

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus gestasional (DMG) merupakan penyakit kelainan metabolisme karbohidrat yang menyebabkan kondisi hiperglikemia pada masa kehamilan. Penyakit ini adalah penyakit metabolik yang paling sering dialami oleh wanita selama kehamilan dan berdampak negatif bagi perekonomian dunia karena komplikasi dari DMG yang berdampak bagi dua generasi yaitu ibu dan keturunannya (Reddi Rani dan Begum, 2016).

International Diabetes Federation (IDF) mengatakan estimasi kejadian DMG pada tahun 2019 tercatat 20,4 juta atau 15,8 % dari angka kelahiran hidup di dunia. Angka ini jauh mengalami peningkatan, dimana pada tahun 1998 dalam penelitian Ventura, *et al* (2000) tercatat angka DMG hanya 2,6 % dari seluruh angka kelahiran hidup. Ibu hamil ras Asia lebih sering mengalami DMG dibandingkan ras Afrika, dimana tercatat 1/4 kelahiran hidup di Asia Tenggara mengalami DMG, sedangkan di Afrika hanya 1/10 kelahiran hidup (International Diabetes Federation, 2018).

Di Indonesia, tercatat kejadian DMG sekitar 1,9 hingga 3,6 %, dan 40-60 % dari grup ini akan mengalami DM tipe 2 (Purnamasari *dkk*, 2013). Angka kejadian DMG di Indonesia sulit ditentukan karena perbedaan standar diagnostik yang digunakan. Penelitian yang dilakukan oleh Fitria (2018) mendapatkan 655 (19%) dari 3536 wanita hamil mengalami DMG pada tahun 2014-2015 dari dua rumah sakit di Sumatra Barat.

Telah banyak penelitian yang membuktikan kejadian DMG dipengaruhi oleh sirtuin 1 (SIRT 1) dan *Peroxisome proliferator activated receptors* γ (PPAR γ) (Nguyen-Ngo *et al*, 2019). Sirtuin 1 (SIRT 1) atau *silent mating type information regulation 2 homolog* adalah enzim katalisator deasetilase yang bergantung pada kadar NAD⁺ intra sel. SIRT 1 berperan

dalam menjaga keseimbangan sensitivitas insulin dan sekresi insulin serta melindungi tubuh dari stres lingkungan seperti diet tinggi lemak dan inflamasi kronis. Ekspresi SIRT 1 mengalami penurunan pada kasus DMG (Gui *et al* ,2016;Houtkooper, 2016).

Pengaruh SIRT 1 terhadap DMG dibuktikan dari penelitian oleh Lappas *et al* (2012) yang menemukan ekspresi SIRT1 menurun pada plasenta wanita hamil dengan komplikasi DMG. Aktivasi SIRT1 dengan mengonsumsi anggur merah, sayur-sayuran, kacang-kacangan, obat herbal serta SIRT1 sintetis seperti SRT1720 terbukti secara signifikan mensupresi sitokin proinflamasi dan prostaglandin plasenta yang berpengaruh terhadap sensitivitas insulin (Sanders dkk,2000; Burns dkk 2002; Lappas,2012). Penelitian yang menggunakan hewan model tikus DMG membuktikan pemberian resveratrol dapat mengurangi resistensi insulin, memperbaiki metabolisme glukosa dan mengurangi komplikasi pada fetus tikus (Yao dkk., 2015).

Selain SIRT-1, PPAR γ juga memiliki peran dalam patofisiologi dan patogenesis diabetes melitus gestasional. Pengaruh PPAR γ terhadap DMG dibuktikan dengan ekspresi PPAR γ mengalami penurunan secara signifikan pada jaringan adiposa dan plasenta wanita hamil dengan DMG namun tidak terjadi penurunan kadar PPAR γ pada plasenta wanita dengan diabetes melitus tipe I (Gao, She and Sha, 2017 ; Holdsworth-Carson *et al.*, 2010) Hal yang senada disampaikan juga oleh Zhao *et al* (2019) yang meneliti ekspresi PPAR γ pada plasenta wanita DMG serta tikus model DMG, didapatkan penurunan ekspresi PPAR γ pada plasenta wanita DMG. Ekspresi PPAR γ juga menurun pada tikus model DMG dan didapatkan terjadi peningkatan ekspresi PPAR γ dan penurunan kadar glukosa darah pada golongan tikus yang diinterfensi dengan rosiglitazone. Selain itu, penelitian lain mengatakan polimorfisme pada gen PPAR γ dapat mencetuskan kejadian DMG 3 kali lipat dibanding normal(Heude *et al.*, 2011)

Keterkaitan PPAR γ dengan DMG dilihat dari peran PPAR γ dalam regulasi glukosa darah yang dapat menurunkan proses glukoneogenesis serta meningkatkan adipogenesis dan

glikolisis pada hati (Way *et al.*, 2001; Kim dan Ahn, 2004). Pernyataan ini dapat dibuktikan dari hasil penelitian pada tikus model DMG yang diinjeksi streptozotocin intraperitoneal, dimana didapatkan terjadi penurunan ekspresi PPAR γ pada organ hati tikus DMG dan terjadi peningkatan ekspresi PPAR γ yang diiringi penurunan kadar glukosa darah pada kelompok tikus DMG yang diberi cinnamaldehyde 20 mg/kg bb (Hosni *et al.*, 2017).

Selama ini rekomendasi utama dalam terapi DMG adalah perubahan pola hidup sehat. Manajemen pola hidup pada kasus DMG mencakup terapi nutrisi, olah raga dan menjaga berat badan sebelum hamil pada wanita dengan risiko DMG. Pilihan terapi utama pada DMG adalah insulin. Metformin dan sulfonilurea tidak direkomendasikan menjadi first-line terapi karena dapat melewati sawar plasenta dan mempengaruhi fetus (American Diabetes Association, 2020).

Terapi utama DMG yang direkomendasikan oleh *American Diabetes Association* (ADA) adalah insulin, tercatat sebagai obat kategori B menurut FDA. Penggunaan insulin selama kehamilan ditemukan memberi beberapa efek samping bagi ibu dan bayi dalam kandungan. Hal ini dibuktikan dengan penelitian yang dilakukan oleh Arshad, Karim and Hasan (2014) menemukan berat plasenta, dan berat janin pada golongan wanita DMG yang diterapi dengan insulin lebih tinggi dibanding dengan kasus DMG yang diterapi dengan mengatur pola makan dan olah raga. Kejadian makrosomia dan persalinan dengan operasi *cesarea* juga lebih tinggi pada wanita hamil dengan DMG yang diterapi insulin.

Manajemen pola hidup sehat terutama terapi nutrisi menjadi rekomendasi utama ADA pada kejadian DMG. Salah satu makanan tradisional yang sering dianjurkan untuk dikonsumsi masyarakat Indonesia sebagai penurun kadar gula darah adalah kemangi. Kemangi atau yang disebut juga dengan *Ocimum basilicum Linn* (OB) adalah tumbuhan herbal yang banyak tumbuh di Indonesia. *Ocimum basilicum* sering dikonsumsi masyarakat Indonesia sebagai sayur lalapan.

Ekstrak *Ocimum basilicum* yang mengandung flavonoid, fenolik, saponin, steroid, dan triterpenoid yang dapat menjaga regulasi kadar glukosa dalam tubuh melalui beberapa mekanisme seperti memperbaiki sensitivitas insulin dan menghambat enzim *porcrine pancreatic α -amylase* (PPA), *porcrine pankreas lipase* (PPL) dan *α glukosidase* yang berperan untuk mengurangi absorpsi glukosa di saluran pencernaan, serta menjadi antioksidan (Ezeani *et al.*, 2017; Ghasemzadeh *et al.*, 2016; Noor *et al.*, 2019). Pemberian ekstrak OB pada tikus model DMG telah terbukti dapat menurunkan kadar glukosa darah dan menghambat proses inflamasi kronis yang dinilai dari turunya ekspresi inducible nitric oxide (iNos) (Syafrina, *dkk*, 2020).

Pemberian ekstrak OB untuk terapi DMG2 sudah banyak dilakukan, baik pada tikus maupun manusia, namun belum banyak penelitian yang mempelajari efek ekstrak OB pada DMG dan bagaimana pengaruhnya secara molekuler terhadap SIRT-1 dan PPAR γ yang dinilai berpengaruh terhadap DMG. Berdasarkan uraian diatas, peneliti tertarik untuk meneliti efek ekstrak OB terhadap ekspresi SIRT 1 dan PPAR γ pada tikus model diabetes melitus gestasional.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat efek ekstrak *Ocimum basilicum* terhadap ekspresi SIRT 1 dan PPAR γ pada tikus model diabetes melitus gestasional?

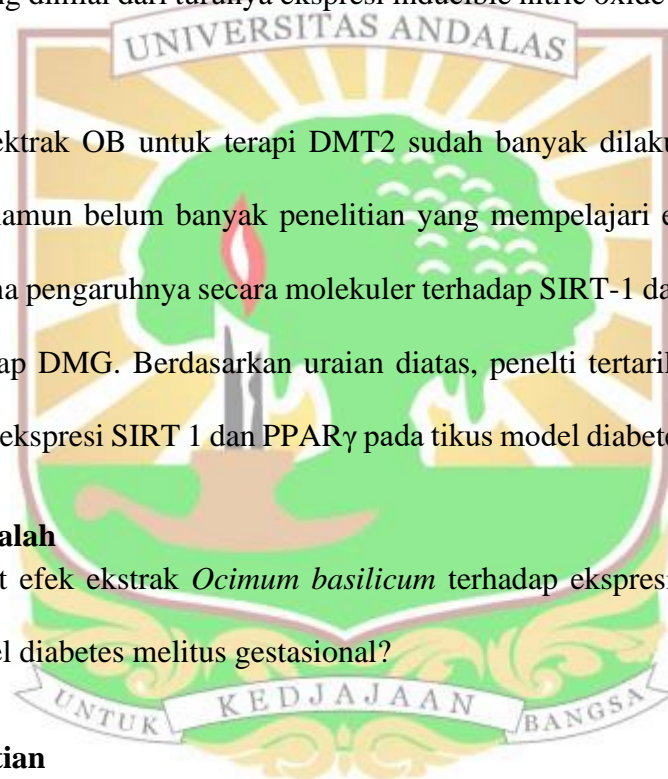
1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak *Ocimum basilicum* terhadap ekspresi SIRT 1 dan PPAR γ pada tikus model diabetes melitus gestasional.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui efek ekstrak *Ocimum basilicum* dosis 100 dan 200 mg/kg terhadap ekspresi SIRT 1 pada tikus model diabetes gestasional.



2. Untuk mengetahui efek ekstrak *Ocimum basilicum* dosis 100 dan 200 mg/kg terhadap ekspresi PPAR γ pada tikus model diabetes gestasional.
3. Untuk mengetahui adakah hubungan antara ekspresi SIRT 1 dan PPAR γ dengan kadar glukosa darah setelah pemberian ekstrak *Ocimum basilicum* dosis 100 dan 200 mg/kgBB pada tikus model diabetes gestasional.
4. Untuk mengetahui efek ekstrak *Ocimum basilicum* terhadap gambaran histologi hepar tikus model diabetes melitus gestasional.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagian Akademik

Peneliti berharap penelitian ini dapat menambah informasi ilmiah, wawasan, dan manfaat dari aspek ilmu pengetahuan di bidang farmakologi, endokrinologi dan molekuler

1.4.2 Tujuan Bagian Klinisi

Peneliti berharap penelitian ini dapat memberikan informasi kepada klinisi mengenai ekstrak kemangi dapat menjadi terapi alternatif yang lebih murah dan aman pada kasus diabetes melitus gestasional.

1.4.3 Tujuan Bagian Masyarakat

Peneliti berharap penelitian ini dapat memberikan informasi kepada masyarakat mengenai manfaat ekstrak kemangi yang dapat dijadikan sebagai terapi alternatif yang lebih murah dan aman pada kasus diabetes melitus gestasional

