

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Keguguran adalah hilangnya janin secara spontan sebelum minggu ke-20 kehamilan (keguguran setelah minggu ke-20 disebut kelahiran prematur) (Storck, 2012). Kematian-kematian janin *intrauterine* pada setiap usia kehamilan merupakan masalah kesehatan masyarakat yang utama tetapi sering diabaikan (MacDorman, 2012). Pada tahun 2008 di US, diperkirakan 6.578.000 kehamilan menghasilkan 4.248.000 kelahiran hidup, 1.212.000 aborsi diinduksi, dan 1.118.000 kematian janin (Ventura, 2012). Keguguran maupun kematian janin, memiliki awal masalah dari kehamilan.

Kehamilan menciptakan situasi yang unik dimana vaskulogenesis dan angiogenesis yang luas diperlukan untuk perkembangan janin dan plasenta yang sukses (Espinoza *et al*, 2007). Faktor pertumbuhan endotel vaskular (VEGFs) adalah regulator penting dari perkembangan vaskular selama embriogenesis (vaskulogenesis) serta formasi pembuluh darah (angiogenesis) pada orang dewasa (Olsson, 2006). Sedangkan, VEGFR-2 adalah mediator utama dari efek mitogenik, angiogenik, dan penambah permeabilitas yang dimiliki VEGF (Ferrara, 2003). Perubahan dalam jalur ini telah dijelaskan dalam kasus-kasus janin dengan pertumbuhan yang terbatas (Gourvas *et al*, 2012). Wanita dengan kematian janin pada saat diagnosis memiliki konsentrasi plasma dari faktor anti-angiogenik yang tinggi (Romero, 2010). Asupan obat-obatan yang berbeda, dengan aktivitas antiangiogenik oleh wanita hamil dapat menyebabkan gangguan perkembangan yang parah, seperti yang dijelaskan dalam kasus thalidomide (Barcz *et al*, 2007).

Saat ini, terdapat tumbuh-tumbuhan yang secara tradisional digunakan untuk pengobatan anti-kanker dan yang bersifat anti-angiogenik melalui beberapa proses (Sagar, 2006). Salah satunya adalah quercetin di dalam buah apel (*Pyrus malus*). Apel adalah buah yang populer dan banyak dikonsumsi masyarakat. Apel juga adalah sumber yang signifikan dari quercetin. *US Department of Agriculture* menemukan bahwa apel utuh dan segar mengandung sekitar 4,4 miligram quercetin untuk setiap 100 gram apel. Untuk apel berukuran sedang biasanya sekitar 150 gram, tiap apel dapat berisi sampai sekitar 10 miligram quercetin (Stone, 2011).

Quercetin termasuk anggota keluarga dari senyawa tanaman alami yang larut dalam air, yang dikenal sebagai polifenol, flavonoid, flavonol dan bioflavonoid, dan tampaknya memiliki sifat anti-inflamasi dan antioksidan (Webb, 2008). Salah satu karakteristik dari bioavailabilitas quercetin adalah bahwa eliminasi metabolit quercetin cukup lambat, dengan paruh waktu yang dilaporkan berkisar 11-28 jam. Hal ini dapat mendukung akumulasi dalam plasma dengan asupan berulang (Manach, 2005). Selain itu, quercetin melintasi plasenta dan terakumulasi pada janin (Vanhees, 2011).

Kebutuhan nutrisi meningkat selama periode pertumbuhan dan perkembangan, seperti kehamilan dan menyusui (Picciano, 2009). Suplemen maupun makanan sehat pun dipilih para ibu dengan tujuan untuk memenuhi kebutuhan nutrisi selama kehamilan. Salah satu suplemen atau makanan sehat yang dipilih, mungkin adalah quercetin dan atau apel. Dengan konsumsi suplemen quercetin yang teratur, atau konsumsi buah apel utuh yang teratur pada ibu hamil, dapat terjadi konsentrasi plasma quercetin yang tinggi dalam tubuh, dan dapat terjadi efek quercetin yang tidak diinginkan.

Efek-efek quercetin yang tidak diinginkan dapat terjadi berdasarkan beberapa penelitian yang telah dilakukan berikut ini. Assay pada cincin aorta tikus menunjukkan bahwa quercetin pada konsentrasi non-toksik secara signifikan menghambat *microvessel sprouting* dan menunjukkan penghambatan yang signifikan dalam proliferasi, migrasi, invasi dan pembentukan tabung sel-sel endotel. Dalam penelitian lain, analisis *Western blot* menunjukkan bahwa quercetin menekan fosforilasi yang diinduksi VEGF pada reseptor VEGF 2 dan protein kinase AKT, mTOR, dan protein ribosom S6 kinase di HUVECs (Pratheeshkumar *et al*, 2012). Quercetin juga terletak di peringkat ke-5 dari flavonoid yang berpotensi menghambat sekresi protein VEGF (Luo, 2008). Quercetin menghambat proliferasi sel endotel menurut dosis tertentu. Ditunjukkan penghambatan 10,1%, 42,6% dan 65,2% dengan pemberian 10, 50 dan 100 μ M quercetin (Chen, 2008).

Beberapa suplemen makanan (seperti banyak vitamin) telah terbukti aman untuk ibu hamil. Akan tetapi, tidak ada informasi yang cukup untuk mengetahui apakah suplemen quercetin aman bagi wanita hamil atau anaknya yang sedang berkembang (Monson & Schoenstadt, 2013). Oleh karena itu, dikarenakan pentingnya masa kehamilan bagi seorang ibu dan pentingnya vaskulogenesis dan angiogenesis yang baik bagi perkembangan janin, maka penelitian ini dilaksanakan untuk mengetahui pengaruh pemberian quercetin pada embrio. Di antara berbagai sistem hewan model yang dirancang untuk mempelajari mekanisme yang mendasari angiogenesis, model embrio ayam adalah alat yang berguna dalam menganalisis potensi angiogenik (Deryugina, 2008).

1.2 Masalah Penelitian

Apakah pemberian quercetin dapat menghambat vaskulogenesis dan angiogenesis embrio ayam umur 48 jam?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh quercetin terhadap vaskulogenesis dan angiogenesis pada embrio ayam.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui pengaruh quercetin terhadap *survival rate*, jumlah somit (merekpresentasikan morfologi), dan ekspresi VEGFR-2 pada embrio ayam umur 48 jam.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

1. Peneliti mendapatkan pengalaman dan pembelajaran penelitian yang bermanfaat untuk menambah pengetahuan dan *skill* laboratoris.
2. Menjadi dasar penelitian lanjutan untuk mengetahui lebih jauh pengaruh pemberian quercetin pada embrio ayam

1.4.2 Manfaat Praktis

Memberikan informasi mengenai quercetin yang memiliki pengaruh terhadap vaskulogenesis dan angiogenesis pada embrio