
Hubungan Antara Kadar Protein BCL-2 Dan Caspase 3 Sebagai Faktor Risiko Pada Kejadian Abortus

Herlambang¹, Budi Handono², Leri S Faried³, Ahmad Faried⁴, Hiroyuki Kuwano⁴ and Firman F Wirakusumah²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Jambi University, Indonesia

²Department of Obstetrics and Gynecology, Padjadjaran University, Indonesia

³Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate School of Medicine, Gunma University, Gunma, Japan

⁴Department of General Surgical Science, Graduate School of Medicine, Gunma University, Japan

Email corresponding author: herlambang_fkik@unja.ac.id

ABSTRAK

Untuk mengetahui korelasi antara kadar protein Bcl-2 dan caspase-3 pada kehamilan normal dan abortus, serta kekuatan kadar protein Bcl-2 dengan caspase-3 sebagai alat ukur untuk uji diagnostik. Penelitian analitik dengan menggunakan rancangan *case control* terhadap 38 subjek dengan abortus dan 38 subjek dengan kehamilan normal sebagai kontrol yang memenuhi kriteria inklusi. Untuk melihat keeratan hubungan antara kadar protein Bcl-2 dan caspase-3 dilakukan analisis dengan uji korelasi Pearson, sedangkan untuk uji diagnostik digunakan kurva ROC (*Receiver Operating Characteristics*). Rerata kadar Bcl-2 pada subjek dengan abortus lebih rendah yaitu 7,263 (SB 1,71) ng/mL, sedangkan kehamilan normal 7,490 (SB 3,938) ng/mL ($p=0,050$). Rerata kadar caspase-3 pada subjek abortus lebih tinggi yaitu 112,74 (SB 152,73) mg/mL, sedangkan kehamilan normal 14,94 (SB 23,18) mg/mL ($p<0,001$). Tidak terdapat korelasi bermakna antara kadar protein Bcl-2 dan caspase-3 pada kehamilan normal dan abortus walaupun terlihat kecenderungan semakin meningkat kadar protein Bcl-2 semakin tinggi kadar caspase-3 ($r=0,093$). Bcl-2 mempunyai *cut-off point* $>6,49$ mg/mL (OR=3,58) dan caspase-3 mempunyai *cut-off point* $>11,25$ ng/mL (OR=28,63). Tidak terdapat korelasi bermakna antara kadar protein Bcl-2 dan caspase-3 pada kasus abortus ($r=0,093$). Bcl-2 (*cut-off point* $>6,49$ ng/mL) mempunyai kecenderungan abortus 3,58 kali dan caspase-3 (*cut-off point* $>11,25$ mg/mL) mempunyai kecenderungan abortus 28,63 kali.

Kata Kunci: Abortus Inkomplit, Kehamilan Normal, Apoptosis, Caspase-3, Bcl-2

PENDAHULUAN

Etiologi dan patofisiologi terjadinya abortus masih belum banyak diketahui. Faktor-faktor yang diketahui berperan dalam terjadinya abortus yaitu kelainan kromosom, kelainan imunologi, kelainan hormonal, infeksi maternal. Peningkatan terjadinya abortus juga terjadi pada kelainan uterus, diabetes melitus, hipotiroidisme, kelainan jantung, penyakit paru kronik, peningkatan indeks massa tubuh, wanita yang merokok, minum alkohol, dan lain-lain.

Abortus merupakan bentuk yang paling umum dari kematian embrio yang disebabkan oleh kegagalan kehamilan dini. Mekanisme biomolekular yang mendasari kejadian abortus ini belum sepenuhnya dimengerti. Terdapat bukti yang menunjukkan peningkatan apoptosis pada uteroplasenta dan pada organ reproduksi yang berhubungan dengan abnormalitas pada kehamilan. Lebih jauh, kegagalan kehamilan pada trimester pertama berhubungan erat dengan peningkatan apoptosis di sinsitiotrofoblas dibandingkan dengan kehamilan normal.

Apoptosis merupakan proses yang sangat kompleks, yang dikontrol oleh berbagai gen, diantaranya keluarga Bcl-2 dan *caspase cascade*. Keduanya berperan dalam regulasi

apoptosis baik dalam kondisi normal ataupun abnormal, seperti kegagalan kehamilan. Torchinsky dkk dalam penelitiannya menyebutkan keterlibatan aktivator pro-apoptosis dapat menyebabkan apoptosis berlebihan berlanjut dengan adanya kematian sel ditandai adanya *cysteinyl aspartate-specific proteinase-3 (caspase-3)* yang akhirnya berlanjut dengan abortus.

Penelitian tentang abortus di Bagian Obstetri dan Ginekologi RS Dr Hasan Sadikin masih kurang, diantara yang telah dilakukan adalah Handono dkk yang meneliti pemberian vitamin C pada wanita-wanita hamil untuk mencegah abortus imminen telah memperlihatkan adanya korelasi peningkatan kadar superoxid dismutase (SOD) dengan penurunan RI ASD dan kadar VCAM-1 setelah pemberian vitamin C. Wibowo dkk. yang menyatakan terdapat hubungan penurunan kadar enzim *superoksid dismutase (SOD)* dan glutation peroksidase sel darah merah dengan terjadinya abortus spontan. Zulmaeta dkk. meneliti kadar *Vaskuler Growth Factor* serum antara penderita abortus imminens dengan kehamilan normal.

METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian ini menggunakan metode pengkajian analitik komparatif dengan rancangan *case control*. Kegiatan penelitian ini dilaksanakan di Bagian/SMF Obstetri dan Ginekologi FKUP/RSHS, RS Cibabat Cimahi, RS Slamet Garut dan Universitas Gunma, Jepang. Penelitian ini dilaksanakan dalam waktu 12 bulan.

Populasi Terjangkau: Semua ibu hamil yang datang memeriksakan kehamilannya di poliklinik, kamar bersalin Obstetri RSUP dr Hasan Sadikin Bandung dan Rumah Sakit RS Cibabat Cimahi, RS Slamet Garut dengan kriteria inklusi: Kehamilan dengan diagnosis abortus inkomplit sebagai kelompok kasus, Usia kehamilan 10-20 minggu (Hari pertama haid terakhir), Usia ibu di bawah 35 tahun, Hamil tidak dengan bantuan obat-obatan (pemicu ovulasi), Tidak sedang dalam minum obat hormonal atau sejenisnya pada yang normal. Kriteria Eksklusi: Terdapat kelainan uterus dengan pemeriksaan dalam dan USG, Kelainan ginjal, jantung, hipertensi, diabetes melitus berdasarkan anamnesis dan klinis, Ada tanda keganasan secara klinik dan USG pada ibu.

Analisis statistik yang digunakan pada penelitian ini adalah: Uji X^2 (*Chi-square*) digunakan untuk menguji perbedaan presentase untuk data yang disajikan dalam tabel kontingensi, Uji student T digunakan untuk membandingkan dua nilai rata-rata data berdistribusi normal, Uji Mann-Whitney digunakan untuk membandingkan perbedaan 2 nilai tengah (median) data tidak berdistribusi normal, *Spearman Correlation Test* digunakan untuk melihat hubungan antara dua variabel numerik, Uji Diagnostik digunakan kurva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) dan akan didapatkan nilai sensitivitas, spesifisitas dan akurasi. Kemaknaan berdasarkan nilai bermakna apabila $p \leq 0.05$, sangat bermakna $p \leq 0.01$ Analisis data diolah menggunakan program SPSS for window versi 13.0 pada taraf kemaknaan 5%/derjat kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Telah dilakukan pemeriksaan kadar protein Bcl-2 dan protein Caspase-3 pada serum pasien abortus inkomplit (38 sampel) dan kehamilan normal sebagai kontrol (38 sampel) sesuai kriteria inklusi dan eksklusi (lihat material dan metode) dengan cara *Enzyme link immunosorbent assay* (ELISA) dan dilakukan secara *duplicate independent/duplo* pada setiap pemeriksaan protein-protein tersebut diatas (semua sampel dapat diperiksa). Tidak terjadi abortus pada kelompok kontrol yang dilakukan evaluasi sampai 20 minggu kehamilan.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian Menurut Umur, Paritas dan Umur Kehamilan pada Kehamilan Normal dan Abortus.

Variabel	Abortus	Normal	Total	X ²	Nilai p
Umur				2,022	0,568
Rerata (SB)	27,61(41,8)	28,82(4,56)			
Median	28	29,50			
Rentang	19-35	19,35			
<20 Tahun	2 (5,3%)	1 (2,6%)	3 (3,9%)		
20-24 Tahun	4 (10,5%)	5 (13,2%)	9 (11,8%)		
25-29 Tahun	18 (47,4%)	13 (34,2%)	31 (40,8%)		
30-35 Tahun	14 (36,8%)	19 (50,0%)	33 (43,4%)		
Paritas				0,234	0,629
0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
1-2	26 (68,4%)	24 (63,2%)	50 (65,8%)		
≥3	12 (31,6%)	14 (36,8%)	26 (34,2%)		
Umur kehamilan				0,290	0,990
10 minggu	9 (23,7%)	8(21,1%)			
11 minggu	7(18,4%)	6(15,8%)			
12 minggu	10(26,3%)	10(26,3%)			
13 minggu	6(15,8%)	7(18,4%)			
14 minggu	6(15,8%)	7(18,4%)			
Total	38 (100,0%)	38 (100,0%)	76 (100%)		

Keterangan: Nilai p dihitung berdasarkan uji chi square. Bermakna bila $p \leq 0.05$ (*), sangat bermakna bila $p \leq 0.01$ (**)

Berdasarkan Tabel 1 terlihat bahwa hasil analisis tes x^2 pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan umur dengan kejadian abortus dengan nilai $p=0,568$ (nilai $p > 0,05$), tidak terdapat hubungan paritas dengan kejadian abortus dengan nilai $p = 0,629$ (nilai $p > 0,05$), tidak terdapat hubungan umur kehamilan dengan kejadian abortus dengan nilai $p = 0,484$ (nilai $p > 0,05$). Berdasarkan hasil uji statistik tersebut terlihat bahwa karakteristik subjek penelitian berdasarkan umur, paritas dan umur kehamilan antara subjek dengan abortus dan kehamilan normal adalah homogen sehingga dapat dianalisis lebih lanjut.

Tabel 2. Perbedaan Kadar Protein Bcl-2 dan Caspase 3 pada Kehamilan Normal dan Abortus

Kadar antibodi protein	Kehamilan		Z _{MW}	Nilai p
	Abortus	Normal		
Bcl-2 (ng/mL)			-1,938	0,050*
Rerata (SB)	7,2633(1,71)	7,4903(3,938)		
Median	7,11	6,44		
Caspase 3 (mg/mL)			-5,913	<0,001**
Rerata (SB)	112,74(152,73)	14,94(23,18)		
Median	76,5	0,67		

Keterangan: Nilai p dihitung berdasarkan uji *Mann Whitney*. Bermakna bila $p \leq 0.05$ (*), sangat bermakna bila $p \leq 0.01$ (**)

Tabel. 2 menunjukkan bahwa rerata kadar Bcl-2 pada subjek penelitian yang mengalami abortus lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan normal yaitu 7,2633 dengan simpangan baku 1,71, median 7,11 sedangkan subjek penelitian dengan kehamilan normal yaitu 7,4903 dengan simpangan baku 3,938, median 6,44 dan hasil analisis uji *Mann Whitney* pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar Bcl-2 antara kehamilan normal dan abortus secara bermakna dengan nilai $p = 0,050$ (nilai $p \leq 0,05$).

Tabel. 2 menunjukkan bahwa rerata kadar caspase 3 pada subjek penelitian yang mengalami abortus lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan normal yaitu 112,74 dengan simpangan baku 152,73, median 76,5 sedangkan subjek penelitian dengan kehamilan normal yaitu 14,94 dengan simpangan baku 23,18, median 0,67 dan hasil analisis *Mann Whitney Test* pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa terdapat perbedaan Kadar *caspase 3* antara kehamilan normal dan abortus secara bermakna dengan nilai $p < 0,001$ (nilai $p \leq 0,01$).

Tabel 3. Korelasi Antara Kadar Krotein Bcl-2 dengan Caspase 3 pada Kehamilan Normal dan Abortus

Korelasi	R	Nilai p
Kadar protein Bcl-2, dan <i>caspase 3</i>	0,093	0,426

Keterangan: Nilai r berdasarkan uji korelasi *Spearman*

Kekuatan korelasi positif: sangat lemah: 0.00-0.1999, lemah: 0.20-0.39 sedang: 0.40-0.599, kuat: 0.60-0.7999, sangat kuat: 0.80-1.000

Berdasarkan Tabel 3 terlihat bahwa hasil analisis statistik dengan korelasi *Spearman* pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi bermakna antara kadar protein Bcl-2 dengan caspase 3 pada kehamilan normal dan abortus walaupun tetap terlihat kecenderungan bahwa semakin meningkat kadar protein Bcl-2 maka semakin tinggi kadar *caspase 3* secara bermakna dengan nilai $p = 0,426$ (nilai $p > 0,05$) dengan kekuatan hubungan positif sangat lemah ($r = 0,093$).

Tabel 4. Nilai Sensitivitas, Spesitivitas, Nilai Duga Positif, Nilai Duga Negatif dan Akurasi Bcl-2 Sebagai Prediktor Abortus Berdasarkan Kurva ROC (*Receiver Operating Characteristics*).

Bcl-2	Se	Sp	Nilai duga positif	Nilai duga negatif	Akurasi
Tidak Normal (>6,49)	76,3%	52,6%	61,7%	69,0%	64,5%
Normal (≤6,49)					

Keterangan: *) berdasarkan kurva ROC (*Receiver Operating Characteristics*)

Tabel 4. menunjukkan bahwa kadar Bcl- 2 sebagai prediktor abortus berdasarkan kurva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) memiliki nilai sensitivitas 76,3%, spesitivitas 52,6%, nilai duga positif 61,7%, nilai duga negatif 69,0% dan akurasi 64,5%.

Tabel 5. Nilai Sensitivitas, Spesitivitas, Nilai Duga Positif, Nilai Duga Negatif dan Akurasi Caspase 3 sebagai Prediktor Abortus Berdasarkan Kurva ROC (*Receiver Operating Characteristics*)

Caspase 3	Se	Sp	Nilai duga positif	Nilai duga negatif	Akurasi
Tidak Normal >11,25)	92,1%	71,1%	76,1%	90,0%	82,0%
Normal (≤11,25)					

Keterangan: *) berdasarkan kurva ROC (*Receiver Operating Characteristics*)

Tabel. 5 menunjukkan bahwa kadar *caspase-3* sebagai prediktor abortus berdasarkan kurva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) memiliki nilai sensitivitas 92,1%, spesitivitas 71,1%, nilai duga positif 76,1%, nilai duga negatif 90,0% dan akurasi 82,0%.

Tabel 6. Hubungan Kadar Protein Bcl-2 dan Caspase-3 pada Nilai Penentu Berdasarkan Kurva ROC (*Receiver Operating Characteristics*) dengan Kejadian Abortus.

Nilai Penentu	Abortus n=38	Normal n=38	X ²	Nilai p	OR	95%CI
Bcl-2			6,747	0,009	3,58	1,34-9,56
(>6,49)	29 (76,3%)	18 (47,4%)				
(≤6,29)	9 (23,7%)	20 (52,6%)				
caspase 3			31,722	<0,001	28,63	7,26-112,89
(>11,25)	35 (92,1%)	11 (28,9%)				
(≤11,25)	3 (7,9%)	27 (71,1%)				

Keterangan: *) Chi Square Test

Tabel. 6 menunjukkan pula bahwa hasil analisis *Chi Square Test* pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa terdapat hubungan kadar Bcl-2 dengan kejadian abortus dengan nilai

$p=0,009$ (nilai $p \leq 0,05$) dan analisis keeratan menunjukkan bahwa kadar Bcl-2 $>6,49$ memiliki risiko kejadian abortus 3,58 kali dibandingkan dengan kadar protein Bcl-2 $\leq 6,49$.

Berdasarkan Tabel 6 terlihat bahwa hasil analisis *Chi Square Test* pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa terdapat hubungan kadar *caspase 3* dengan kejadian abortus dengan nilai $p < 0,001$ (nilai $p \leq 0,05$) dan analisis keeratan menunjukkan bahwa kadar *caspase 3* $>11,25$ memiliki risiko kejadian abortus 28,63 kali dibandingkan dengan kadar protein *caspase 3* $\leq 11,25$.

Tujuh puluh enam subjek penelitian yang terdiri dari 38 kelompok abortus inkomplit dan 38 kelompok kontrol (kehamilan normal). Karakteristik subjek penelitian pada kadar Bcl-2 dan *caspase 3* harus dibandingkan antara kelompok kasus yaitu abortus inkomplit, dan kelompok kontrol yaitu kehamilan normal. Pada penelitian ini, karakteristik subjek penelitian yang dibandingkan terdiri dari umur ibu, jumlah paritas, dan umur kehamilan.

Berbagai hasil penelitian mengenai pengaruh umur ibu dan jumlah paritas terhadap terjadinya abortus, namun secara umum disepakati bahwa usia ibu ≥ 35 tahun dan meningkatnya jumlah paritas didapatkan peningkatan jumlah abortus.¹² Pada penelitian ini umur ibu dan jumlah paritas pada kelompok abortus inkomplit dan kelompok normal harus disamakan.

Kejadian abortus yang terjadi pada kehamilan kurang dari 10 minggu diduga dipengaruhi oleh faktor imunologi dan kromosom sedangkan pada kehamilan 10 minggu atau lebih banyak dipengaruhi oleh faktor eksternal. Pada penelitian ini, umur kehamilan kelompok abortus inkomplit dan kelompok hamil normal harus disamakan.

Setelah dilakukan analisis statistik dan *matching* dengan maksud memperoleh sampel yang homogen seperti pada tabel 1 terhadap kedua kelompok berdasarkan karakteristik umur ibu, paritas, dan umur kehamilan. Dari hasil analisis uji χ^2 pada derajat kepercayaan 95% untuk golongan usia ibu dan umur kehamilan ternyata tidak didapatkan hasil yang bermakna ($p > 0,05$), yaitu usia ibu $p=0,568$ dan umur kehamilan $p=0,990$ demikian pula terhadap paritas, didapatkan hasil $p=0,629$ sehingga kedua kelompok tersebut layak untuk diperbandingkan.

Setelah karakteristik kedua kelompok disamakan, selanjutnya dibandingkan rerata kadar kadar protein Bcl-2 dan *caspase 3* protein pada kelompok abortus inkomplit dan kehamilan normal.

Bcl-2 adalah *proto-oncogene* pertama yang teridentifikasi dapat menghambat apoptosis diberbagai macam jenis sel. Protein ini adalah proto-tipe keluarga pro- dan anti-apoptosis yang memiliki kesamaan struktur homologinya pada ke-empat sikuens peptide-nya yang dikenal dengan Bcl-2 *homology (BH) domains*. Kadar dari Bcl-2 ditemukan menurun pada plasenta sitototropoblas di kehamilan dengan penyulit pre-eklamsi dibandingkan dengan yang tidak dengan pre-eklamsi. Savion dan kawan-kawan melaporkan penurunan Bcl-2 berhubungan dengan apoptosis dan berakhir dengan abortus pada hewan percobaan. Bcl-2 merupakan protein

anti-apoptosis yang kuat yang dapat mencegah sel dari kematiannya dan kadarnya tetap tinggi di luar membran mitokondria. Bcl-2 juga dapat dijadikan sebagai pendeteksi dini apoptosis.

Tabel 2 menunjukkan bahwa rerata Kadar Bcl-2 pada subjek penelitian yang mengalami abortus lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan normal yaitu 7,4903 ng/mL dengan simpangan baku 1,71, median 7,11 sedangkan subjek penelitian dengan kehamilan normal yaitu 7,4903 ng/mL dengan simpangan baku 3,938, median 6,44 dan hasil analisis *Mann Whitney Test* pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa terdapat perbedaan Kadar Bcl-2 antara kehamilan normal dan abortus secara bermakna dengan nilai $p = 0,050$ (nilai $p \leq 0,05$).

Pada penelitian ini, dengan memakai sampel dari serum pasien abortus inkomplit dan kehamilan normal yang dilakukan pemeriksaan ELISA. Penelitian ini mendapatkan kecenderungan terjadinya penurunan kadar Bcl-2 pada pasien-pasien abortus dibandingkan dengan kadarnya pada kehamilan normal. Penelitian ini menunjukkan jalur mitokondria memegang peranan pada apoptosis dalam memediasi kegagalan kehamilan yang diinduksi oleh regulasi Bcl-2.

Caspase-3 merupakan tahap akhir dari jalur *Caspase cascade* dan merupakan eksekutor dari kedua jalur di atasnya, jalur ekstrinsik maupun intrinsik. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) adalah protein pertama yang teridentifikasi sebagai substansi dari kelas *Caspase*. PARP mengkatalisasi sintesis poly (ADP-ribose) dari nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) dan PARP juga mengikat pecahan rantai DNA Serta memodifikasi protein-protein di dalam inti dengan mengikat rantai poly ADP-ribose.

PARP diaktivasi oleh Caspase-3, dan proses ini terjadi sebelum penghancuran inti DNA menjadi pecahan *internucleosomal* yang merupakan karakter dari apoptosis. De Falco dan kawan-kawan dalam penelitiannya menggunakan hewan percobaan menunjukkan bahwa kompartemen sitotrofoblas pada trimester pertama terdapat peningkatan protein Caspase-3 yang dilihat dengan teknik imunohistokimia, hasil ini juga didukung oleh Hammer dan Huppert. Torchinsky dalam penelitiannya menyebutkan keterlibatan aktivator pro-apoptosis dapat menyebabkan apoptosis yang berlebihan berlanjut dengan adanya kematian sel yang akhirnya akan berlanjut dengan abortus.

Bertoja dkk. melaporkan pada penelitiannya membandingkan aktivitas caspase 3 pada kehamilan normal dan abortus dengan masing-masing 5 sampel pada plasenta binatang percobaan dengan menggunakan *spectrophotometer* didapatkan secara statistik tidak bermakna, meskipun didapatkan sedikit peningkatan pada abortus, data diatas ditampilkan dengan median $\pm 75\%$ *quartiles* dievaluasi dengan menggunakan uji non parametrik *Mann-Whitney* didapatkan hasil bermakna ($p=0,05$). Pada penelitian tersebut dilanjutkan untuk melihat fragmentasi DNA menggunakan *TdT-mediated dUTP nick end labelling* (TUNEL)⁺ dengan hasil tampak sel-sel plasenta pada pinggir dan tidak bermakna secara statistik, namun apabila data ditampilkan dengan median $\pm 75\%$ *quartiles* dievaluasi dengan menggunakan uji non parametrik *Mann-Whitney* didapatkan hasil bermakna ($p \leq 0,05$).

Pada penelitian ini (tabel 2) didapatkan peningkatan yang bermakna dari *Caspase-3* pada pasien abortus dibanding dengan kehamilan normal secara statistik ($p=0,001$). Didapatkan rata-rata kadar *Caspase-3* sebesar 14,94 mg/mL pada kehamilan normal dan 112,74 mg/mL pada pasien abortus. Pada kehamilan normal kadar *Caspase-3* berkisar 0,00-76,0 mg/mL dan pada pasien abortus berkisar 6,50-707,75 mg/mL, dengan median pada kehamilan normal 0,7 mg/mL dan pada pasien abortus 76,5 mg/mL.

Abortus merupakan bentuk yang paling umum dari kematian embrio yang disebabkan oleh kegagalan kehamilan dini. Mekanisme biomolekular yang mendasari kejadian abortus ini belum sepenuhnya dimengerti. Terdapat bukti yang menunjukkan peningkatan apoptosis pada uteroplasenta dan/atau pada organ reproduksi yang berhubungan dengan abnormalitas pada kehamilan. Lebih jauh, kegagalan kehamilan pada trimester pertama berhubungan erat dengan peningkatan apoptosis di sinsitiotrofoblas dibandingkan dengan kehamilan normal.

Apoptosis merupakan proses yang sangat kompleks yang dikontrol oleh berbagai gen, diantaranya keluarga Bcl-2 dan caspase cascade. Keduanya berperan dalam regulasi apoptosis baik dalam kondisi normal ataupun abnormal, seperti kegagalan kehamilan. Proses apoptosis diasumsikan berkaitan langsung ataupun tidak langsung dengan kegagalan kehamilan, akan tetapi tidak banyak bukti yang mendukung teori ini, terutama pada manusia. Penelitian ini dirancang untuk meneliti kemungkinan peranan dari proses apoptosis secara biomolekular pada pasien-pasien dengan abortus spontan, serta jalur dan protein yang terlibat didalam prosesnya.

Hasil analisis statistik dengan korelasi Spearman pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi bermakna antara kadar protein Bcl-2 dengan *caspase 3* pada kehamilan normal dan abortus walaupun tetap terlihat kecenderungan bahwa semakin meningkat kadar protein Bcl-2 maka semakin tinggi kadar *caspase 3* secara bermakna dengan nilai $p=0,426$ (nilai $p>0,05$) dengan kekuatan hubungan sangat lemah ($r=0,093$).

Daftar Pustaka

- Affandi B, Widohariadi, Adriaansz G, Santoso BI, Harijono S, Azhari, et al. Asuhan pascakeguguran. Dalam: Buku acuan pascakeguguran. Edisi kedua. Jakarta:JNPK-KR/POGI;2002.hal.1-5
- Bertoja AZ, Zenclussen ML, Wollenberg I, Paeschke S, Sollwedel A, Gerlof K, et al. Upregulation of Bcl-2 at the Foetal-Maternal Interface from Mice Undergoing Abortion.Scandinavian Journal of Immunology.2005;61:492-502
- Brill A, Torchinsky A, Carp H, Toder V. The role of apoptosis in normal and abnormal embryonic development. J Assist Repro Genet 1999;16(10):512-9.

- Clark DA, Ding JW, Chaouat G dkk. Unexplained Sporadic and Recurrent miscarriage in the New Millennium : a critical analysis of immune mechanisms and treatments. *Hum. Reprod. update.* 2001,7, 501-11
- Cunningham FG, MacDonald, Gant, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins, et al. Abortion. Dalam: *Williams Obstetrics*. 21th ed. Connecticut: Applenton and Lange; 2001. h. 855-69
- De Falco M, Fedele V, Cobellis L, Mastrogiacomo A, Leone S, Giraldi D, De Luca B, Laforgia V, De Luca A. Immunohistochemical distribution of proteins belonging to the receptor-mediated and the mitochondrial apoptotic pathways in human placenta during gestation. *Cell Tissue Res* 2004. 318: 599–608
- DiFederico E, Genbacev O, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placenta cytotrophoblasts within the uterine wall. *Am J Pathol.* 1999; 155: 293-301
- Handono B. Peran antioksidan vitamin C pada abortus Iminens melalui interaksi superoksida dismutase, interferon γ , interleukin 4, vascular cells adhesion molecule-1, dan aliran darah arteri spiralis decidua. Disertasi. Program Pascasarjana Universitas Padjadjaran. Bandung. 2008.
- Heazell AEP, Crocker IP. Live and Let Die – Regulation of Villous Trophoblast Apoptosis in Normal and Abnormal Pregnancies. *Placenta* 2008;29:772–83
- Hill JA. Recurrent pregnancy loss. Dalam: Creasy RK, Resnik R, editor. *Maternal-fetal medicine principle and practice*. Edisi ke-5. Philadelphia: Saunders;2004. h. 579-601
- Hockenbery D, Nuñez G, Milliman C, Schreiber RD, Korsmeyer SJ. Bcl-2 is an inner mitochondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature.* 1990 ;348(6299):334-6.
- Karp G. Signal Transduction. In: *Cell and Molecular Biology: Concepts and experiment*, Ke-5. Denvers: John Wiley, 2008; h. 653-55
- Kokawa K, Shikone T, Nakano R. Apoptosis in human chorionic villi and decidua during normal embryonic development and spontaneous abortion in the first trimester. *Placenta.* 1998;19(1):21-6
- Lea RG, Riley SC, Antipatis C, Hannah L, Ashworth CJ, Clark DA, Critchley HOD. Cytokine and regulation of apoptosis in reproductive tissue: a review. *Am J Reprod Immunol* 1999; 42: 100-109
- Reed JC. Foreword. *Oncogene.* 2008;27:6192–93

- Rosevear S. Bleeding in Early Pregnancy. Dalam: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, editors. High Risk Pregnancy Management Options. Edisi kedua. London: WB Saunders;2000. h. 67-7
- Sarah AR, Alison SC, Rebecca JS. Interleukin 10 regulates inflammatory cytokine synthesis to protect against lipopolysaccharide-induced abortion and fetal growth restriction in mice. *Biology of Reproduction*.2007;76:738-48
- Satoh MS, Lindahl T. Role of poly (ADP-ribose) formation in DNA repair. *Nature*.1992; 356(6367): 356-8
- Savion S, Lepsky E, Orenstein H, Carp H, Shepshelovich J, Torchinsky A, et al. Apoptosis in the uterus of mice with pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2002; 47:118-127
- Torchinsky A, Toder V. To Die or Not to Die: the Function of the Transcription Factor NF- κ B in Embryos Exposed to stress. *Am J Reprod Immunol* 2004; 51:138-43
- Wibowo A, Wijayanegara H, Mose JC. Hubungan kadar enzim superoksid dismutase dan glutation peroksidase sel darah merah dengan abortus spontan. Tesis. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran; 2005.
- Zulmaita, Wirakusumah FF, Krisnadi SK. Perbandingan kadar Vaskuler Growth Factor serum antara penderita abortus imminens dengan kehamilan normal. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran; 2005