

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Stres adalah peningkatan sekresi hormon dari aksis hipotalamus pituitari adrenal (HPA). Organ yang menjadi target utama dari stres adalah otak, karena otak menentukan respon terhadap suatu ancaman serta mengatur respon perilaku terhadap *stressor*. Stres ditransmisikan oleh otak menjadi sinyal yang berkomunikasi dengan tubuh sehingga memunculkan respon fisiologis. Beberapa respons ini akan kembali kehomeostasis, namun akan berdampak buruk apabila stres berulang atau dalam jangka waktu yang panjang. Setelah mengalami stres akut, hormon pada aksis HPA dengan cepat kembali ke tingkat pra stres, tetapi stres kronis memicu respons berkelanjutan yang memiliki dampak buruk termasuk gangguan mental maupun fisik (Popoli *et al.* 2013, Parker and Douglas, 2009).

Depresi dan kecemasan bisa terjadi pada kehamilan, dengan perkiraan prevalensi 12% untuk depresi dan 15,2% untuk kecemasan. Selain itu, stres ringan hingga sedang dilaporkan oleh sepertiga hingga lebih dari setengah responden populasi wanita hamil yang sehat di seluruh dunia. Peningkatan stres atau kecemasan saat kehamilan berhubungan dengan peningkatan kortisol pada ibu hamil yang dapat melintasi penghalang plasenta yaitu 11 *beta hydroxysteroid dehydrogenase tipe 2* (11 β -HSD2) yang berperan dalam memetabolisme kortisol ibu. Penelitian pada hewan coba menunjukkan bahwa *prenatal stress* mengakibatkan peningkatan *glucocorticoid* (kortisol) yang dapat merusak otak. (Bleker *et al.*, 2019; Bergman *et al.*, 2010; Mulligan *et al.*, 2012).

Konsentrasi tinggi *glucocorticoid* yang dikombinasikan dengan *glucocorticoid receptor* akan menghambat sinyal *neurotrophic factor* (NTF) yang ekspresikan oleh banyak jaringan di otak terutama pada *cerebrum* dan *cerebellum*. NTF diketahui meningkatkan kelangsungan hidup sel dengan mengaktifkan pensinyalan Akt / protein kinase B. Akt adalah mediator kelangsungan hidup sel yang diinduksi faktor pertumbuhan dan telah terbukti menekan kematian sel atau apoptosis dari sejumlah tipe sel. Akt telah terbukti memainkan peran penting dalam perkembangan embrionik, diferensiasi adiposit, dan homeostasis glukosa. Defisiensi Akt3 menunjukkan penurunan sekitar 20% dalam ukuran dan berat otak pada tikus dewasa karena penurunan ukuran dan jumlah sel. Disfungsi kaskade PI3K-Akt-mTOR telah diakui sebagai penyebab penyakit *neurodevelopmental* dan *neuropsychiatric*, seperti autisme, epilepsi, cedera otak, dan malformasi otak yang berkembang (da Silva *et al.*, 2016; He *et al.*, 2019; Fayard *et al.*, 2010; Xiaocen *et al.*, 2014; Chen *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2017).

Stres selama kehamilan berkontribusi pada perubahan volume otak, utamanya pada *cerebrum* dan *cerebellum* pada materi abu-abu dan materi putih yang disebabkan oleh hilangnya sel dari lapisan neuropil, akson, dendrit, sinapsis, dan mielinisasi. Defisit total volume otak dan integritas materi putih berperan dalam penurunan IQ dan gangguan kognitif. Stres selama kehamilan juga mempengaruhi ukuran jaringan otak struktural yang berkorelasi dengan gangguan perkembangan seperti autisme, skizofrenia, *attention-deficit/hyperactivity disorder* (ADHD), gangguan mood dan kecemasan (Miller *et al.*, 2016; Buss *et al.*, 2012).

Salah satu dampak serius dari stres selama kehamilan adalah bayi lahir dengan gangguan *neurodevelopmental* berupa *Autism Spectrum Disorder* (ASD). Angka kejadian ASD cenderung semakin meningkat secara global, termasuk di Indonesia. Diperkirakan satu dari 160 anak di seluruh dunia mengidap ASD. *Data Center for Disease Control and Prevention* (CDC) pada tahun 2018, menyebutkan bahwa prevalensi kejadian penderita autisme meningkat dari 1 per 150 populasi pada tahun 2000 menjadi sebesar 1 per 59 pada tahun 2014. Merujuk pada data prevalensi tersebut, Indonesia yang memiliki jumlah penduduk sebesar 237,5 juta dengan laju pertumbuhan penduduk 1,14% diperkirakan memiliki angka penderita ASD sebanyak 4 juta orang (WHO, 2019; Sitaresmi, 2019).

Sejumlah bukti menunjukkan bahwa stres selama kehamilan dikaitkan dengan panjang dan lingkar kepala yang menurun. Salah satu contoh yang dapat diambil adalah dengan adanya tragedi *World Trade Center* (WTC) dikaitkan dengan kejadian berat badan lahir yang secara signifikan rendah pada bayi yang cukup bulan. Sedangkan pada wanita yang selama kehamilannya terpapar badai Katrina melahirkan bayi dengan berat badan rendah sejumlah hampir tiga kali lipat lebih tinggi dari pada mereka yang tidak terpapar badai Katrina (Maric *et al.*, 2009).

Pada penelitian sebelumnya telah dilakukan pada hewan model (tikus) berupa pemberian perlakuan yang dapat menyebabkan stres. Penelitian yang dilakukan oleh Jafari (2016), menyatakan bahwa paparan suara bising 90 dB selama kehamilan menyebabkan disregulasi aksis HPA dan dapat menyebabkan berbagai jenis gangguan mood, seperti depresi dan kecemasan karena meningkatnya kadar hormon stres seperti kortikosteron dan norepinefrin.

Penelitian serupa juga dilakukan oleh Pawluski (2015), yang memberikan paparan berenang secara paksa selama 5 menit pada hewan coba (tikus). Pemberian perlakuan paparan berenang secara paksa telah terbukti dalam menimbulkan efek stres pada tikus selama periode kehamilan. Kelebihan dari kedua penelitian adalah proses penelitian yang sistematis. Keterbatasan dari kedua penelitian adalah stres yang seharusnya mengurangi berat badan pada hewan perlakuan menunjukkan hasil yang tidak signifikan. Dari kedua penelitian yang dilakukan oleh Jafari (2016) dan Pawluski (2015) telah diketahui bahwa pemberian paparan suara bising yang dianggap sebagai stres psikis dan paparan berenang paksa yang dianggap sebagai stres fisik terbukti mampu menimbulkan respon stres selama periode kehamilan (Jafari *et al.*, 2016; Pawluski *et al.*, 2015).

Pada penelitian kali ini, penelitian akan dilakukan berdasarkan penelitian sebelumnya. Namun penelitian kali ini berbeda, karena berfokus pada biomolekuler ekspresi Akt yang dihubungkan dengan berat otak mencit baru lahir akibat dari stres selama kebuntingan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan ekspresi Akt dan berat otak pada *cerebrum* dan *cerebellum* *Mus musculus* baru lahir antara yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, perpaduan stres psikis dan stres fisik, dan dengan yang tidak mendapat paparan stres selama kebuntingan.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka masalah yang dibahas dalam penelitian ini adalah :

1. Apakah ekspresi Akt pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir yang mendapat paparan stres fisik lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak mendapat paparan stres selama kebuntingan?
2. Apakah berat otak pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir yang mendapat paparan stres fisik lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak mendapat paparan stres selama kebuntingan?
3. Apakah ekspresi Akt pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir yang mendapat paparan stres psikis lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak mendapat paparan stres selama kebuntingan?
4. Apakah berat otak pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir yang mendapat paparan stres psikis lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak mendapat paparan stres selama kebuntingan?
5. Apakah ekspresi Akt pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir yang mendapat perpaduan paparan stres psikis dan stres fisik lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak mendapat paparan stres selama kebuntingan?
6. Apakah berat otak pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir yang mendapat perpaduan paparan stres psikis dan stres fisik lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak mendapat paparan stres selama kebuntingan?

7. Apakah terdapat perbedaan ekspresi Akt pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir antara yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, dengan perpaduan paparan stres psikis dan stres fisik selama kebuntingan?
8. Apakah terdapat perbedaan berat otak pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir antara yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, dengan perpaduan paparan stres psikis dan stres fisik selama kebuntingan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis perbedaan ekspresi Akt, berat otak pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir antara yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, perpaduan stres psikis dan stres fisik, dan dengan yang tidak mendapat paparan stres selama kebuntingan.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan bahwa ekspresi Akt pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir yang mendapat paparan stres fisik lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak mendapat paparan stres selama kebuntingan.
2. Membuktikan bahwa berat otak pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir yang mendapat paparan stres fisik lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak mendapat paparan stres selama kebuntingan.
3. Membuktikan bahwa ekspresi Akt pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir yang mendapat paparan stres psikis lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak mendapat paparan stres selama kebuntingan.

4. Membuktikan bahwa berat otak pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir yang mendapat paparan stres psikis lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak mendapat paparan stres selama kebuntingan.
5. Membuktikan bahwa ekspresi Akt pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir yang mendapat perpaduan paparan stres psikis dan stres fisik lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak mendapat paparan stres selama kebuntingan.
6. Membuktikan bahwa berat otak pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir yang mendapat perpaduan paparan stres psikis dan stres fisik lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak mendapat paparan stres selama kebuntingan.
7. Membuktikan bahwa terdapat perbedaan ekspresi Akt pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir antara yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, dengan perpaduan paparan stres psikis dan stres fisik selama kebuntingan.
8. Membuktikan bahwa terdapat perbedaan berat otak pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir antara yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, dengan perpaduan paparan stres psikis dan stres fisik selama kebuntingan.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Memberikan sumbangan pengetahuan ilmiah untuk mengetahui perbedaan ekspresi Akt dan berat otak pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir antara yang mendapat paparan stres fisik, stres psikis, perpaduan stres psikis dan stres fisik, dan dengan yang tidak mendapat paparan stres selama kebuntingan
2. Hasil penelitian ini diharapkan memberikan sumbangan ilmu mengenai dampak stres selama kebuntingan terhadap ekspresi Akt dan berat otak pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar pengetahuan mengenai dampak terjadinya stres selama kebuntingan terhadap ekspresi Akt dan berat otak pada *cerebrum* dan *cerebellum Mus musculus* baru lahir.