

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Angka kejadian diabetes melitus (DM) di dunia terus menerus meningkat. Di Indonesia, menurut data Riskesdas tahun 2018 angka kejadian diabetes melitus naik menjadi 8,5% dari tahun 2013 yaitu 6,9%. Pada tahun 2017 menurut *International Diabetes Federation* (IDF) mengungkapkan bahwa lebih dari 199 juta perempuan di dunia hidup dengan diabetes. Diabetes Melitus Gestasional adalah suatu gangguan toleransi karbohidrat yang terjadi atau diketahui pertama kali pada saat kehamilan sedang berlangsung, ini terjadi pada saat usia kehamilan 24 minggu dan sebagian penderita akan kembali normal setelah melahirkan (PERKENI, 2015: Depkes RI, 2008). Namun hampir setengah angka kejadiannya, diabetes melitus akan muncul kembali (Nurrahmani, 2012).

Pada tahun 2017 IDF memperkirakan, diabetes melitus gestasional dapat mempengaruhi sekitar 14% kehamilan diseluruh dunia yang mewakili sekitar 18 juta kelahiran setiap tahunnya. Sekitar 17 juta wanita hamil di seluruh dunia mengalami diabetes melitus gestasional, selain itu dari 21 juta kelahiran di dunia dilaporkan mengalami kejadian hiperglikemia dalam kandungan, dan 85% penyebabnya dikarenakan ibu hamil mengalami diabetes gestasional. Sedangkan untuk wilayah Asia Tenggara, *World Health Organization* (WHO) melaporkan pada tahun 2005-2015 sekitar 11,7% wanita hamil mengalami diabetes melitus gestasional (WHO, 2015).

Di Indonesia prevalensi diabetes gestasional sebesar 1,9% - 3,6% dilaporkan mengalami diabetes melitus gestasional, dan sekitar 40-60% berisiko mengalami diabetes melitus tipe II (Purnamasari *et al*, 2013). Prevalensi ini bervariasi di setiap wilayah karena terdapat perbedaan standar diagnostik yang digunakan sehingga seringkali sulit ditemukan deteksi kasus dari diabetes gestasional (Retnakaran R, 2006: Nurrahmani, 2012). Penelitian Fitria dengan judul "*the burden of pregnancy hyperglycemia in indonesian women*" tahun 2018 melaporkan bahwa telah melakukan skrining terhadap 3536 wanita hamil, hasil penelitian

tersebut didapatkan 655 (19%) mengalami diabetes melitus gestasional pada tahun 2014-2015 dari dua rumah sakit di Sumatra Barat (Fitria *et al*, 2018).

Selama kehamilan ibu mengalami perubahan metabolisme untuk memenuhi kebutuhan energi janin. Meningkatnya resisten insulin merupakan bagian dari fisiologi kehamilan. Hal tersebut dapat terjadi hiperglikemia selama kehamilan yang berasal dari kebutuhan insulin yang tidak memadai untuk memenuhi peningkatan kebutuhan glukosa pada jaringan, kemudian sel β pankreas mengkompensasi peningkatan kebutuhan glukosa sehingga keadaan normoglikemik dapat dipertahankan. Namun, hal tersebut akan berkembang menjadi diabetes gestasional pada wanita yang memiliki respon kurang pada sel β pankreas sehingga sekresi insulin tidak tercukupi yang dapat menyebabkan hiperglikemia (T.A Buchanan, 2012; Salzer *et al*, 2014). Resistensi insulin pada diabetes gestasional serupa pada diabetes mellitus tipe 2, dimana sel β pankreas tidak mampu mensekresi insulin hal ini kemudian dapat menyebabkan intoleransi glukosa (Aziz Abdul, *et al*, 2016).

Resistensi insulin merupakan karakteristik patologis dari diabetes gestasional. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa *inducible Nitric Oxide Synthase* (iNOS) terlibat dalam patogenesis gangguan metabolisme yang terkait dengan keadaan inflamasi kronis tingkat rendah seperti aterosklerosis dan diabetes tipe 2 yang terkait dengan obesitas. Penyakit-penyakit tersebut memiliki ciri yaitu resistensi insulin (Perreault Mylène & André Marette, 2001). iNOS mulanya diidentifikasi pada makrofag, kemudian studi terbaru menunjukkan bahwa iNOS juga diekspresikan dalam banyak jaringan termasuk organ sensitif insulin seperti hati, otot rangka, dan jaringan adiposa (Fujimoto Masaki *et al*, 2005; Sugita Hiroki, *et al*, 2002). Ekspresi iNOS menghasilkan *nitric oxide* (NO) yang berlebihan sehingga berpartisipasi dalam proses patologis resisten insulin (Peng Jing dan Yang Liu, 2016).

Wanita dengan kehamilan diabetes gestasional dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas ibu dan perinatal. Komplikasi diabetes gestasional yang terjadi yaitu resiko trauma persalinan seperti *cesarean section*, preeklamsia, makrosomia, distosia bahu, hipoglikemia neonatal, dan prematur (Whitelaw Ben, *et al*, 2010; Singh, 2008). Tingkat malformasi anak dengan ibu diabetes

gestasional lebih tinggi 6 kali dari ibu nondiabetic dalam kehamilan (Yang Peixin, *et al*, 2010). Komplikasi lanjutan pada ibu diabetes gestasional yaitu akan berkembang menjadi diabetes tipe 2 dan pada anak terjadi gangguan intoleransi glukosa dan obesitas (Hunt F Katharine *et al*, 2014; Whitelaw Ben, *et al*, 2010).

Terdapat beberapa terapi dalam diabetes gestasional seperti modifikasi diet dan gaya hidup, monitoring glukosa, olahraga, terapi insulin dan pemberian obat seperti metformin dan glyburide (Singh S *et al*, 2008). Menurut fungsi *oral hypoglycaemic agents* (OHAs) penggunaan obat dalam diabetes gestasional masih terdapat kontroversi. OHAs dan *Food and Drug Administration* (FDA) tidak merekomendasikan obat oral yang digunakan di Inggris atau USA selama kehamilan dengan diabetes gestasional. Hal ini terjadi karena terdapat efek samping obat pada janin dalam jangka waktu yang lama (Hunt F Katharine *et al*, 2014). Namun disamping itu, di negara berkembang pemilihan terapi obat herbal juga memegang peranan penting dalam manajemen diabetes melitus gestasional.

Penelitian tentang diabetes melitus gestasional pada model hewan coba menggunakan induksi streptozotosin (STZ) sebagai agen penginduksi diabetes melitus gestasional. STZ digunakan berfungsi untuk membuat kerusakan pada sel β pankreas melalui beberapa mekanisme seperti *reactive oxygen spesies* (ROS), mengaktifkan NF- κ B pankreas, menginduksi sistem imun, dan reseptor inflamasi. STZ juga dapat memproduksi radikal bebas dari *nitrit oxide* yang dapat merusak sel β pankreas dan meningkatkan glukosa yang tinggi tergantung pemberian dosis. Pada model hewan coba diabetes gestasional diinginkan intoleransi glukosa yang ringan, maka dosis yang digunakan harus tepat (Fazeli Mehdi, *et al*, 2014).

Pada tikus putih betina hamil, injeksi STZ pada hari pertama setelah hamil secara intraperitoneal dilaporkan dapat menimbulkan keadaan diabetik dengan dosis 40 mg/kg BB yang dilarutkan dalam 0,1 M sitrat buffer pH 4,5. Rancangan model tersebut dapat menggambarkan kondisi fisiologis penderita diabetes melitus gestasional (Wang yuwei, *et al*, 2014; Zeng Zhaohui, *et al*, 2016; Aziz Abdul, *et al*, 2016). Penelitian lain melaporkan bahwa keadaan tikus

model diabetes melitus gestasional ringan jika kadar glukosa darah puasa antara 120 mg/dl hingga 300 mg/dl (Spada *et al*, 2014; Damasceno *et al*, 2014).

Ocimum Basilicum (OB) atau di Indonesia juga dikenal sebagai kemangi yang merupakan famili dari *lamiaceae*. Ekstrak *O.basilicum* dilaporkan sebagai tanaman herbal yang mengandung zat aktif antidiabetes sehingga bermanfaat digunakan bagi penderita diabetes sebagai alternatif pengobatan. Ekstrak *O.basilicum* obat herbal anti diabetes yang potensial dapat menurunkan glukosa darah dan bersifat hepatoprotectiv (El-Beshbishy, 2012; Yacout,2012; Umar *et al*, 2012). Penelitian menunjukkan bahwa mengkonsumsi OB signifikan dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus DM yang diinduksi alloxan (Mbaoji *et al*, 2014).

Selanjutnya ekstrak dari *O.basilicum* ini telah menunjukkan terdapat zat aktif antioksidan yang dapat melindungi organ tubuh dalam melawan diabetes melitus. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa *O.basilicum* tidak mengandung efek genotoksik atau organotoksik (Suanarunsawat *et al*, 2016; Hussain EH *et al*, 2001). *O.basilicum* mengandung senyawa bioaktif yang khas dapat memperbaiki homeostasis glukosa melalui penghambatan gastrointestinal pencernaan dan penyerapan karbohidrat, peniruan insulin dan sifat kepekaan insulin, tanpa risiko toksisitas (Kadan S, *et al*, 2016; El-Beshbishy *et al*, 2012).

Fenolik *O.basilicum* dilaporkan secara tak terduga menghambat pankreas α -amilase, α -glukosidase, maltase usus, dan sukrase. Sebuah penelitian serupa dilakukan oleh Kadan, *et al* (2016) pada tikus diabetes yang diinduksi alloxan menunjukkan bahwa 100-400 mg/kg ekstrak *O.basilicum* secara signifikan dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa, meningkatkan toleransi glukosa oral, dan meningkatkan cadangan glikogen hati melalui penghambatan α -glukosidase dan α -amilase. Berdasarkan kandungan yang tinggi dalam fenolat dan flavonoid, ekstrak *O.basilicum* telah terbukti secara selektif menekan aktivasi lipopolysaccharida (LPS) dari makrofag RAW 264,7 dan menghambat ekspresi iNOS (Sestili P *et al*, 2018).

Pemanfaatan ekstrak kemangi dalam pengobatan diabetes melitus tipe 2 telah dilakukan para penelitian sebelumnya, namun belum ada penelitian pemanfaatan ekstrak kemangi terhadap diabetes melitus gestasional.

Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik melakukan penelitian dengan melihat efektivitas ekstrak kemangi *Ocimum Basilicum* (OB) terhadap kadar glukosa darah dan ekspresi *inducible nitrit oxide* (iNOS) pada tikus model diabetes gestasional.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat efektivitas ekstrak kemangi *O.basilicum* terhadap kadar glukosa darah dan ekspresi *inducible nitrit oxide* (iNOS) pada tikus model diabetes gestasional ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian dilakukan untuk mengetahui efektivitas ekstrak kemangi *Ocimum Basilicum* (OB) terhadap kadar glukosa darah dan ekspresi *inducible nitrit oxide* (iNOS) pada tikus model diabetes gestasional.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui efektivitas ekstrak kemangi *O.basilicum* dosis 100 dan 200 mg/kg terhadap kadar glukosa darah pada tikus model diabetes gestasional?
2. Untuk mengetahui efektivitas ekstrak kemangi *O.basilicum* dosis 100 dan 200 mg/kg terhadap ekspresi *inducible nitrit oxide* (iNOS) pada tikus model diabetes gestasional?
3. Untuk mengetahui hubungan antara kadar glukosa darah dengan ekspresi *inducible nitrit oxide* (iNOS) setelah pemberian ekstrak kemangi *O.basilicum* dosis 100 dan 200 mg/kg pada tikus model diabetes gestasional?

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Akademik

Diharapkan dapat menambah informasi ilmiah, wawasan, dan manfaat dari aspek ilmu pengetahuan di bidang kebidanan dan molekuler.

1.4.2 Bagi Klinisi

Informasi bagi klinisi mengenai manfaat ekstrak kemangi (*Ocimum basilicum L*) sebagai kandidat obat alternatif dalam penatalaksanaan pengobatan diabetes melitus gestasional.

1.4.3 Bagi Masyarakat

Diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat tentang manfaat ekstrak kemangi (*Ocimum basilicum L*) yang dapat dijadikan sebagai obat alternatif pada diabetes melitus gestasional

