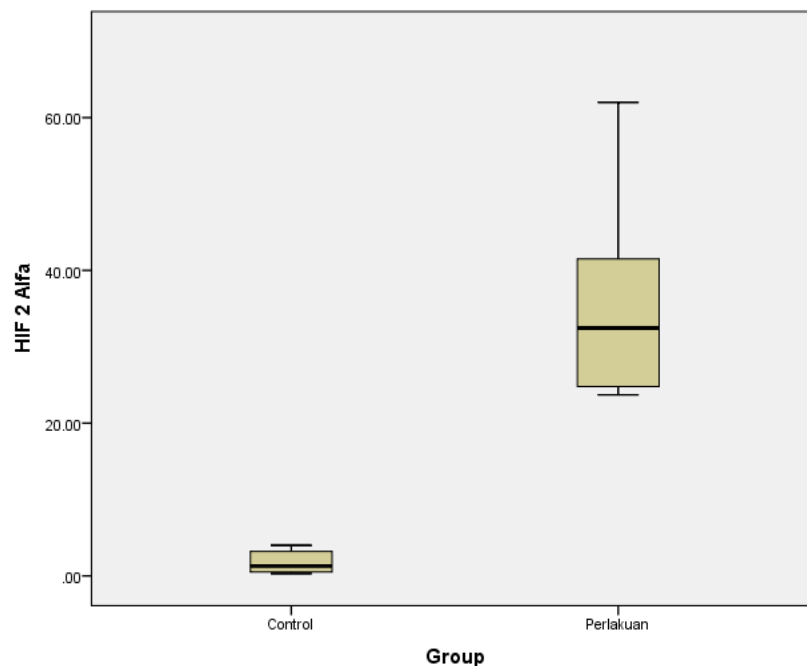
Tingkat parasitemia

Tingkat parasitemia pada mencit yang terinfeksi dengan *P. berghei* diamati setiap hari sampai hari ke 18 pasca kawin atau hari ke 9 pasca infeksi. Parasitemia rata-rata adalah 45,2,% (SD 21,67). Tingkat parasitemia pada kelompok perlakuan dari hari 1 hingga 9 pasca infeksi diperiksa oleh dua pengamat dan ditunjukkan pada Gambar 1.

Ekspresi of hypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α) di Jaringan Plasenta

Ekspresi HIF-1 α pada jaringan plasenta untuk kelompok kontrol dan perlakuan dapat di tunjukkan dalam diagram *boxplot* seperti Gambar 2.



Gambar 1. Parasitemia pada kelompok perlakuan dari hari ke-1 sampai dengan hari ke-9 pasca infeksi (mean (SD))**Gambar 2.** Ekspresi HIF-1 α jaringan plasenta pada kelompok kontrol dan perlakuan. ekspresi HIF-1 α jaringan plasenta pada kelompok perlakuan secara signifikan lebih tinggi di bandingkan kelompok kontrol ($p=0,02$. uji t berpasangan)**Gambar 3.** Ekspresi HIF-2 α jaringan plasenta pada kelompok kontrol dan perlakuan. ekspresi HIF-1 α jaringan plasenta pada kelompok perlakuan secara signifikan lebih tinggi di bandingkan kelompok kontrol ($p=0,01$ uji t berpasangan)

Ekspresi hypoxia inducible factor-1 α (HIF-2 α) Pada Jaringan Plasenta

Ekspresi HIF-2 α pada jaringan plasenta untuk kelompok kontrol dan kelompok perlakuan ditunjukkan dalam diagram *boxplot* seperti Gambar 3.

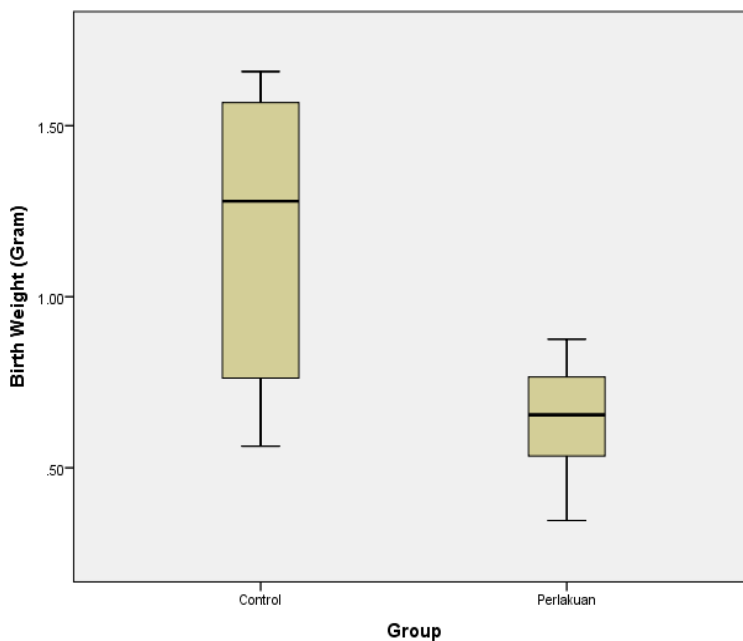
Berat Janin Mencit

Bobot janin mencit kelompok kontrol dan kelompok

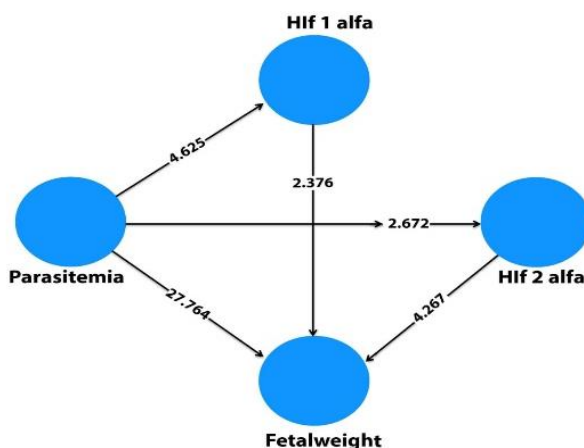
perlakuan disajikan pada *boxplot* berikut ini seperti Gambar4.

Perhitungan analisis data dilakukan dengan menggunakan Model Persamaan Struktural Non-Parametrik dan hasilnya dapat dilihat pada Gambar 5.

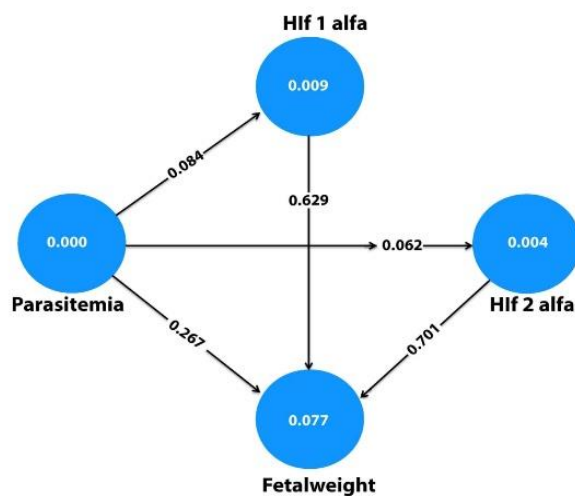
Model hipotesis hubungan antara Infeksi *Plasmodium berghei* hipoksia plasenta (HIF-1 α , HIF-2 α) dan berat badan janin pada



Gambar 4. Berat Badan Janin antara Kelompok Kontrol dan Kelompok Perlakuan. Berat badan janin dari kelompok perlakuan secara signifikan lebih rendah dibandingkan kelompok control ($p=0,001$, uji t berpasangan).



Gambar 5. Model Persamaan Struktural Non-Parametrik



Gambar 6. Model Hipotesis Hubungan antara Infeksi *Plasmodium berghei* Hipoksia Plasenta (HIF-1 α , HIF-2 α) dan Berat Badan Janin, digambarkan dengan Nilai *Path Coefficients* dan R^2 .

Pembahasan

Temuan pertama pada penelitian ini adalah derajat parasitemia menyebabkan tingginya ekspresi HIF-1 α di jaringan plasenta. Pada kondisi hipoksia, HIF-1 α tidak akan mengalami penghancuran, sehingga keberadaan HIF-1 α akan menjadi lebih stabil. Selanjutnya HIF-1 α akan ditransfer dari sitoplasma menuju nukleus. Di dalam nukleus, HIF-1 α akan berikatan dengan HIF-1 β sehingga membentuk dimer HIF-1 yang merupakan faktor transkripsi yang aktif (Kierans & Taylor, 2021).

Dimer HIF-1 ini akan berhubungan dengan HRE pada gen target dan akan berikatan dengan koaktifator transkripsi untuk menginduksi transkripsi suatu gen (Zheng et al., 2021). Karakteristik histopatologi pada malaria plasenta yaitu penebalan membran basal, infiltrasi monosit dalam ruang intervillous dari plasenta (intervillositis) (Sharma & Shukla, 2017), hal tersebut dapat meningkatkan hambatan transportasi oksigen melintasi plasenta (Hviid, 2010). Akumulasi sel-sel inflamasi dan eritrosit yang terinfeksi juga bisa menyebabkan hipoksia plasenta. Terjadinya disfungsi plasenta secara langsung dapat mempengaruhi perkembangan janin dan menyebabkan FGR (Rahmah et al., 2019)

Degradasi HIF-1 α tidak terjadi pada kondisi hipoksia karena pada kondisi hipoksia tersebut konsentrasi oksigen pada sel rendah, sehingga proses-proses hidroksilasi yang membutuhkan oksigen tidak dapat terjadi. Tidak terjadinya hidroksilasi Pro402 dan Pro564 pada ODDD HIF-1 α oleh PHD akan mengakibatkan pVHL tidak dapat berikatan pada HIF-1 α . Selanjutnya proses *polyubiquitination* pada HIF-1 α tidak akan terjadi, sehingga HIF-1 α tidak dapat dihancurkan melalui *proteasome*, tidak terjadinya hidroksilasi Asn803 pada C-TAD HIF-1 α akan menyebabkan HIF-1 α dapat berikatan dengan koaktifator transkripsi CBP/p300, sehingga proses transkripsi dari gen target akan menjadi aktif. Selain itu, kondisi hipoksia akan menyebabkan penurunan pembentukan protein ARD1 yang digunakan dalam asetilasi Lys532 pada ODDD HIF-1 α . Lys532 yang tidak mengalami asetilasi akan menyebabkan berkurangnya kecenderungan ikatan antara pVHL dengan HIF-1 α , sehingga *polyubiquitination* HIF-1 α juga tidak akan terjadi (Bhaskar & Tiwary, 2016; Zheng et al., 2021).

Derajat parasitemia juga akan menyebabkan tingginya ekspresi HIF-2 α (*hypoxia inducible factor-2 α*) di jaringan plasenta. HIF-2 α mengatur adaptasi seluler terhadap hipoksia yang terlibat dalam beberapa proses biologis seperti angiogenesis, kelangsungan hidup/proliferasi sel, metabolisme energi, *erythropoiesis*, fungsi matriks ekstra-seluler, invasi/metastasis, metabolisme besi, pengaturan pH, resistensi multi-obat, sifat sel induk. Ekspresi HIF-2 α diatur melalui stabilisasi protein yang bergantung pada hipoksia dengan bantuan protein PHD (*prolyl hydroxylase-enzyme domain*) yang degradasi HIF2 melalui pVHL (*von Hippel-Lindau protein*). Aktivitas PHD dihambat dalam kondisi hipoksia yang mengarah pada akumulasi HIF-2 α dalam sel diikuti oleh translokasi nuklirnya. Nuklear HIF-2 α membentuk kompleks dimer dengan HIF-1 β /ARNT (*nuklir reseptor aril hidrokarbon*) yang secara konstitutif mengikat HIF-1 elemen responsif hipoksia/HRE yang mengarah pada aktivasi gen responsif hipoksia. HIF-2 α berbagi homologi sekuens asam amino 48% dengan HIF-1 α dan sekarang dikenal memiliki peran yang sama serta berbeda (terutama pada tumor) dibandingkan dengan HIF-1 α . Penelitian telah menunjukkan bahwa HIF-1 α

(*hypoxia inducible factor-1 α*) sebagian besar aktif selama 2-24 jam pemicu hipoksik/anoksik (<0,1% O₂), sedangkan HIF-2 α terus aktif bahkan setelah 2-3 hari hipoksia fisiologis (<5% O₂) menunjukkan bahwa dalam konteks tertentu, HIF-1 berpartisipasi dalam tahap awal hipoksia, sementara HIF-2 mendorong respons terhadap hipoksia kronis (Koh & Powis, 2012).

Kesimpulan

Derajat parasitemia dapat menyebabkan tingginya ekspresi HIF-1 α dan HIF-2 α di jaringan plasenta dan janin lahir rendah. Perlu dilakukan penelitian untuk memastikan lama terjadinya hipoksia pada mencit yang terinfeksi *Plasmodium berghei*.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan pada penelitian ini.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Kementerian Agama Republik Indonesia (KEMENAG) melalui Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah memberikan dana penelitian BOPTN. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Heni Endrawati, S,Si (Staff Laboratorium Parasitologi Kedokteran Universitas Brawijaya Malang) dan Imam Subandi, S,Si (Staf Laboratorium Parasitologi Kedokteran Universitas Islam Maulana Malik Ibrahim Malang) yang telah membantu menyelesaikan penelitian ini.

Kontribusi Penulis

Konsep dan desain penelitian disusun oleh Nurfitriani Indriana. Zainabur Rahmah berperan dalam penulisan dan revisi manuskrip. Pengumpulan dan pengolahan data dilakukan oleh Nurfitriani Indriana dan Alvi Milliana.

Daftar Pustaka

- Befani, C., & Liakos, P. (2018). The role of hypoxia-inducible factor-2 alpha in angiogenesis. *Journal of Cellular Physiology*, 233(12), 9087–9098. <https://doi.org/10.1002/JCP.26805>
- Bhaskar, A., & Tiwary, B. N. (2016). Hypoxia inducible factor-1 alpha and multiple myeloma. *International Journal of Advanced Research*, 4(1), 706. [/pmc/articles/PMC4760640/](https://pmc/articles/PMC4760640/)
- Cardona-Arias, J. A., & Carmona-Fonseca, J. (2022). Frequency of placental malaria and its associated factors in northwestern Colombia, pooled analysis 2009-2020. *PLoS One*, 17(5), e0268949. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0268949>
- Chua, C. L. L., Hasang, W., Rogerson, S. J., & Teo, A. (2021). Poor Birth Outcomes in Malaria in Pregnancy: Recent Insights Into Mechanisms and Prevention Approaches. *Frontiers in Immunology*, 12, 621382.

- <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2021.621382>
- Doritchamou, J., Sossou-tchatcha, S., Cottrell, G., Moussiliou, A., Hounton Hounbeme, C., Massougbdji, A., Deloron, P., & Tuikue Ndam, N. (2014). Dynamics in the Cytoadherence Phenotypes of Plasmodium falciparum Infected Erythrocytes Isolated during Pregnancy. *PLoS ONE*, 9(6). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0098577>
- Hviid, L. (2010). The role of Plasmodium falciparum variant surface antigens in protective immunity and vaccine development. *Human Vaccines*, 6(1), 84–89. <https://doi.org/10.4161/HV.6.1.9602>
- Kierans, S. J., & Taylor, C. T. (2021). Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor (HIF): implications for cellular physiology. *The Journal of Physiology*, 599(1), 23–37. <https://doi.org/10.1113/JP280572>
- Koh, M. Y., & Powis, G. (2012). Passing the baton: the HIF switch. *Trends in Biochemical Sciences*, 37(9), 364–372. <https://doi.org/10.1016/J.TIBS.2012.06.004>
- Kumar, R., Ng, S., & Engwerda, C. (2019). The Role of IL-10 in Malaria: A Double Edged Sword. *Frontiers in Immunology*, 10(FEB), 229. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2019.00229>
- Omer, S., Franco-Jarava, C., Noureldien, A., Omer, M., Abdelrahim, M., Molina, I., & Adam, I. (2021). Impact of placental malaria on maternal, placental and fetal cord responses and its role in pregnancy outcomes in women from Blue Nile State, Sudan. *Malaria Journal*, 20(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/S12936-021-03580-X/TABLES/5>
- Omotayo, R. S., Akintan, A. L., Akadiri, O., Bade-Adefioye, A. M., & Omotayo, S. E. (2020). Level of awareness of primigravida about pregnancy and antenatal care at the time of booking in a South West Nigerian tertiary hospital. *International Research Journal of Medicine and Medical Sciences*, 8(3), 83–96. <https://doi.org/10.30918/IRJMMS.83.20.029>
- Rahmah, Z., Wahyu-Sardjono, T., Enggar-Fitri, L., Ulfiati, A., Ungu, B., Zuhaidah-Arthamin, M., & Norahmawati, E. (2019). Accumulation of CD4 and CD8 T Cells in Placenta of Malaria Infected Mice Induces the Expression of Hypoxia Inducible Factor-1 α (HIF-1 α) and Low Birth Weight (LBW) of the Fetus. *Iranian Journal of Parasitology*, 14(4), 604. [/pmc/articles/PMC7028234/](https://doi.org/10.30918/IRJMMS.83.20.029)
- Sharma, L., & Shukla, G. (2017). Placental Malaria: A New Insight into the Pathophysiology. *Frontiers in Medicine*, 4(JUL). <https://doi.org/10.3389/FMED.2017.00117>
- Wang, W., Wang, Z., Yang, X., Gao, Y., Zhang, X., Cao, L., Dai, A., Sun, J., Sun, L., Jiang, L., Chen, Z., & Wang, L. (2021). The molecular mechanism of cytoadherence to placental or tumor cells through VAR2CSA from Plasmodium falciparum. *Cell Discovery*, 7(1), 94. <https://doi.org/10.1038/S41421-021-00324-8>
- World Health Organization. (2020). World Malaria Report: 20 years of global progress and challenges. *World Health Organization*, 300. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015791>
- Zheng, F., Chen, J., Zhang, X., Wang, Z., Chen, J., Lin, X., Huang, H., Fu, W., Liang, J., Wu, W., Li, B., Yao, H., Hu, H., & Song, E. (2021). The HIF-1 α antisense long non-coding RNA drives a positive feedback loop of HIF-1 α mediated transactivation and glycolysis. *Nature Communications* 2021 12:1, 12(1), 1–20. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21535-3>