

# BAB 1

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Istilah Diabetes Melitus Gestasional (DMG) mengacu pada adanya intoleransi glukosa yang ditemukan pertama kali pada kehamilan.<sup>1</sup> Prevalensi DMG dilaporkan bervariasi tergantung dari usia, etnis, obesitas atau kelebihan berat badan, gaya hidup, dan riwayat diabetes melitus tipe 2 dalam keluarga. Rentang prevalensi DMG di dunia berkisar antara 1% hingga 28%.<sup>2</sup> Menurut Wang et al., prevalensi global DMG adalah 14,2% dengan rincian menurut regio yaitu 7,1% di Amerika Utara dan Karibia, 7,8% di Eropa, 10,4% di Amerika Selatan dan Amerika Tengah, 14,2% di Afrika, 14,7% di Pasifik Barat, 20,8% di Asia Tenggara, serta 27,6% di Timur Tengah dan Afrika Utara. Prevalensi DMG di negara berpendapatan rendah, menengah dan tinggi masing-masing adalah 12,7%, 9,2% dan 14,2%.<sup>3</sup>

DMG merupakan keadaan hiperglikemia sementara yang hanya terjadi ketika kehamilan yang ditandai dengan perubahan hormonal, metabolik, dan imunologis yang signifikan pada kehamilan untuk menopang kebutuhan janin yang sedang berkembang, dimana ditemukan peningkatan kadar sitokin proinflamasi.<sup>4</sup> Komponen penting dari patofisiologi diabetes DMG yaitu gangguan sel beta pankreas dan resistensi insulin jaringan.<sup>5</sup>

Wanita dengan DMG kemungkinan akan mengalami komplikasi kardiovaskular akut maupun kronis seperti penyakit arteri koroner, aterosklerosis, gagal jantung, stroke dan preeklamsia terutama pada wanita hamil dengan usia yang lebih tua. Hal tersebut dapat terjadi karena perubahan regulasi glukosa-insulin terkait usia dan penuaan pembuluh darah yang dapat memperburuk hasil kehamilan pada wanita hamil usia lebih tua.<sup>6</sup> DMG dapat memengaruhi terjadinya preeklamsia dengan menginduksi iskemia plasenta, meningkatkan stres oksidatif dan peradangan. Pada sebagian besar penelitian, DMG secara independen dikaitkan dengan preeklamsia.<sup>7</sup>

Komplikasi DMG juga terjadi pada janin. Sebuah penelitian telah menegaskan bahwa DMG yang tidak diobati hampir selalu berkaitan dengan makrosomia janin yaitu berat badan lahir lebih dari 4.000 gram. Jumlah glukosa yang lebih tinggi yang

melewati plasenta ke dalam sirkulasi janin menyebabkan terjadinya peningkatan resistensi insulin yang merupakan alasan utama dari faktor risiko makrosomia. Hal ini mengakibatkan jumlah glukosa ekstra tersebut disimpan dalam bentuk lemak tubuh pada janin dan menyebabkan makrosomia.<sup>8</sup>

Mekanisme yang mendasari terjadinya DMG melalui disfungsi sel beta pankreas dapat bervariasi dan kompleks, namun disfungsi sel beta dianggap sebagai hasil dari produksi insulin yang berlebihan akibat respons terhadap kelebihan glukosa kronis pada ibu hamil. Gangguan produksi insulin dapat terjadi pada setiap tahap dari proses, yang terdiri dari sintesis proinsulin, modifikasi pascatranslasi, penyimpanan dalam bentuk granul, deteksi kadar glukosa darah, atau mekanisme kompleks yang mendasari perpindahan granula ke luar sel. Disfungsi sel beta pankreas ini diperburuk dengan adanya resistensi insulin.<sup>5</sup>

Beberapa perubahan fisiologis terjadi dalam tubuh wanita hamil. Pada awal kehamilan, sensitivitas jaringan terhadap insulin meningkat. Hal ini menguntungkan karena dapat menghasilkan energi untuk selama periode kehamilan. Namun terdapat peningkatan fisiologis dalam sekresi hormon kehamilan seperti estrogen, progesteron, *human placental lactogen* (hPL) atau hormon pertumbuhan plasenta pada minggu berikutnya yang memiliki efek antagonis terhadap insulin. Hormon-hormon tersebut disekresikan melalui plasenta dan menyebabkan peningkatan resistensi insulin pada jaringan ibu.<sup>9</sup>

Diabetes Melitus Gestasional terjadi akibat ketidakseimbangan proses imunologis selama kehamilan, yang ditandai oleh peningkatan beberapa sitokin dan penanda inflamasi diantaranya seperti interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6), dan tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) sebagai penanda inflamasi seperti protein C-reaktif (CRP) meningkat pada sistem sirkulasi wanita hamil dengan DMG. Sitokin IL-1 $\beta$  dapat menginduksi sitokin lainnya yaitu IL-6 dan TNF- $\alpha$  serta penanda CRP.<sup>10</sup> Interleukin-1 $\beta$  adalah sejenis sitokin proinflamasi yang dikodekan oleh gen IL1B. Peningkatan kadar protein IL-1 $\beta$  telah dilaporkan meningkatkan respons inflamasi yang menyebabkan kerusakan sel beta pankreas melalui produksi oksida nitrat, dan juga menghambat pelepasan insulin di pulau pankreas.<sup>11</sup>

Manajemen untuk menatalaksana DMG terdiri dari perubahan kebiasaan dan gaya hidup, terapi nutrisi medis, aktivitas fisik, dan terapi farmakologis. Obat-obatan yang digunakan untuk terapi DMG adalah insulin dan metformin. Namun terapi farmakologis memiliki efek samping pada ibu hamil maupun janin.<sup>12,13</sup> Oleh karena itu, terapi herbal yang terdiri dari ekstrak tanaman dan senyawa bioaktif berdasarkan hasil beberapa penelitian dapat digunakan sebagai tatalaksana alternatif DMG.<sup>14</sup>

Tanaman herbal yang dikenal saat ini hanya 15% yang digunakan untuk potensi obat. Tanaman herbal terutama yang bersifat aromatik telah digunakan sebagai obat-obatan tradisional dan mata pencaharian lokal untuk peningkatan pendapatan. Selain itu tanaman ini juga telah dikenal luas yang digunakan sebagai penyedap makanan, kosmetik, dan minuman. Menyadari pentingnya tanaman herbal yang berpotensi menjadi agen terapeutik baru yang lebih aman, peneliti melakukan skrining untuk mempelajari aktivitas obat dan senyawa fitokimia yang terkandung pada tanaman tersebut. Salah satunya merupakan *Ocimum basilicum* atau lebih dikenal sebagai kemangi.<sup>15</sup>

Kemangi (*Ocimum basilicum*) telah digunakan sebagai pengobatan tradisional di beberapa daerah Asia dan Eropa. Alasan daun kemangi dimanfaatkan sebagai obat-obatan tradisional karena mudah ditemukan, aromanya yang harum dan memiliki rasa yang lezat sehingga sering dijadikan tambahan penyedap makanan dan peneliti mulai melakukan eksperimen terhadap daun tersebut. Menurut beberapa eksperimen, ekstrak daun kemangi bersifat antidiabetes, antioksidan, antiinflamasi, antimikroba, antispasmodik, dan antitumor. Karena diketahui memiliki sifat antidiabetes, ekstrak daun kemangi dapat mengontrol dan menurunkan glukosa darah. Eksperimen yang dilakukan pada tikus diabetes menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun kemangi terbukti dapat menurunkan glukosa darah dan produk akhir glikasi lanjutan.<sup>16</sup> Dalam penelitian Ezeani *et al.*, ekstrak daun kemangi dengan dosis 100 mg/kgBB dan 200 mg/kgBB menunjukkan kemampuan untuk menghasilkan penurunan glukosa darah yang signifikan.<sup>17</sup>

Ekstrak daun kemangi ditemukan kandungan zat alkaloid, flavonoid, tanin, dan saponin. Alkaloid merangsang hipotalamus untuk meningkatkan sekresi *growth*

*hormone releasing hormone* (GHRH) yang menyebabkan kelenjar hipofisis mengeluarkan lebih banyak *growth hormone* (GH). Dengan kadar GH yang tinggi, hepar mengeluarkan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1). Efek IGF-1 yang hipoglikemik termasuk mengurangi glukoneogenesis sehingga kebutuhan glukosa darah dan insulin berkurang. Flavonoid membantu meningkatkan sekresi insulin di sel  $\beta$  pankreas dan mencegah kerusakan sel  $\beta$  pankreas dengan cara menangkap atau menetralkan radikal bebas yang terkait dengan gugus *nitric oxide* (NO) yang dapat memperbaiki kondisi jaringan yang rusak. Saponin berfungsi dengan merangsang sekresi insulin pada sel  $\beta$  pankreas, meningkatkan penyerapan glukosa serta menghambat penyerapan glukosa di usus halus. Selanjutnya, tanin meningkatkan glikogenesis dan bertindak sebagai astringen, mengontraksikan membran epitel usus halus, menghambat penyerapan glukosa, yang pada akhirnya terjadi penurunan kadar gula darah.<sup>18</sup>

Penulis telah menemukan penelitian tentang pengaruh ekstrak daun kemangi (*Ocimum basilicum*) terhadap sitokin proinflamasi lain seperti IL-6 dan TNF- $\alpha$  pada tikus model diabetes melitus gestasional. Namun sejauh ini penulis belum menemukan jurnal atau publikasi yang menerbitkan tentang ekspresi IL-1 $\beta$  pada tikus model diabetes melitus gestasional setelah pemberian daun kemangi. Penulis ingin mengetahui apakah ekstrak daun kemangi yang diberikan pada tikus model DMG dapat mempengaruhi ekspresi gen IL-1 $\beta$ .

## **1.2 Rumusan Masalah**

Penulis mendapatkan rumusan masalah berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan di atas sebagai berikut:

Apakah ada pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi terhadap ekspresi gen IL-1 $\beta$  pada tikus model diabetes melitus gestasional?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### **1.3.1 Tujuan Umum**

Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi pada tikus model diabetes melitus gestasional terhadap ekspresi gen interleukin-1 $\beta$ .

### 1.2.3 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi dosis 100 mg/KgBB pada tikus model diabetes melitus gestasional terhadap penurunan ekspresi gen interleukin-1 $\beta$ .
2. Mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun kemangi dosis 200 mg/KgBB pada tikus model diabetes melitus gestasional terhadap penurunan ekspresi gen interleukin-1 $\beta$ .
3. Mengetahui apakah terdapat perbedaan penurunan ekspresi gen interleukin-1 $\beta$  pada tikus model diabetes melitus gestasional yang diberikan ekstrak daun kemangi dosis 100 mg/KgBB dengan dosis 200 mg/kgBB.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini merupakan wadah bagi peneliti untuk menggali pengetahuan baru melalui proses penelitian dengan melatih pola pikir yang kritis dalam pemahaman ilmu pengetahuan. Selain itu, hasil dari penelitian ini dapat menambah informasi ilmiah dalam perkembangan pengetahuan khususnya pada bidang Diabetes Melitus Gestasional dan dapat juga digunakan sebagai pembandingan oleh peneliti lain dengan topik yang sama.

