

BAB I PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Kelainan kongenital atau cacat lahir telah menjadi masalah kesehatan global. Menurut data WHO, kelainan kongenital merupakan penyebab kematian 2,7 juta neonatus di 193 negara (WHO, 2014). Di Amerika Serikat, diperkirakan sekitar 120.000 bayi terlahir dengan kelainan kongenital setiap tahun (CDC, 2014).

Kelainan kongenital dapat disebabkan oleh faktor genetik maupun non genetik yaitu faktor pasca-konsepsi, termasuk paparan ibu terhadap agen lingkungan (teratogen) seperti alkohol, rubella, sifilis, obat-obatan dan lain sebagainya yang dapat membahayakan janin yang sedang berkembang. Kelainan kongenital akibat faktor teratogen diperkirakan mencapai 5-10 % dari total kejadian. (Nelson and Holmes, 1989; Turnpenny and Ellard, 2005).

Defek tabung saraf atau yang dikenal dengan *NTD (Neural Tube Defect)* merupakan kelainan kongenital yang cukup banyak ditemui dan menempati urutan kedua setelah kelainan jantung bawaan. Di China, prevalensi *neural tube defect* adalah 6 kejadian per 1000 kelahiran. Bentuk *NTD* yang paling sering ditemukan adalah *anencephaly* dan *spina bifida*, diperkirakan mencapai 300.000 kejadian di dunia tiap tahunnya. Di Amerika Serikat, prevalensi kejadian *anencephaly* adalah 1 per 4859 kelahiran dan *spina bifida* adalah 1 per 2858 kelahiran (CDC, 2013).

Sebagian besar kelainan kongenital terjadi pada trimester pertama kehamilan (CDC, 2014). Awal minggu ketiga perkembangan, saat gastrulasi

dimulai adalah stadium yang sangat sensitif terhadap gangguan teratogen. Gastrulasi adalah proses yang membentuk ketiga lapisan *germinativum* (ektoderm, mesoderm dan endoderm). Kemunculan sistem saraf dimulai setelah gastrulasi dalam bentuk piringan seperti sandal yang berasal dari ektoderm yang menebal yang disebut sebagai *neural plate*. *Neural plate* akan membentuk lipatan-lipatan (*neural fold*) yang nantinya akan membentuk *neural tube* (Sadler, 2006). *Neural tube defect*, baik *spina bifida* maupun *anencephaly* terjadi karena kegagalan menutupnya *neuropore* (lubang pada ujung *neural tube*) yang normalnya terjadi antara hari ke-21 sampai hari ke-28, pada saat ini seorang ibu belum menyadari bahwa dirinya hamil (Christianson *et al.*, 2006).

Dewasa ini, penggunaan suplemen cukup populer di masyarakat. Genistein adalah salah satu contoh suplemen yang cukup banyak dikonsumsi karena khasiatnya sebagai antioksidan dan antikanker (Polkowski and Mazurek, 2000). Senyawa ini merupakan *isoflavone* yang banyak ditemukan pada kedelai (Banerjee *et al.*, 2008). Pada $\frac{1}{2}$ cup kacang kedelai yang direbus, dapat ditemukan 24 mg genistein, pada 1 cup susu kedelai, dapat ditemukan 17 mg genistein (Barlow *et al.*, 2007).

Pengaruh genistein terhadap perkembangan janin jika dikonsumsi oleh ibu hamil belum banyak diketahui. Menurut studi sebelumnya, genistein diketahui dapat melewati plasenta. (Balakrishnan *et al.*, 2010). Hal ini membawa pada suatu pemikiran, jika genistein dapat melewati plasenta, genistein mungkin bisa mempengaruhi perkembangan janin.

Pengaruh genistein pernah diteliti pada embrio zebrafish. Dalam penelitian tersebut dijelaskan bahwa pemberian 17.5 μM genistein mengakibatkan mortalitas pada embrio zebrafish (mortalitasnya mencapai 90%). Pada konsentrasi dibawah 10 μM , genistein tidak mengakibatkan kematian pada zebrafish embrio namun menyebabkan apoptosis. Apoptosis ditemukan terutama

pada hindbrain dan anterior spinal cord. Yang menarik adalah, apoptosis tidak ditemukan di luar *CNS (Central Nervous System)* (Sassi-Messai *et al.*, 2009). Hal ini membawa pada suatu pemikiran bahwa paparan genistein berpengaruh terhadap perkembangan sistem saraf pusat pada embrio.

Genistein diketahui menghambat *Wnt5a* dan meningkatkan *sfrp2* (*Wnt* antagonis) dengan menekan *signaling Wnt* baik secara langsung maupun tak langsung (Roy *et al.*, 2013). Genistein juga menghambat *Wnt signaling* pada *renal cancer* (Hirata *et al.*, 2013). Genistein diketahui menghambat ekspresi *FGF* pada *scleraxis* (Kawa-uchi *et al.*, 1998). *FGF* dan *Wnts* diperlukan dalam proses induksi *neural* (Corral and Storey, 2001). Jika induksi *neural* terganggu, pembentukan *neural plate* menjadi *neural tube* kemungkinan dapat terganggu.

Penelitian ini bertujuan mengetahui pengaruh paparan berbagai dosis genistein terhadap perkembangan embrio. Embrio yang digunakan dalam penelitian ini adalah embrio ayam. Dalam 50 tahun terakhir, embrio ayam telah menjadi suatu model penting untuk mempelajari perkembangan biologi pada *vertebrae* (Stern, 2004). Perkembangan awal embrio ayam memiliki kemiripan dengan embrio manusia sehingga hasilnya bisa lebih relevan dibanding menggunakan model *vertebrae* yang lebih rendah (ikan) (Colas and Schoenwolf, 2001).

1.2. Rumusan Masalah

Apakah genistein dapat mempengaruhi proses perkembangan sistem saraf pusat pada model coba embrio ayam?

1.3. Tujuan Penelitian

Umum :

Mengetahui pengaruh paparan genistein terhadap proses neurulasi pada embrio ayam.

Khusus:

1. Mengetahui pengaruh paparan genistein terhadap *neural tube* pada embrio ayam umur 48 jam.
2. Mengetahui pengaruh paparan genistein terhadap *neuropore anterior* pada embrio ayam umur 48 jam.
3. Mengetahui pengaruh paparan genistein terhadap *neuropore posterior* pada embrio ayam umur 48 jam.
4. Mengetahui pengaruh paparan genistein terhadap perkembangan somit pada embrio ayam umur 48 jam.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademik

1. Menjadi landasan penelitian selanjutnya untuk mempelajari pengaruh keamanan genistein terhadap proses neurulasi pada embrio.
2. Menjadi dasar dilakukan uji keamanan konsumsi bahan-bahan yang mengandung genistein pada ibu hamil di trimester pertama kehamilan.

1.4.2. Manfaat Praktis

Apabila genistein terbukti berpengaruh pada proses neurulasi dan dapat mengganggu proses neurogenesis maka konsumsi bahan olahan kedelai yang mengandung genistein atau suplemen genistein dengan dosis tertentu pada masa kehamilan trimester pertama sebaiknya dikurangi.