

## Laporan Penelitian

**Korelasi antara kadar protein Bcl-2 dan kaspase-3  
sebagai faktor risiko pada kejadian abortus***(The correlation between serum protein Bcl-2 and caspase 3 levels as a risk factor in abortion)***Herlambang Noerjasin<sup>1,2</sup>, Budi Handono<sup>2</sup>, Hiroyuki Kuwano<sup>3</sup>, Firman Fuad Wirakusumah<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/Rumah Sakit M. Husin, Palembang<sup>2</sup>Divisi Fetomaternal Bagian Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran/  
Rumah Sakit Dr. Hasan Sadikin, Bandung<sup>3</sup>Department of General Surgical Science (Surgery I), Graduate School of Medicine Gunma University,  
Maebashi, Gunma, Japan**Abstrak**

**Tujuan:** Untuk mengetahui korelasi antara kadar protein Bcl-2 dan kaspase-3 pada kehamilan normal dan abortus, serta kekuatan kadar protein Bcl-2 dengan kaspase-3 sebagai alat ukur untuk uji diagnostik.

**Metode:** Telah dilakukan penelitian dengan rancangan kasus kelola. Sampel diperoleh dari serum pasien abortus inkomplit dan kehamilan normal sebagai kontrol. Dilakukan pemeriksaan kadar protein Bcl-2 dan kaspase-3 dengan cara ELISA.

**Hasil:** Rerata kadar Bcl-2 pada subjek dengan abortus lebih rendah dibandingkan dengan kehamilan normal yaitu 7,263 (SB 1,71) ng/ml, sedangkan kehamilan normal yaitu 7,490 (SB 3,938) ng/ml, yang secara statistik bermakna dengan nilai  $p=0,050$ . Rerata kadar kaspase-3 pada subjek dengan abortus lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan normal yaitu 112,74 (SB 152,73) mg/ml, sedangkan kehamilan normal 14,94 (SB 23,18) mg/ml, yang secara statistik bermakna dengan nilai  $p<0,001$ . Tidak terdapat korelasi antara kadar protein Bcl-2 dan kaspase-3 pada kehamilan normal dan abortus ( $p=0,426$ ), dengan kekuatan hubungan positif sangat lemah ( $r=0,093$ ).

**Kesimpulan:** Kadar protein Bcl-2 pada abortus lebih rendah dibandingkan pada kehamilan normal. Kadar protein kaspase-3 pada abortus lebih tinggi dibandingkan pada kehamilan normal. Tidak terdapat korelasi antara kadar protein Bcl-2 dan kaspase-3 pada kehamilan normal dan abortus, dengan kekuatan hubungan positif sangat lemah.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2010; 34-1:12-8]

**Kata kunci:** abortus inkomplit, kehamilan normal, apoptosis, Bcl-2, kaspase-3

**Korespondensi:** Herlambang Noerjasin, Bagian Obstetri dan Ginekologi Universitas Sriwijaya, Jln. Jenderal Sudirman km 3,5 Palembang. Telp: 0711-355550 Email: herlambang07@yahoo.co.id

**Abstract**

**Objective:** To determine the correlation between serum protein Bcl-2 with caspase-3 levels on normal pregnancy and abortion, and the strength of serum protein Bcl-2 with caspase-3 levels as means for diagnostic test.

**Methods:** A case control study was carried out. Samples were obtained from the serum of incomplete abortion patients and normal pregnancy as control. Serum protein Bcl-2 and caspase-3 levels were examined with ELISA method.

**Result:** Mean Bcl-2 level in subjects with abortions is 7.263 (SD 1.71) ng/ml, lower than normal pregnancies, which is 7.490 (SD 3.938) ng/ml, with significant different ( $p=0.050$ ). Mean caspase-3 in subjects with abortions is 112.74 (SD 152.73) mg/ml, higher than normal pregnancies, which is 14.94 (SD 23.18) mg/ml, with significant different ( $p<0.001$ ). There is no correlation between protein serum Bcl-2 with caspase-3 levels in normal pregnancies and abortions ( $p=0.426$ ), with weak positive correlation ( $r=0.093$ ).

**Conclusion:** Protein Bcl-2 serum level in abortion is lower than in normal pregnancy. Protein caspase-3 serum level in abortion is higher than in normal pregnancy. There is no correlation between serum protein Bcl-2 with caspase-3 levels in normal pregnancies and abortions with weak positive correlation.

[Indones J Obstet Gynecol 2010; 34-1:12-8]

**Keywords:** incomplete abortion, normal pregnancy, apoptosis, Bcl-2, caspase-3

**PENDAHULUAN**

Abortus adalah berakhirnya kehamilan sebelum janin cukup berkembang untuk dapat hidup di luar kandungan yakni sebelum usia kehamilan 20 minggu dari tanggal hari pertama haid terakhir atau berat janin kurang dari 500 gram. Abortus masih merupakan masalah obstetrik yang belum banyak terungkap dan merupakan salah satu penyebab kematian ibu dan janin.<sup>1-3</sup>

Kejadian abortus berkisar antara 16-25% dari seluruh kehamilan.<sup>4-6</sup> Perdarahan dari jalan lahir merupakan gejala pada 10-15% kehamilan muda, setengahnya berakhir dengan abortus.<sup>2,5</sup> Sebagian besar (60%) abortus terjadi sebelum kehamilan berusia 12 minggu

dan sisanya terjadi pada rentang 12-20 minggu.<sup>2,7,8</sup> Laporan epidemiologis menyatakan bahwa di Amerika Serikat angka kejadian abortus spontan berkisar antara 10-20% dari kehamilan.<sup>9</sup> Angka kejadian abortus inkomplit bervariasi antara 16-21%.<sup>10</sup> Laporan dari rumah sakit pendidikan di Indonesia menunjukkan kejadian abortus bervariasi antara 2,5-15%.<sup>11</sup> Di Rumah Sakit dr. Hasan Sadikin Bandung, prevalensi abortus tercatat sebesar 8-12%.<sup>12</sup> Abortus masih merupakan masalah besar dalam pelayanan obstetri karena merupakan salah satu penyebab kematian ibu dan janin sampai saat ini.<sup>13,14</sup>

Penelitian tentang abortus di Bagian Obstetri dan Ginekologi RS dr. Hasan Sadikin masih kurang. Penelitian yang telah dilakukan antara lain adalah

Handono dkk<sup>15</sup> yang meneliti pemberian vitamin C pada perempuan hamil untuk mencegah abortus imminen. Hasil penelitian memperlihatkan adanya korelasi peningkatan kadar superoxid dismutase (SOD) dengan penurunan RI ASD dan kadar VCAM-1 setelah pemberian vitamin C. Wibowo dkk.<sup>16</sup> menyatakan terdapat hubungan penurunan kadar enzim *superoxide dismutase* (SOD) dan *glutation* peroksidase sel darah merah dengan terjadinya abortus spontan. Zulmaeta dkk.<sup>17</sup> meneliti kadar *Vascular Growth Factor serum* antara penderita abortus imminen dengan kehamilan normal.

Sebab dan patofisiologi terjadinya abortus masih belum banyak diketahui.<sup>18</sup> Faktor-faktor yang diketahui berperan dalam terjadinya abortus antara lain kelainan kromosom, kelainan imunologi, kelainan hormonal, atau infeksi maternal. Peningkatan abortus juga terjadi pada kelainan uterus, diabetes mellitus, hipotiroidisme, kelainan jantung, penyakit paru kronik, peningkatan indeks massa tubuh, perempuan yang merokok, minum alkohol, dan lain-lain.<sup>3,7,8,19</sup>

Abortus merupakan bentuk yang paling umum dari kematian embrio yang disebabkan oleh kegagalan kehamilan dini.<sup>20</sup> 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.<sup>21</sup> Lebih jauh, kegagalan kehamilan pada trimester pertama berhubungan erat dengan peningkatan apoptosis di sinsitiotrofoblas dibandingkan dengan kehamilan normal.<sup>22</sup>

Apoptosis merupakan proses yang sangat kompleks, yang dikontrol oleh berbagai gen, di antaranya keluarga Bcl-2 dan kaskade kaspase (*caspase cascade*). Keduanya berperan dalam regulasi apoptosis baik dalam kondisi normal maupun abnormal, seperti kegagalan kehamilan.<sup>23</sup> Torchinsky dkk<sup>24</sup> dalam penelitiannya menyebutkan bahwa keterlibatan aktivator pro-apoptosis dapat menyebabkan apoptosis berlebihan berlanjut dengan adanya kematian sel ditandai adanya *cysteinyl aspartate-specific proteinase-3* (kaspase-3) yang akhirnya berlanjut dengan abortus.

Danihel dkk<sup>25</sup> melaporkan protein Bcl-2 sebagai anti-apoptosis terletak di sitoplasma dari sinsitiotrofoblas menjaga selama kehamilan dan perkembangan janin. Kadar protein Bcl-2 di villi korionik merupakan salah satu faktor penting dalam mencegah kematian awal sel. Adanya penurunan kadar protein Bcl-2 selama kehamilan trimester pertama berhubungan dengan kegagalan kehamilan.

Keseimbangan antara kematian sel, proliferasi, dan regulasi sel merupakan proses fisiologi penting dalam perkembangan fetus dan homeostasis jaringan. Apoptosis terjadi melalui dua jalur yaitu yang terjadi di reseptor dan mitokondria. Pada trimester pertama kehamilan, jalur reseptor lebih berpengaruh daripada jalur mitokondria dengan melibatkan tiga komponen, yaitu Fas *ligand* (FasL), Fas, dan kaspase-3 yang sebagian besar berada dalam sitotrofoblas.<sup>26</sup>

Meskipun proses apoptosis dapat dipicu oleh beberapa rangsangan, beberapa famili kaspase sangat diperlukan dalam proses akhir apoptosis. Peranan masing-masing kaspase di dalam sel tergantung dari rangsangan. Aktivitas kaspase-3 dalam proses apop-

osis berlangsung melalui jalur reseptor. Kaspase-3 merupakan reseptor hasil dari jalur biokimiawi sebagai proses akhir menuju apoptosis. Dilaporkan bahwa peningkatan aktivitas kaspase-3 dan -8 dalam penelitian secara *in vivo* terhadap embrio hewan percobaan akan menyebabkan apoptosis yang berlebihan dan anomali.<sup>27</sup> Selain itu, gangguan pada proses apoptosis di plasenta berhubungan dengan kehamilan yang abnormal.<sup>28</sup>

Belakangan ini proses apoptosis semakin jelas merupakan bagian terintegrasi dari berbagai fungsi sistem reproduksi spesies mamalia dan terjadinya remodeling uterus hamil dan perkembangan plasenta serta embrio. Dari hasil penemuan tersebut dapat diasumsikan proses apoptosis mungkin juga berhubungan langsung atau tidak langsung dengan kegagalan kehamilan. Sampai saat ini penelitian terhadap manusia belum ada. Umumnya penelitian dilakukan pada hewan percobaan.<sup>21,29,30</sup>

Peningkatan insiden apoptosis terjadi pada sel sinsitiotrofoblas di dalam vili korionik dan desidua yang mengalami abortus spontan. Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa adanya proses apoptosis menyebabkan kematian sel pada plasenta dan terjadinya keguguran.<sup>28,29</sup>

Dilaporkan bahwa apoptosis yang berlebihan dalam sinsitiotrofoblas mungkin akan mengakibatkan kegagalan kehamilan. Di lain sisi, peran desidua dan plasenta memberi dukungan dan melindungi perkembangan embrio itu sendiri.<sup>27-9</sup>

De Falco dkk<sup>26</sup> meneliti interaksi antara dua jalur apoptosis yang berbeda pada distribusi protein pada kehamilan secara imunohistokimia. Hasilnya selama trimester pertama menunjukkan jalur yang dimediasi reseptor lebih berperan dari jalur mitokondria dengan kadar nyata dari tiga komponen yaitu FasL, Fas, dan kaspase-8 yang akhirnya mengaktifkan kaspase-3 untuk terjadinya proses apoptosis. Protein-protein tersebut berada dalam kompartemen sitotrofoblas sehingga apoptosis awal dalam vili sitotrofoblas memulai fusi sinsitium secara *in vivo*. Penelitian di atas didukung juga oleh penelitian yang dilakukan Hammer dan Huppert.<sup>31</sup>

Dilaporkan adanya peningkatan jumlah protein aktivasi kaspase-3 pada trimester pertama, sedangkan pada trimester ketiga juga ditemukan peningkatan kadar protein-protein jalur mitokondria seperti, Apaf-1, kaspase-9, dan kaspase-3 yang ditemukan dalam kompartemen sinsitiotrofoblas. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kedua jalur apoptosis ini aktif ditemukan dalam kehamilan dan kemungkinan bekerja satu sama lain untuk menimbulkan kematian sel.<sup>26,27-31</sup>

Meskipun penyebab dan etiologi abortus masih banyak yang belum diketahui, tetapi penatalaksanaannya kebanyakan masih empirik.<sup>4,6</sup> Sementara itu, patogenesis abortus dengan mekanismenya di dalam uterus belum dapat dimengerti. Salah satu proses yang terimplikasi dalam regulasi kematian sel yang mengarah kepada keguguran adalah proses apoptosis.<sup>29</sup>

Savion dkk. melaporkan Bcl-2 berperan dalam proses apoptosis dan abortus melalui mekanisme hipoksia yang berlebihan pada kehamilan.<sup>29</sup> Torchinsky juga melaporkan adanya hubungan NF- $\kappa$ B dalam proses apoptosis yang mengakibatkan pertumbuhan secara normal, kelainan janin, dan abortus.<sup>24</sup> Sun dan

Dockrell melaporkan adanya keterlibatan IFN- $\gamma$ , FasL, dan p53 dalam proses apoptosis dan berakhir dengan abortus pada hewan percobaan.<sup>32,33</sup>

Sementara itu, kadar protein Bcl-2 dan kadar protein kaspase-3 pada trimester pertama dan abortus sampai saat ini belum ada penelitiannya, sehingga kami tertarik untuk menelitinya. Penelitian untuk mencari salah satu faktor penyebab abortus masih perlu dilakukan.

## METODE

Subjek yang diikutsertakan ke dalam penelitian adalah ibu yang didiagnosis abortus inkomplit dan ibu dengan kehamilan normal di poliklinik, kamar bersalin Obstetri RSUP dr. Hasan Sadikin Bandung, RS Cibabat Cimahi, dan RS Slamet Garut. Kriteria inklusi adalah kehamilan dengan diagnosis abortus inkomplit sebagai kelompok kasus; usia kehamilan 10-14 minggu (hari pertama haid terakhir); usia ibu di bawah 35 tahun; hamil tidak dengan bantuan obat-obatan (pemicu ovulasi); dan tidak sedang dalam minum obat hormonal atau sejenisnya. Sementara itu, kriteria eksklusi adalah terdapat kelainan uterus dengan pemeriksaan dalam dan USG; kelainan ginjal, jantung, hipertensi, diabetes mellitus berdasarkan anamnesis dan klinis; serta ada tanda keganasan secara klinik dan USG pada ibu. Sebagai kelompok kontrol adalah ibu hamil normal 10-14 minggu.

Rancangan penelitian ini menggunakan metode pengkajian analitik komparatif dengan rancangan kasus kelola.

## HASIL

Telah dilakukan pemeriksaan kadar protein Bcl-2 dan kaspase-3 pada serum pasien abortus inkomplit (38 sampel) dan kehamilan normal sebagai kontrol (38 sampel) sesuai kriteria inklusi dan eksklusi dengan cara *Enzyme link immuno-sorbent assay* (ELISA) dan dilakukan secara *duplicate independent/duplo* pada setiap pemeriksaan protein-protein tersebut di atas. Tidak terjadi abortus pada kelompok kontrol yang dilakukan evaluasi sampai 20 minggu kehamilan.

### Karakteristik subjek penelitian menurut usia, paritas dan usia kehamilan pada kehamilan normal dan abortus

Karakteristik Subjek Penelitian menurut usia, paritas, dan usia kehamilan pada kehamilan normal dan abortus dapat dijelaskan pada Tabel 1.

Pada Tabel 1 terlihat bahwa hasil analisis uji  $\chi^2$  pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara usia ibu, jumlah paritas, dan usia kehamilan pada kejadian abortus dan kehamilan normal. Berdasarkan hasil uji statistik tersebut terlihat bahwa karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia ibu, jumlah paritas, dan usia kehamilan antara subjek dengan abortus dan kehamilan normal adalah homogen sehingga dapat di analisis lebih lanjut.

**Tabel 1.** Karakteristik subjek penelitian menurut usia, paritas dan usia kehamilan pada kehamilan normal dan abortus

| Variabel       | Abortus     | Normal      | Total      | $\chi^2$ | Nilai p |
|----------------|-------------|-------------|------------|----------|---------|
| <b>Usia</b>    |             |             |            | 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%) |          |         |
| <b>Paritas</b> |             |             |            | 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%) |          |         |
| $\geq 3$       | 12 (31,6%)  | 14 (36,8%)  | 26 (34,2%) |          |         |
| Rerata (SB)    |             |             |            | 0,290    | 0,990   |
| Median         | 9 (23,7%)   | 8(21,1%)    |            |          |         |
| Rentang        | 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%)    |            |          |         |
| <b>Total</b>   | 38 (100%)   | 38 (100%)   | 76 (100%)  |          |         |

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

### Perbedaan antara kadar protein Bcl-2 dan kaspase-3 pada kehamilan normal dan abortus

Perbedaan kadar protein Bcl-2 dan kaspase-3 pada kehamilan normal dan abortus dijelaskan pada Tabel 2 berikut ini.

**Tabel 2.** Perbedaan kadar protein Bcl-2 dan kaspase pada kehamilan normal dan abortus

| Kadar antibodi protein | Kehamilan      |              |  | Z <sub>MW</sub> | Nilai p  |
|------------------------|----------------|--------------|--|-----------------|----------|
|                        | Abortus        | Normal       |  |                 |          |
| Bcl-2 (ng/ml)          |                |              |  | -1,938          | 0,050*   |
| Rerata (SB)            | 7,263(1,71)    | 7,490(3,938) |  |                 |          |
| Kaspase-3 (mg/ml)      |                |              |  | -5,913          | <0,001** |
| Rerata (SB)            | 112,74(152,73) | 14,94(23,18) |  |                 |          |

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

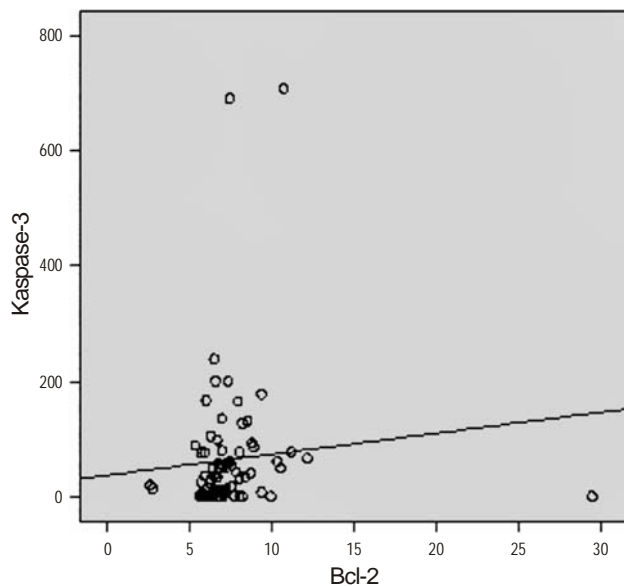
Tabel 2 menunjukkan bahwa rerata kadar Bcl-2 pada subjek penelitian yang mengalami abortus lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan normal, dengan hasil analisis uji Mann Whitney pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar Bcl-2 antara kehamilan normal dan abortus secara bermakna ( $p\leq 0,050$ ). Rerata kadar kaspase-3 pada subjek penelitian yang mengalami abortus lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan normal, dengan hasil analisis uji Mann Whitney pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa terdapat perbedaan kadar kaspase-3 antara kehamilan normal dan abortus secara bermakna ( $p<0,001$ ).

### Korelasi antara kadar protein Bcl-2 dengan kaspase-3 pada kehamilan normal dan abortus

Hasil analisis statistik dengan korelasi Spearman pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa tidak

terdapat korelasi yang bermakna antara kadar protein Bcl-2 dan kaspase-3 pada kehamilan normal dan abortus dengan nilai  $p=0,426$  (nilai  $p>0,05$ ) dan dengan kekuatan hubungan positif sangat lemah ( $r=0,093$ ).

Korelasi antara kadar protein Bcl-2 dan kaspase-3 pada kehamilan normal dan abortus dapat dijelaskan pada Gambar 1 berikut ini.



**Nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, nilai duga negatif, dan akurasi Bcl-2 dan kaspase-3 sebagai prediktor abortus berdasarkan kurva Receiver Operating Characteristics (ROC)**

Nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, nilai duga negatif, dan akurasi Bcl-2 dan kaspase-3 sebagai prediktor abortus berdasarkan kurva ROC dapat dijelaskan pada Tabel 3 berikut ini.

**Tabel 3.** Nilai sensitivitas, spesifisitas, nilai duga positif, nilai duga negatif dan akurasi Bcl-2 dan kaspase-3 sebagai prediktor abortus berdasarkan kurva Receiver Operating Characteristics (ROC)

|           |                       | Se    | Sp    | Nilai duga positif | Nilai duga negatif | Akurasi |
|-----------|-----------------------|-------|-------|--------------------|--------------------|---------|
| Bcl-2     | Tidak Normal (>6,49)  | 76,3% | 52,6% | 61,7%              | 69,0%              | 64,5%   |
|           | Normal (≤6,49)        |       |       |                    |                    |         |
| Kaspase-3 | Tidak Normal (>11,25) | 92,1% | 71,1% | 76,1%              | 90,0%              | 82,0%   |
|           | Normal (≤11,25)       |       |       |                    |                    |         |

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

Tabel 3 menunjukkan bahwa kadar Bcl-2 sebagai prediktor abortus berdasarkan kurva ROC memiliki nilai sensitivitas 76,3%, spesifisitas 52,6%, nilai duga positif 61,7%, nilai duga negatif 69,0% dan akurasi 64,5%, sedangkan kadar kaspase-3 sebagai prediktor abortus berdasarkan kurva ROC memiliki nilai sensitivitas 92,1%, spesifisitas 71,1%, nilai duga positif 76,1%, nilai duga negatif 90,0% dan akurasi 82,0%.

**Hubungan kadar Bcl-2 dan kaspase-3 pada nilai penentu berdasarkan kurva Receiver Operating Characteristics (ROC) dengan kejadian abortus**

Hubungan kadar Bcl-2 dan kaspase-3 pada nilai penentu berdasarkan kurva ROC dengan kejadian abortus dapat dijelaskan pada Tabel 4 berikut ini.

**Tabel 4.** Hubungan kadar protein Bcl-2 dan kaspase-3 pada nilai penentu berdasarkan kurva Receiver Operating Characteristics (ROC) dengan kejadian abortus

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

Keterangan: \*) Chi Square Test

Tabel 4 menunjukkan hasil analisis uji Chi Square pada derajat kepercayaan 95% bahwa terdapat hubungan kadar Bcl-2 dengan kejadian abortus dengan nilai  $p=0,009$  (nilai  $p\leq 0,05$ ) dan analisis keamatan menunjukkan bahwa kadar Bcl-2 >6,49 memiliki risiko kejadian abortus 3,58 kali dibandingkan dengan kadar protein Bcl-2 ≤6,49.

Berdasarkan Tabel 4 terlihat bahwa hasil analisis Chi Square Test pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa terdapat hubungan kadar kaspase-3 dengan kejadian abortus dengan nilai  $p<0,001$  (nilai  $p\leq 0,05$ ) dan analisis keamatan menunjukkan bahwa kadar kaspase-3 >11,25 memiliki risiko kejadian abortus 28,63 kali dibandingkan dengan kadar protein kaspase-3 ≤11,25.

**Kadar protein Bcl-2 dan kaspase-3 sebagai prediktor kejadian abortus berdasarkan regresi logistik berganda**

Kadar Bcl-2 dan kaspase-3 sebagai prediktor kejadian abortus berdasarkan regresi logistik berganda dapat dijelaskan pada Tabel 5 berikut ini.

**Tabel 5.** Kadar protein Bcl-2 dan kaspase-3 sebagai prediktor kejadian abortus berdasarkan Regresi Logistik Berganda

| Prediktor       | B     | SE    | Nilai p | OR (95%CI)          |
|-----------------|-------|-------|---------|---------------------|
| Kadar Bcl-2     | 0,991 | 0,651 | 0,12    | 2,69 (0,75-9,65)    |
| Kadar kaspase-3 | 3,211 | 0,727 | <0,001  | 24,79 (5,96-103,15) |
| Konstanta       |       |       |         | -2,887              |

\*Multiple Logistic Regression Test

Tabel 5 menunjukkan nilai prediksi kadar kaspase-3 mempunyai nilai  $\beta$  koefisien 3,211, sedangkan kadar Bcl-2 adalah 0,991. Hal tersebut menunjukkan bahwa kaspase-3 merupakan prediktor yang paling baik dalam memprediksi kejadian abortus dibandingkan kadar Bcl-2. Dari hasil analisis regresi logistik ganda, tampak kadar kaspase-3 mempunyai pengaruh bermakna terhadap kejadian abortus.

## PEMBAHASAN

**Karakteristik subjek penelitian**

Terdapat berbagai hasil penelitian mengenai pengaruh usia ibu dan jumlah paritas terhadap terjadinya abortus. Namun, secara umum disepakati bahwa usia ibu  $\geq 35$  tahun dan meningkatnya jumlah paritas, terdapat peningkatan jumlah abortus.<sup>34,35</sup> Oleh karena itu, pada penelitian ini hanya ibu yang berusia kurang dari 35 tahun yang diikutsertakan ke dalam penelitian. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara usia ibu pada kejadian abortus dan kehamilan normal ( $p=0,568$ ), dan tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara jumlah paritas pada kejadian abortus dan kehamilan normal ( $p=0,629$ ), sehingga kedua kelompok tersebut layak untuk dibandingkan.

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.<sup>10,35,36</sup> Pada penelitian ini subjek yang diteliti adalah ibu dengan usia kehamilan 10-20 minggu berdasarkan hari pertama haid terakhir. Tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara usia kehamilan pada kejadian abortus dan kehamilan normal ( $p=0,484$ ) sehingga kedua kelompok tersebut layak untuk dibandingkan.

Setelah dilakukan analisis statistik dan *matching* dengan maksud memperoleh sampel yang homogen terhadap kedua kelompok berdasarkan hasil analisis uji *Chi square* pada derajat kepercayaan 95% karakteristik subjek penelitian berdasarkan usia ibu, jumlah paritas, dan usia kehamilan antara subjek dengan abortus dan kehamilan normal adalah homogen sehingga dapat dianalisis lebih lanjut.

**Kadar protein Bcl-2 dan kaspase-3 pada kehamilan normal dan abortus**

Bcl-2 adalah *proto-oncogene* pertama yang teridentifikasi dapat menghambat apoptosis di berbagai macam jenis sel.<sup>37</sup> Protein ini adalah prototipe keluarga pro- dan anti-apoptosis yang memiliki kesamaan struktur homologi pada keempat sikuens peptidanya yang dikenal dengan Bcl-2 *homology* (BH) *domains*. Kadar Bcl-2 ditemukan menurun pada plasenta sitotrofoblas di kehamilan dengan penyulit pre-eklampsia dibandingkan dengan yang tidak dengan pre-eklampsia.<sup>38,39</sup> Savion dkk. melaporkan penurunan Bcl-2 berhubungan dengan apoptosis dan berakhir dengan abortus pada hewan percobaan.<sup>29</sup> 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.<sup>40</sup>

Tabel 2 menunjukkan bahwa rerata kadar Bcl-2 pada subjek penelitian yang mengalami abortus lebih tinggi dibandingkan dengan kehamilan normal yaitu 7,490 ng/ml dengan simpangan baku 1,71 dan median 7,11, sedangkan subjek penelitian dengan kehamilan normal yaitu 7,490 ng/ml dengan simpangan baku 3,938 dan median 6,44. Hasil analisis uji Mann Whit-

ney 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, terdapat kecenderungan terjadinya penurunan kadar Bcl-2 pada pasien-pasien abortus dibandingkan dengan kadarnya pada kehamilan normal. Selain itu, penelitian ini menunjukkan bahwa jalur mitokondria memegang peranan pada apoptosis dalam memediasi kegagalan kehamilan yang diinduksi oleh regulasi Bcl-2.

Kaspase-3 merupakan tahap akhir dari jalur kaskade kaspase dan merupakan eksekutor dari kedua jalur di atasnya, jalur ekstrinsik maupun intrinsik.<sup>41-4</sup> *Poly (ADP-ribose) polymerase* (PARP) adalah protein pertama yang teridentifikasi sebagai substansi dari kelas kaspase. PARP mengkatalisasi sintesis poli (ADP-ribose) dari *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD<sup>+</sup>) dan PARP juga mengikat pecahan rantai DNA serta memodifikasi protein-protein di dalam inti dengan mengikat rantai poli ADP-ribose.<sup>45</sup>

PARP diaktivasi oleh kaspase-3, dan proses ini terjadi sebelum penghancuran inti DNA menjadi pecahan *internucleosomal* yang merupakan karakter dari apoptosis. De Falco dan kawan-kawan dalam penelitiannya yang menggunakan hewan percobaan menunjukkan bahwa kompartemen sitotrofoblas pada trimester pertama terdapat peningkatan protein kaspase-3 yang dilihat dengan teknik imunohistokimia. Hasil ini juga didukung oleh Hammer dan Huppert.<sup>26</sup> Torchinsky dalam penelitiannya yang menyebutkan bahwa keterlibatan aktivator pro-apoptosis dapat menyebabkan apoptosis yang berlebihan berlanjut dengan adanya kematian sel yang akhirnya akan menyebabkan abortus.<sup>24</sup>

Bertoja dkk. melaporkan pada penelitiannya membandingkan aktivitas kaspase-3 pada kehamilan normal dan abortus dengan masing-masing lima sampel pada plasenta binatang percobaan dengan menggunakan spektrofotometer didapatkan secara statistik tidak bermakna, meskipun didapatkan sedikit peningkatan pada abortus. Data di atas ditampilkan dengan median  $\pm 75\%$  *quartiles* dievaluasi dengan menggunakan uji non parametrik Mann-Whitney didapatkan hasil bermakna ( $p=0,05$ ). Penelitian tersebut dilanjutkan untuk melihat fragmentasi DNA menggunakan *TdT-mediated dUTP nick end labelling* (TUNEL)<sup>+</sup> 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 ( $p \leq 0,05$ ).<sup>46</sup>

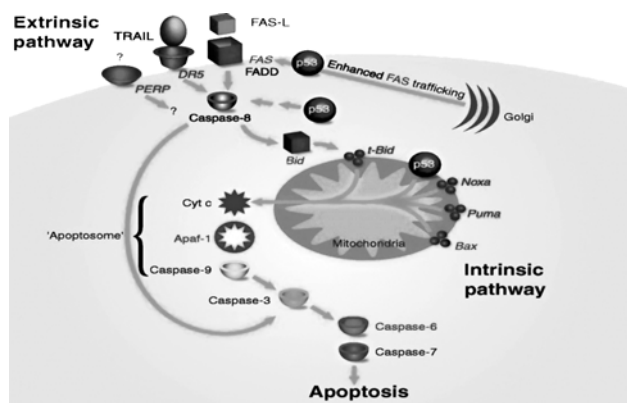
Pada penelitian ini (Tabel 2) didapatkan peningkatan kaspase-3 yang bermakna pada pasien abortus dibanding dengan kehamilan normal secara statistik ( $p=0,001$ ). Didapatkan rata-rata kadar kaspase-3 sebesar 14,94 mg/ml pada kehamilan normal dan 112,74 mg/ml pada pasien abortus. Pada kehamilan normal kadar kaspase-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 7,5 mg/ml.

### Korelasi antara kadar protein Bcl-2 dan kaspase 3 pada abortus

Abortus merupakan bentuk yang paling umum dari kematian embrio yang disebabkan oleh kegagalan kehamilan dini.<sup>20</sup> 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.<sup>21</sup> Lebih jauh, kegagalan kehamilan pada trimester pertama berhubungan erat dengan peningkatan apoptosis di sinsitiotrofoblas dibandingkan dengan kehamilan normal.<sup>22</sup>

Apoptosis merupakan proses yang sangat kompleks yang dikontrol oleh berbagai gen, di antaranya keluarga Bcl-2 dan kaskade kaspase (*caspase cascade*). Keduanya berperan dalam regulasi apoptosis baik dalam kondisi normal maupun abnormal, seperti kegagalan kehamilan.<sup>23</sup> 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 di dalam prosesnya.

Kaspase-3 merupakan tahap akhir dari jalur kaskade kaspase dan merupakan eksekutor dari kedua jalur di atasnya yaitu jalur ekstrinsik maupun intrinsik. Salah satu jalur intrinsik yang mempengaruhi kaspase 3 adalah Bcl-2, meskipun jalur ekstrinsik juga mempengaruhinya (Gambar 2).<sup>42-4</sup>



**Gambar 2.** Jalur ekstrinsik dan intrinsik apoptosis  
Sumber: Green dkk.<sup>43</sup> Haupt dkk.<sup>44</sup>

Pada penelitian ini terlihat bahwa hasil analisis statistik dengan korelasi Spearman pada derajat kepercayaan 95% menunjukkan bahwa tidak terdapat korelasi yang bermakna antara kadar protein Bcl-2 dan kaspase-3 pada kehamilan normal dan abortus dengan nilai  $p=0,426$  (nilai  $p>0,05$ ) dan dengan kekuatan hubungan positif sangat lemah ( $r=0,093$ ).

Kelemahan pada penelitian ini adalah sampel diambil dari serum karena serum ibu masih berpengaruh dalam pendekatan secara laboratorium terhadap apoptosis. Penelitian ini tidak bisa menentukan batas terjadinya apoptosis pada kejadian abortus karena kadar

yang didapat belum bisa menunjukkan lokasi proses apoptosis. Sebab, hal itu tidak menjadi tujuan pada penelitian ini.

Data dari penelitian ini mendukung teori yang menyatakan bahwa pada manusia proses apoptosis berhubungan dengan kegagalan kehamilan, dalam hal ini adalah abortus. Penelitian ini menunjukkan kadar konsentrasi protein-protein pada proses apoptosis (Bcl-2 dan kaspase-3) pada pasien-pasien abortus. Penelitian ini menunjukkan bahwa kaspase-3 berperan penting dalam terjadinya apoptosis pada pasien abortus dan pentingnya protein ini dalam proses kehamilan. Penelitian ini membuktikan bahwa apoptosis yang berlebihan bertanggung jawab, setidaknya memberikan kontribusi, atas terjadinya kegagalan kehamilan.

Metodologi penelitian ini dilakukan secara kasus kontrol mengingat keterbatasan dana dan waktu. Untuk melihat prevalensi dari kejadian abortus perlu dilakukan metode kohort pada kasus-kasus ancaman abortus dan sampel yang lebih banyak.

### KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan umum adalah kadar protein Bcl-2 pada abortus lebih rendah dibanding pada kehamilan normal; kadar protein kaspase-3 pada kasus abortus lebih tinggi daripada kehamilan normal; dan tidak terdapat korelasi antara kadar protein Bcl-2 dan kaspase-3 pada kehamilan normal dan abortus, dengan kekuatan hubungan positif sangat lemah. Sementara itu, kesimpulan khusus pada penelitian ini Bcl-2 yang mempunyai nilai batas (*cut-off point*)  $>6,49$  mempunyai kecenderungan abortus 3,58 kali ( $OR=3,58$ ) dan kaspase-3 yang mempunyai nilai batas (*cut-off point*)  $>11,25$  mempunyai kecenderungan abortus 28,63 kali ( $OR=28,63$ ).

Dengan mengacu pada hasil penelitian, beberapa saran dapat dianjurkan sebagai berikut. Pemeriksaan kadar protein kaspase-3 dapat dipertimbangkan untuk uji diagnostik kasus abortus (sensitivitas  $>80\%$ ); dan penelitian ini dapat dilanjutkan secara prospektif (kohort) untuk mencari faktor-faktor risiko pada pasien ancaman abortus pada kelompok Bcl-2 yang mempunyai nilai batas (*cut-off point*)  $>6,49$  dan kaspase-3 yang mempunyai nilai batas (*cut-off point*)  $>11,25$ .

### RUJUKAN

1. Kupesic S, Kurjak A, Aksamija A. Threatened abortion: new insights by color Doppler, three- and four-dimensional ultrasound. Dalam: Chervenak FA, Kurjak A, Papp Z, editor. The fetus as a patient: the evolving challenge. New York, London: Parthenon Publishing 2002: 23-38.
2. Stirrat GM, Wardle PG. Recurrent miscarriage. Dalam: James DK, Sterr PJ, Weiner CP, Gonik B, editor. High risk pregnancy management option. Edisi ke-2. London: WB. Saunders 2001: 91-110.
3. Cunningham FG, MacDonald, Gant, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hankins, et al. Abortion. Dalam: Williams Obstetrics. 21<sup>st</sup> ed. Connecticut: Appleton and Lange. 2001: 855-69
4. Hemminki E, Forssas E. Epidemiology of miscarriage and its relation to other reproductive events in Finland. Am J Obstet Gynecol 1999;181(2):396-401.
5. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Threatened abortion: a risk factor poor pregnancy outcome, a population-based screening study. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:745-50

6. Kalinka J, Szekeres-Bartho J. The impact of dydrogesterone supplementation on hormonal profile and progesterone-induced blocking factor concentrations in women with threatened abortion. *AJRI* 2005; 53:166-71
7. Hill JA. Recurrent pregnancy loss. Dalam: Creasy RK, Resnik R, editor. *Maternal-fetal medicine principle and practice*. Edisi ke-5. Philadelphia: Saunders 2004: 579-601
8. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod* 2004; 19(7): 1644-6.
9. Gilbert ES, Harmon JS, editor. *Manual of high risk pregnancy and delivery*. Edisi ke-3. St Louis: Mosby; 2003
10. Rosevear S. Bleeding in Early Pregnancy. Dalam: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B, penyunting. *High Risk Pregnancy Management Options*. Edisi kedua. London: WB Saunders 2000: 67-7
11. Cheng CL, Agoestina T, Harbin. Maternal mortality at twelve teaching hospital in Indonesia, An epidemiology analysis. *Int J Gynecol Obstet* 1981; 19:260-7.
12. Laporan tahunan. Bandung: Bagian/SMF Obtetri dan Ginekologi FKUP/RSHS, 2003-2006
13. Catt JW, Henman M. Toxic effects of oxygen on human embryo development. *Hum Reprod* 2000; 16:199-206.
14. Kupesic S, Matijevic R, Kurjak A. Early pregnancy loss. Dalam: Kurjak AC, Carrera JM, editor. *The embryo as a patient*. New York: The Parthenon Publishing Group 2001: 70-80.
15. Handono B. Peran antioksidan vitamin C pada abortus iminens melalui interaksi superoksida dismutase, interferon, interleukin 4, vascular cells adhesion molecule-1, dan aliran darah arteri spiralis desidua. Disertasi. Program Pascasarjana Universitas Padjadjaran. Bandung. 2008.
16. 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.
17. Zulmaita, Wirakusumah FF, Krisnadi SK. Perbandingan kadar Vaskuler Growth Factor serum antara penderita abortus imminens dengan kehamilan normal. Bandung: Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran; 2005
18. 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
19. Wilson R, Ling H, MacLean MA, Mooney, Kinane D, McKillop JH, et al. Thyroid antibody titre and avidity in patients with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 1999; 71:558-61.
20. Clark DA, Ding JW, Chaouat G. Unexplained Sporadic and Recurrent miscarriage in the New Millenium: a critical analysis of immune mechanisms and treatments. *Hum Reprod update* 2001; 7:501-11
21. 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; 42:100-9
22. 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
23. Brill A, Torchinsky A, Carp H, Toder V. The role of apoptosis in normal and abnormal embryonic development. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16(10):512-9.
24. Torchinsky A, Toder V. To Die or Not to Die: the Function of the Transcription Factor NF-kB in Embryos Exposed to stress. *Am J Reprod Immunol* 2004; 51:138-43
25. Danihel L, Gomolcak P, Korbel M, Pruzinec J, Vojtaššak J, Janik P et al. Expression of Proliferation and Apoptotic Markers in Human placenta During Pregnancy. *Acta Histochem* 2002; 104(4):335-8
26. 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
27. Toder V, Carp H, Fein A, Torchinsky A. The role of pro-and anti apoptotic molecular interactions in embryonic maldevelopment. *Am J Reprod Immunol* 2002; 48:235-44
28. Jerzak M, Bischof P. Apoptosis in the first trimester human placenta: the role in maintaining immune privilege at the maternal-foetal interface and in the trophoblast remodeling. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002; 100:138-42
29. 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; 47:118-27
30. Murray RK. Kanker, gen kanker, dan faktor pertumbuhan. Dalam: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Biokimia Harper*. Edisi 25. Jakarta: EGC 2003; 750-73
31. Huppertz B, Mamed Kadyrov M, Kingdom JCP. Apoptosis and its role in the trophoblast. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195:29-39
32. Sun QH, Peng JP, Xia HF, Yang Y. IFN- $\gamma$  Promotes Apoptosis of the Uterus and Placenta in Pregnant Rat and Human Cytotrophoblast Cells. *Journal of Interferon & Cytokine Research* 2007; 27:567-78
33. Dockrell DH. The multiple roles of Fas ligand in the pathogenesis of infectious diseases. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:766-79
34. Affandi B, Widohariadi, Adriaansz G, Santoso BI, Harijono S, Azhari, dkk. Asuhan pascakeguguran. Dalam: Buku acuan pascakeguguran. Edisi kedua. Jakarta: JNPK-KR/POGI 2002:1-5
35. Garmel SH. Early Pregnancy Risks. Dalam: DeCherney AH, Nathan L, editor. *Current Obstetric and Gynecologic and Treatment*. Boston: McGraw-Hill Co 2003:272-85
36. Beischer NA, Mackay EV. Bleeding in Early Pregnancy. Dalam: *Obstetrics and The Newborn an Illustrated Textbook*. edisi kedua. Sydney: WB Saunders 1998:140-8
37. 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.
38. 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
39. Levy R, Nelson DM. To Be or Not to Be, That is the Question. *Apoptosis in Human Trophoblast*. *Placenta* 2000; 21:1-13
40. Reed JC. Foreword. *Oncogene* 2008; 27:6192-3
41. Heazell AEP, Crocker IP. Live and Let Die - Regulation of Villous Trophoblast Apoptosis in Normal and Abnormal Pregnancies. *Placenta* 2008; 29:772-83
42. Karp G. Signal Transduction. In: *Cell and Molecular Biology: Concepts and experiment*, 5<sup>th</sup> ed. Denvers: John Wiley 2008; 653-55
43. Green DR. Apoptotic pathways: Road to ruin. *Cell* 1998; 94:695-98
44. Haupt S, Berger M, Goldberg Z, Haupt Y. Apoptosis-the p53 network. *J Cell Sci* 2003; 116:4077-85
45. Satoh MS, Lindahl T. Role of poly (ADP-ribose) formation in DNA repair. *Nature*.1992; 356(6367): 356-8
46. Bertoja AZ, Zenclussen ML, Wollenberg I, Paeschke S, Sollwedel A, Gerlof K, et al. Upregulation of Bcl-2 at the Foetal-Maternal Interfase from Mice Undergoing Abortion. *Scandinavian Journal of Immunology* 2005;61