

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kehamilan melibatkan banyak proses yang kompleks dan dipengaruhi oleh banyak faktor dalam perkembangannya. Faktor-faktor tersebut dapat mempengaruhi secara positif maupun negatif terhadap pertumbuhan dan perkembangan embrio. Faktor dari dalam termasuk genetik, endokrinologis dan proses imunologis dari kandungan tersebut, sedangkan faktor dari luar termasuk infeksi dan lingkungan, misalnya bahan-bahan yang dikonsumsi ibu selama kehamilan. Faktor-faktor yang merugikan dapat berujung pada abortus. Kematian janin pada trimester awal merupakan komplikasi tersering pada kehamilan, angka kejadiannya mencapai 75%. Lima belas hingga dua puluh persen merupakan *abortus spontaneous* atau kehamilan ektopik, 5% mengalami 2 keguguran berturut-turut dan 1% mengalami keguguran berurutan lebih dari dua kali (Petrozza, 2012).

Trimester awal merupakan fase saat organogenesis dan morfogenesis terjadi. Organ yang mulai terbentuk pertama kali adalah jantung dan pembuluh darah. Vaskulogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah secara *de novo*, pada embrio terjadi segera setelah gastrulasi (Carmeliet dan Semenza, 2005), oleh karena itu, pembentukan dan perkembangan pembuluh darah sangat penting pada masa embrional. Perkembangan pembuluh darah dari yang sudah ada disebut juga dengan angiogenesis, pada awal kehidupan ditandai dengan terbentuknya *blood islands*. Pada awalnya, angioblasts membentuk sekumpulan kecil sel yang disebut *blood islands*, diantara mesoderm embrionik dan ekstraembrionik, lalu *blood islands* ini semakin luas dan menyatu dengan *blood islands* lainnya, sehingga membentuk

serabut vaskular primordial. Terdapat dua jenis populasi diantara *blood islands* ini, yaitu sel peripheral dan sel inti. Sel perifer berkembang menjadi endotel, dan sel inti menjadi sel-sel darah (*haemositoblast*) (Sadler, 2000).

Faktor pertumbuhan yang berperan penting dalam rentetan kejadian ini adalah VEGF (*Vascular endotelial Growth Factor*). VEGF berperan dari awal vaskulogenesis, yaitu diferensiasi dan proliferasi sel endotel, pembentukan tabung pembuluh darah, percabangan dan remodeling pembuluh darah, rekrutmen perisit, dan angiogenesis (Carmeliet dan Semenza, 2005). Proses angiogenesis ini nantinya akan membentuk jantung dan pembuluh darah janin.

Gangguan proses vaskulogenesis dan angiogenesis pada janin dipengaruhi juga oleh faktor ibu. Jika proses vaskuloangiogenesis terganggu, tentunya pembentukan jantung janin juga akan terganggu, dan mengakibatkan beberapa patologi yang dapat terjadi sebelum bayi dilahirkan, termasuk keguguran. Konsumsi bahan-bahan yang bersifat antiangiogenik oleh ibu hamil tentunya dapat mengakibatkan gangguan perkembangan janin, terutama pada pembentukan jantung dan pembuluh darah (Barcz et al., 2007). Tidak menutup kemungkinan, beberapa bahan yang bersifat antiangiogenik tersebut dapat berasal dari suplemen-suplemen maupun bahan yang sering dikonsumsi ibu hamil. Sehingga, bahan-bahan yang sepertinya memiliki efek baik bagi ibu dan janin, perlu ditinjau ulang apakah dapat menimbulkan efek antiangiogenik pada janin.

Salah satu senyawa yang memiliki efek antiangiogenik adalah Genistein. Genistein banyak terdapat pada tanaman kedelai, yaitu 1 gram biji kedelai, mengandung 200-981 μ g Genistein (Fukutake et al., 1996). Genistein bekerja sebagai inhibitor dari tirosin kinase, yang kemudian akan menghambat VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*), yang merupakan faktor pertumbuhan sel-sel

pembuluh darah, berikatan pada reseptornya. Transfer Genistein pada plasenta mencapai 22% (Balakrishnan, 2010), sehingga efek pemberian Genistein terhadap kehamilan perlu mendapatkan perhatian, mengingat sumber alamiah Genistein, yaitu tanaman kedelai, sering dikonsumsi masyarakat Indonesia dalam berbagai macam produk. Misalnya saja: tahu, tempe, susu kedelai, kecap, dan sebagainya. Tidak hanya di Indonesia, di Jepang, rata-rata konsumsi kedelai mencapai 4.1mg per orang, dan lebih banyak lagi pada orang Amerika dan Eropa Barat (Fukutake, 1996). Di Indonesia belum ada penelitian mengenai bahaya Genistein pada embrio, padahal orang Indonesia juga banyak mengkonsumsi kedelai dalam masa kehamilan.

Model penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah embrio ayam yang diinkubasikan 48 jam, karena embrio ayam merupakan model yang baik untuk melihat perkembangan sistem vaskuler (Sheng, 2010), harganya relatif murah, dan umur 48 jam karena sesuai tahap Hamburger Hamilton setara dengan usia 24 hari pada manusia, dimana sudah terbentuk jantung dan sistem pembuluh darah. Penelitian ini juga dapat dipakai sebagai penelitian pendahuluan rentang dosis yang aman pada embrio, dan dosis aman untuk ibu hamil dalam mengkonsumsi kedelai beserta produk-produknya.

Terdapat kemungkinan adanya bahaya antiangiogenik yang bisa ditimbulkan Genistein pada embrio pada awal kehamilan, sehingga perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian Genistein terhadap vaskulogenesis dan angiogenesis dengan model coba embrio ayam umur 48 jam.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah pengaruh pemberian senyawa Genistein terhadap vaskulogenesis dan angiogenesis embrio ayam umur 48 jam?

1.3 Tujuan

Umum :

Mengetahui pengaruh pemberian senyawa Genistein terhadap vaskulogenesis dan angiogenesis embrio ayam umur 48 jam.

Khusus :

1. Mengetahui pengaruh pemberian Genistein terhadap *survival rate* embrio ayam umur 48 jam.
2. Mengetahui pengaruh pemberian Genistein terhadap jumlah somit embrio ayam umur 48 jam.
3. Mengetahui pengaruh pemberian Genistein terhadap tahapan pembentukan pembuluh darah embrio ayam umur 48 jam.
4. Mengetahui pengaruh pemberian Genistein terhadap ekspresi VEGFR-2 embrio ayam umur 48 jam.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat akademik

Menjadi landasan untuk penelitian selanjutnya mengenai keamanan pemberian Genistein pada ibu hamil trimester pertama terhadap perkembangan kardiovaskuler embrio.

1.4.2 Manfaat Praktis

Jika Genistein terbukti berpengaruh menghambat vaskulogenesis dan angiogenesis, dosis pemberian bahan-bahan dari kedelai perlu diperhatikan untuk disesuaikan, terutama pada masa kehamilan trimester pertama.