

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Jumlah kejadian dari diabetes terus mengalami peningkatan di seluruh dunia. Penyakit ini adalah penyebab dari banyak penyakit kronik yang menyebabkan kematian di seluruh dunia. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) membagi diabetes melitus berdasarkan etiologi yaitu Diabetes Melitus Tipe 1 (DMT1), Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2), Diabetes Melitus Tipe Lain, dan Diabetes Melitus Gestasional (DMG). *Internatonal Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan terdapat 20,4 juta pada tahun 2019 mengalami kondisi hiperglikemia dalam kehamilan, yang mana 83,6% disebabkan oleh Diabetes Melitus Gestasional.¹ Diabetes Melitus Gestasional (DMG) merupakan suatu keadaan pada wanita yang tanpa diagnosis diabetes sebelumnya menampilkan kadar glukosa darah yang tidak normal pada kehamilan. Hiperplasia sel β pankreas terjadi akibat stimulasi dari laktogen dan prolaktin plasenta pada kehamilan normal sehingga kadar insulin meningkat. Ketidakmampuan untuk mengatasi resistensi insulin pada kehamilan tersebut meskipun terjadi hiperplasia sel β menyebabkan DMG.²

Resistensi Insulin progresif mulai berkembang dari sekitar pertengahan kehamilan dan berlanjut pada trimester ketiga pada kehamilan.² Hormon yang disekresikan plasenta seperti laktogen plasenta manusia, dan hormon pertumbuhan plasenta manusia merupakan kemungkinan dari penyebab terjadinya resistensi insulin pada kehamilan. Berbagai peningkatan hormon seperti progesteron, estrogen, dan kortisol selama kehamilan juga memberikan kontribusi pada gangguan keseimbangan glukosa insulin.³

Prevalensi dari DMG ditemukan berkisar <5% di negara-negara seperti Belgia, Pakistan, Inggris, Korea Selatan, Irlandia dan Afrika Selatan, hingga <10% di Turki, Brasil, Italia, Amerika Serikat, Australia dan Maroko, dengan prevalensi setinggi 20% di Nepal dan Bermuda. Laporan dari Federasi Diabetes Internasional memperkirakan yaitu 16% dari kelahiran hidup di seluruh dunia tahun 2013 mengalami komplikasi hiperglikemia pada kehamilan.⁴

Prevalensi dari DMG di Indonesia (menurut kriteria diagnostik O'Sullivan) adalah 1,9 sampai 3,6% dan sejumlah 40-60% dari kelompok ini akan berkembang menjadi Diabetes Melitus Tipe 2 (DMT2) atau gangguan toleransi glukosa. Pada dua rumah sakit di Sumatera Barat pada 2014-2015 ditemukan 655 dari 3536 wanita hamil (19%) mengalami DMG. Kejadian DMT2 dan toleransi glukosa terganggu setelah 6 tahun persalinan ditemukan pada 46 wanita dengan DMG.⁵ Untuk mempertimbangkan morbiditas dan mortalitas yang serius pada ibu dan bayi, harus ada pengobatan yang efektif.

Wanita dengan DMG mempunyai risiko lebih tinggi terjadinya gangguan hipertensi seperti hipertensi gestasional, eklamsia dan pre eklamsia. Adapun pada janin dapat mengalami pertumbuhan yang berlebihan, sehingga berisiko terjadinya trauma kelahiran, morbiditas ibu pada persalinan sesar, hipoglikemia neonatal, dan distosia bahu.⁶

Wanita dengan DMG akan terdiagnosis setelah dilakukannya skrining pada 24 minggu - 32 minggu usia kehamilan menggunakan pemeriksaan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO). Menurut *World Health Organization* (WHO) menegaskan diagnosis tentang DMG harus melakukan pemeriksaan TTGO dengan beban glukosa 75 gram. Kadar glukosa plasma ≥ 110 mg/dl - 126 mg/dl menunjukkan glukosa puasa terganggu dan dikatakan diabetes jika ≥ 126 mg/dl, jika pada glukosa plasma 2 jam setelah pemberian 75 g glukosa oral didapatkan kadar glukosa ≥ 140 mg/dl - < 200 mg/dl menunjukkan toleransi glukosa terganggu dan dikatakan diabetes jika ≥ 200 mg/dl.⁷

Keadaan hiperglikemia saat kehamilan dapat menginduksi terjadinya stres oksidatif, sehingga mengakibatkan peningkatan apoptosis sel endotel secara in vitro dan in vivo yang dibuktikan dengan adanya peningkatan pembentukan radikal bebas dan penurunan kapasitas antioksidan. Mekanisme *Reactive Oxygen Species* (ROS) dalam membuat kerusakan jaringan pada kondisi hiperglikemia dipercepat dengan empat mekanisme molekuler penting yaitu aktivasi *Protein Kinase C* (PKC), peningkatan jalur heksosamin, peningkatan *Advanced Glycation End Product* (AGE), dan peningkatan jalur poliol.⁸ Hiperglikemia mempunyai pengaruh terhadap *Nitric Oxide* (NO). Bioaktivitas NO berhubungan dengan fungsi endotel yang dipengaruhi oleh ROS khususnya superoxid. Reaksi NO dengan superoxide

akan menghasilkan *Peroxynitrit* (ONOO-) (reaktif nitrogen spesies) sehingga akan mengoksidasi *Pteridin Tetrahydrobiopterin* (BH4) (merupakan kofaktor untuk *Nitric Oxide Synthase*). Akibat BH4 yang teroksidasi, *Nitric Oxide Synthase* (NOS) akan lebih cenderung menghasilkan superoksida daripada menghasilkan NO, akibatnya sintesis NO menurun. Penurunan kadar NO dapat mengakibatkan vasokonstriksi pada pembuluh darah, sehingga distribusi oksigen yang dibawa oleh hemoglobin mengalami penurunan dan menyebabkan hipoksia pada jaringan yang ditandai dengan peningkatan HIF-1 α .⁹Keadaan hipoksia dan iskemik plasenta menjadi salah satu teori penyebab terjadinya preeklamsia yang diakibatkan oleh invasi sitotrofoblas yang abnormal pada preeklamsia.¹⁰

Terapi DMG pada umumnya sama dengan terapi pada DM, tetapi sampai saat ini pada penggunaan obat oral untuk DMG tidak direkomendasikan karena masih terdapat kontroversi terkait efek obat yang dapat melewati sawar plasenta dan dapat mempengaruhi janin.⁵ *Food and Drug Administration* (FDA) di Inggris dan Amerika juga tidak merekomendasikan terkait penggunaan obat oral untuk penderita DMG karena ada efek samping jangka panjang bagi janin, sehingga pemilihan obat alternatif dari tanaman yang memiliki efek jauh lebih rendah dibandingkan obat-obatan kimia untuk penderita DMG dapat menjadi alternatif pilihan lain.¹¹

Penggunaan tanaman kemangi sebagai obat alternatif antidiabetes telah banyak diuji salah satunya penelitian Amrani dkk yang mengatakan bahwa dapat mengatasi kondisi hiperglikemia. Pada penelitian lain Menurut Ezeani dkk, Ekstrak kemangi (*Ocimum basilicum*) dengan dosis 100 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB dilaporkan dapat memberikan hasil yang signifikan dalam menurunkan glukosa darah.¹² Senyawa yang terkandung dalam ekstrak daun kemangi yang berperan dalam menurunkan kadar glukosa darah adalah flavonoid, saponin dan tanin. Flavonoid berperan dalam peningkatan sekresi insulin di sel β pankreas yang juga mencegah kerusakan sel β pankreas karena memiliki aktivitas sebagai antioksidan yang bekerja dengan cara menangkap atau menetralkan radikal bebas yang terkait dengan gugus *Nitric oxide* (NO) sehingga dapat memperbaiki keadaan jaringan yang rusak.¹³ Saponin bekerja dengan cara meningkatkan sekresi insulin di sel β pankreas, meningkatkan uptake glukosa, dan menghambat penyerapan glukosa

didalam usus halus. Tanin bekerja sebagai antihyperglikemia dengan cara meningkatkan glikogenesis serta berfungsi sebagai astringen yang dapat mengerutkan membran epitel usus halus sehingga menghambat penyerapan glukosa dan pada akhirnya akan menurunkan kadar glukosa darah.¹³

Sejauh penelusuran penulis belum menemukan penelitian yang melihat ekspresi HIF-1 α pada tikus model diabetes melitus gestasional setelah pemberian daun kemangi. Berdasarkan masalah dan latar belakang di atas penulis tertarik untuk melihat apakah ada pengaruh pada ekspresi HIF-1 α yang diberikan ekstrak kemangi pada tikus model DMG.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan hal yang telah diuraikan di atas rumusan masalah penelitian ini adalah : Apakah ada pengaruh pemberian kemangi (*Ocimum Basilicum L*) terhadap ekspresi HIF-1 α pada tikus model DMG?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kemangi (*ocimum basilicum*) terhadap ekspresi HIF-1 α pada tikus model diabetes melitus gestasional.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kemangi 100 mg/KgBB pada tikus model diabetes melitus gestasional.
2. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kemangi 200 mg/KgBB pada tikus model diabetes melitus gestasional.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Akademisi

Peneliti dapat lebih meningkatkan kemampuan dalam proses pengerjaan tinjauan sistematis, mengetahui informasi ilmiah mengenai pengaruh HIF-1 α pada tikus DMG yang diberi daun kemangi, serta mampu mengembangkan sikap berpikir ilmiah dan sistematis.

1.4.2 Bagi Praktisi

Memberikan informasi mengenai pengaruh HIF-1 α pada tikus DMG yang diberi daun kemangi, sehingga dapat menjadi masukan dalam ilmu kedokteran demi meningkatkan pelayanan di bidang farmakologi klinik.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Memberikan informasi dan wawasan bagi masyarakat yang akan atau sudah memiliki anggota keluarga yang sedang memasuki masa kehamilan, sehingga dapat memberikan perhatian khusus terhadap pengobatan tradisional sebagai wujud langkah preventif terkait DMG pada masa kehamilan.

