

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kehamilan merupakan masa pertumbuhan dan perkembangan janin intrauterin yang dimulai saat konsepsi hingga dimulainya persalinan. Selama kehamilan, ibu mengalami perubahan anatomi dan fisiologis tubuh yang signifikan sebagai bentuk adaptasi (Pillay *et al.*, 2016). Perubahan tersebut menyebabkan seorang ibu hamil rentan mengalami stres selama kehamilan. Stres mengacu pada situasi mengancam yang menyebabkan penyesuaian perilaku atau fisiologis yang bertujuan untuk mempertahankan homeostasis (Jauregui *et al.*, 2010).

Sejumlah faktor risiko biopsikososial berkontribusi terhadap stres yang dirasakan selama kehamilan. Faktor penting di antaranya adalah riwayat depresi masa lalu, kekerasan, peristiwa kehidupan yang penuh tekanan dan konflik antarpribadi. Di seluruh dunia, stres adalah masalah kesehatan mental yang banyak terjadi di kalangan wanita selama masa kehamilan. Studi melaporkan bahwa prevalensi stres selama kehamilan di dunia berkisar antara 5,5 hingga 78%, sedangkan di negara berkembang berkisar antara 6% sampai 52,9%. (Engidaw *et al.*, 2019; Pantha *et al.*, 2014). Stres pada masa kehamilan tidak hanya memiliki dampak negatif pada kelangsungan kehamilan, namun juga dapat mempengaruhi perkembangan janin dan kesejahteraan ibu. Stres prenatal mempengaruhi janin mengakibatkan berat badan lahir rendah, prematuritas dan gangguan perkembangan otak (Graicnic *et al.*, 2014; Woods *et al.*, 2010).

Respon stres terdiri dari perubahan perilaku, fungsi otonom dan sekresi berbagai hormon. Sumbu hipotalamus-hipofisis-adrenal (HPA) memainkan peran penting dalam merespon stres. Ketika stresor dirasakan, hipotalamus melepaskan *corticotrophin-releasing hormone* (CRH) yang bekerja pada hipofisis anterior untuk mendorong sekresi hormon adrenokortikotropik (ACTH). Hormon ini kemudian merangsang korteks adrenal untuk melepaskan glukokortikoid (GC) ke dalam aliran darah. Jumlah paparan janin terhadap glukokortikoid ibu bergantung pada ekspresi enzim 11β -HSD2 di plasenta.(Y,Jang *et al.*, 2017).

Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa glukokortikoid yang tinggi dapat menyebabkan penurunan fungsi enzim 11β -HSD2 yang mempengaruhi perkembangan sistem saraf pusat janin (SSP), khususnya pada reseptor glukokortikoid otak janin (Graicnic *et al.*, 2014). *Cerebellum* memiliki banyak reseptor glukokortikoid terutama pada lamina granular eksterna (Biran *et al.*, 2012). *Cerebellum* terlibat dalam fungsi kognitif, terutama memori verbal. Penelitian Buncker (2013) menunjukkan bahwa *cerebrum* dan *cerebellum* saling berhubungan melalui polisinaptik, membentuk suatu sistem yang terkait dengan fungsi kognitif dan gangguan neuropsikiatri. Glukokortikoid yang tinggi akan menurunkan ekspresi BDNF dan merangsang pengeluaran protein pro apoptosis yang akan mengaktivasi caspase-3 (Shalini *et al.*, 2015).

Caspase-3 merupakan enzim proteolitik yang berfungsi sebagai caspase eksekutor dalam proses apoptosis sel. Caspase-3 menyebabkan pembelahan protein kinase, protein sitoskeletal, protein perbaikan DNA, subunit penghambat endonuklease dan akhirnya menyebabkan kerusakan fungsi seluler. Peningkatan aktifitas apoptosis sel otak akan menurunkan jumlah sel penyusun sistem saraf

pusat dalam otak janin. Dimana terdapat dua jenis sel utama penyusun sistem saraf pusat yaitu sel neuron dan sel glia (Kalimuthu *et al.*, 2013).

Pandangan tradisional menganggap neuron sebagai unit fungsional otak dengan sel glia hanya memainkan peran pendukung, namun saat ini terdapat banyak bukti yang menunjukkan bahwa sel glia selain perannya yang secara historis ditugaskan dalam mendukung neuron, juga secara aktif berkontribusi pada banyak hal termasuk perkembangan otak, homeostasis otak, kognisi, regenerasi saraf, transmisi sinaptik, respon imun, dan kontrol sistem endokrin. Sel glia terus berkembang hingga masa pasca kelahiran sehingga jumlah selnya yang paling banyak di otak manusia. Jumlah sel glia yang lebih tinggi dan rasio glia-neuron lebih banyak dikaitkan dengan perkembangan fungsi otak yang lebih tinggi (Hermanto, 2002; Hill, 2007; Jauregui-Huerta *et al*, 2010).

Pada studi hewan coba, perbedaan jenis paparan stres akan menghasilkan respon yang berbeda. Penelitian yang dilakukan oleh Y.Jang *et al* (2017) menunjukkan adanya peningkatan kortikosteron pada tikus bunting yang direnangkan secara paksa. Peningkatan kadar kortikosteron juga terjadi pada penelitian Jafari (2017) yang dilakukan pada tikus bunting yang dipapar dengan suara bising 90 dB dengan frekuensi 3000 Hz. Selain itu pada penelitian tersebut dikatakan bahwa paparan bising keras selama kehamilan mempengaruhi sumbu HPA Axis serta kinerja kognitif dan motor lebih kuat daripada stresor fisik.

Stres dapat bersifat fisik, psikis atau kombinasi keduanya. Sangat sulit untuk mengukur hasil stres di antara manusia, karena pengalaman stres, persepsi dan hasilnya dapat bervariasi dari individu ke individu. Oleh karena itu, model hewan percobaan digunakan karena pengalaman stres individual dapat diukur serta

durasi, tingkat keparahan dan kesamaan antar kelompok dapat dikontrol. Secara ilmiah, berbagai model stres hewan dengan pengalaman stres fisik dan psikologis dengan durasi paparan akut dan kronis berhasil dikembangkan. Menurut D'souza (2018), stresor bising termasuk dalam model stres psikologis dan stresor renang paksa merupakan model stres fisik.

Penelitian ini merupakan kelanjutan dari serangkaian studi tentang pengaruh stres selama kehamilan terhadap pertumbuhan dan perkembangan otak janin. Penelitian ini menggabungkan paparan stres fisik berupa renang paksa dengan paparan stres psikologis (psikis) berupa pemberian suara gaduh yang dilakukan pada hewan coba dengan tujuan untuk mengidentifikasi perbedaan ekspresi caspase-3 dan jumlah sel glia *cerebrum* dan *cerebellum* mencit (*Mus musculus*) baru lahir.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas maka dapat disusun rumusan masalah sebagai berikut :

1. Apakah ekspresi caspase-3 *cerebrum* dan *cerebellum* mencit (*Mus musculus*) baru lahir dari induk yang diberi paparan stres fisik lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak diberi paparan selama kebuntingan ?
2. Apakah jumlah sel glia *cerebrum* dan *cerebellum* mencit (*Mus musculus*) baru lahir dari induk yang diberi paparan stres fisik lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak diberi paparan selama kebuntingan ?
3. Apakah ekspresi caspase-3 *cerebrum* dan *cerebellum* mencit (*Mus musculus*) baru lahir dari induk yang diberi paparan stres psikis lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak diberi paparan selama kebuntingan ?

4. Apakah jumlah sel glia *cerebrum* dan *cerebellum* mencit (*Mus musculus*) baru lahir dari induk yang diberi paparan stres psikis lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak diberi paparan selama kebuntingan ?
5. Apakah ekspresi caspase-3 *cerebrum* dan *cerebellum* mencit (*Mus musculus*) baru lahir dari induk yang diberi perpaduan paparan stres fisik dan psikis lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak diberi paparan selama kebuntingan ?
6. Apakah jumlah sel glia *cerebrum* dan *cerebellum* mencit (*Mus musculus*) baru lahir dari induk yang diberi perpaduan paparan stres fisik dan psikis lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak diberi paparan selama kebuntingan ?
7. Apakah terdapat perbedaan ekspresi caspase-3 *cerebrum* dan *cerebellum* mencit (*Mus musculus*) baru lahir dari induk yang diberi paparan stres fisik, paparan stres psikis dan perpaduan paparan stres psikis dan fisik ?
8. Apakah terdapat perbedaan jumlah sel glia *cerebrum* dan *cerebellum* mencit (*Mus musculus*) baru lahir dari induk yang diberi paparan stres fisik, paparan stres psikis dan perpaduan paparan stres psikis dan fisik ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis ekspresi caspase-3 dan jumlah sel glia di *cerebrum* dan *cerebellum* mencit (*Mus musculus*) baru lahir antara induk yang dipapar stres fisik, psikis dan perpaduan stres fisik dan psikis selama kebuntingan.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membuktikan bahwa ekspresi caspase-3 *cerebrum* dan *cerebellum* mencit (*Mus musculus*) baru lahir dari induk yang diberi paparan stres fisik lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak diberi paparan selama kebuntingan.
2. Membuktikan bahwa jumlah sel glia *cerebrum* dan *cerebellum* mencit (*Mus musculus*) baru lahir dari induk yang diberi paparan stres fisik lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak diberi paparan selama kebuntingan.
3. Membuktikan bahwa ekspresi caspase-3 *cerebrum* dan *cerebellum* mencit (*Mus musculus*) baru lahir dari induk yang diberi paparan stres psikis lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak diberi paparan selama kebuntingan.
4. Membuktikan bahwa jumlah sel glia *cerebrum* dan *cerebellum* mencit (*Mus musculus*) baru lahir dari induk yang diberi paparan stres psikis lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak diberi paparan selama kebuntingan.
5. Membuktikan bahwa ekspresi caspase-3 *cerebrum* dan *cerebellum* mencit (*Mus musculus*) baru lahir dari induk yang diberi perpaduan paparan stres fisik dan psikis lebih tinggi dibandingkan dengan yang tidak diberi paparan selama kebuntingan.
6. Membuktikan bahwa jumlah sel glia *cerebrum* dan *cerebellum* mencit (*Mus musculus*) baru lahir dari induk yang diberi perpaduan paparan stres fisik dan psikis lebih rendah dibandingkan dengan yang tidak diberi paparan selama kebuntingan.
7. Membuktikan bahwa terdapat perbedaan ekspresi caspase-3 *cerebrum* dan *cerebellum* mencit (*Mus musculus*) baru lahir dari induk yang diberi paparan stres fisik, paparan stres psikis dan perpaduan paparan stres psikis dan fisik.

8. Membuktikan bahwa terdapat perbedaan jumlah sel glia *cerebrum* dan *cerebellum* mencit (*Mus musculus*) baru lahir dari induk yang diberi paparan stres fisik, paparan stres psikis dan perpaduan paparan stres psikis dan fisik.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini memberikan informasi dan referensi bagi peneliti lainnya mengenai pengaruh stres selama kehamilan terhadap ekspresi caspase-3 dan jumlah sel glia pada *cerebrum* dan *cerebellum* anak mencit baru lahir.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Hasil penelitian ini dapat menjadi acuan dalam penelitian selanjutnya tentang stres yang berpengaruh pada ekspresi caspase-3 dan jumlah sel glia pada *cerebrum* dan *cerebellum* mencit baru lahir.
2. Hasil penelitian ini dapat memberikan gambaran tentang pentingnya menghindari stres selama kehamilan karena akan berpengaruh terhadap perkembangan otak anak.