

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Endometriosis adalah penyakit jaringan yang mirip dengan lapisan endometrium, baik kelenjar ataupun stroma yang tumbuh di luar uterus (WHO, 2021). Endometriosis mempengaruhi sekitar 10% (190 juta) wanita dan anak perempuan usia reproduksi secara global (Zondervan, Becker and Missmer, 2020). Penyakit ini berkaitan dengan rasa sakit yang parah dan memberikan dampak negatif pada kehidupan selama menstruasi, hubungan seksual, buang air besar dan/atau buang air kecil, nyeri panggul kronis, perut kembung, mual, kelelahan, dan kadang-kadang depresi, kecemasan, serta infertilitas. Hingga saat ini, belum ada obat yang dapat menyembuhkan endometriosis, dan pengobatan masih sebatas mengendalikan gejala-gejalanya (Johnson and Hummelshoj, 2013).

Endometriosis memiliki banyak faktor penyebab yang berhubungan dengan respon inflamasi pada serum dan rongga zahir peritonium. Volume zahir peritoneum meningkat lebih tinggi dari normal yang ditandai dengan peningkatan air dan elektrolit sebagai sumber *reactive oxygen species* (ROS) (Cacciottola *et al.*, 2021). Inflamasi yang terjadi akan menyebabkan penarikan leukosit dan sel mast menuju tempat yang mengalami kerusakan sehingga meningkatkan kebutuhan oksigen untuk kemudian meningkatkan penumpukan ROS pada tempat yang mengalami kerusakan. *Reactive oxygen species* yang terbentuk dapat menginduksi COX-2, iNOS, TNF, IL-1, IL-6 dan kemokin yang berperan dalam proses inflamasi, dimana ROS menyebabkan

peroksidasi lipid yang berdampak pada kerusakan DNA sel (Garcia-Gomez *et.al.*, 2020). Selanjutnya ROS mengakibatkan penumpukan limfosit dan makrofag yang kaya dengan produksi sitokin endometrium. Sebagian sitokin ini nantinya akan menginduksi oksidasi enzim dan melancarkan pertumbuhan sel endotel (Rasheed and Hamid, 2020).

Endometriosis merupakan penyakit yang bergantung pada hormon estrogen. Hormon estrogen yang berada di dalam jaringan endometriosis diduga berasal dari tiga sumber, yaitu dari ovarium, jaringan luar ovarium (jaringan adiposa dan kulit) serta produksi jaringan endometriosis itu sendiri. Sumber utama estradiol adalah androstenedion (A) yang berasal dari adrenal dan ovarium, kemudian dikonversi menjadi estron (E1) dan selanjutnya menjadi estradiol (E2) (Hendarto, 2015). Endometriosis juga mampu memproduksi estrogen lokal yang berasal dari aktivitas prostaglandin E2 (PGE2) dimana diinduksi oleh enzim cyclogenase (COX)-2. Prostaglandin E2 merangsang ekspresi semua gen yang mengkode enzim steroidogenik yang dibutuhkan pada sintesis estradiol dari kolesterol di dalam sel stroma, khususnya STAR dan CYP19A1 (Taylor, Kotlyar and Flores, 2021).

Follicle Stimulating Hormone receptor (FSHr) merupakan glikoprotein transmembran yang mengarahkan pensinyalan FSH ke jalur sinyal intraseluler mentransmisikan sinyal melalui sinyal jalur transduksi yang dimediasi oleh PKA dan lainnya molekul sinyal, dan merangsang proliferasi dan diferensiasi sel. Pada jaringan endometriosis menghasilkan jumlah estron (E1) dan E2 yang jauh lebih tinggi daripada endometrium sekret normal akibat dari stimulasi FSHr yang menghasilkan FSH lalu mengaktifkan CYP19A1 dan ESR2 yang bergantung pada PII, serta produksi E2.

Meningkatnya kadar estrogen akan meningkatkan inflamasi dan memperparah nyeri (Chantalat *et al.*, 2020).

FSHR diekspresikan secara menyimpang dalam sel-sel endotel tumor yang mempengaruhi berbagai organ termasuk prostat, payudara, usus besar, pankreas, kandung kemih, ginjal, paru-paru, hati, lambung, testis, dan ovarium (Radu *et al.*, 2011) dan tumor neuroendokrin pankreas. Pada jaringan endometriosis, FSHr berfungsi untuk pembentukan dan pemeliharaan pembuluh darah baru jaringan endometriosis (Fouquet *et al.*, 2016; Robin *et.al.*, 2015). Reseptor FSH dapat digunakan sebagai biomarker lesi endometriosis, karena sel-sel normal non-ganas di sekitarnya dalam jaringan kanker tidak memiliki ekspresi FSHR dengan jarak 5 mm (Robin, *et al.*, 2015).

Penanganan endometriosis pada umumnya dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu terapi medis, tindakan pembedahan, maupun kombinasi, keduanya merupakan sebatas tindakan untuk meringankan gejala dan menekan progresivitas pada endometriosis. Angka kekambuhan setelah mendapatkan pengobatan endometriosis cukup tinggi, yaitu sekitar 35% pada endometriosis ringan dan 74% pada endometriosis berat (Speroff, 2019). Kekambuhan pada endometriosis ini disebabkan karena penyakit endometriosis belum jelas patogenesisnya meskipun sudah banyak ilmuwan yang memaparkan, namun belum ada teori yang disepakati (Hendarto, 2015). Pemberian terapi medis pada penderita endometriosis adalah berupa terapi hormonal dan analgetika berupa *nonsteroid anti-inflammation drugs* (NSAIDs). Pemberian terapi hormonal dapat mengurangi keluhan nyeri dan progresivitas endometriosis, tetapi

pemberian dalam jangka panjang dapat menyebabkan tubuh kekurangan hormon estrogen, sehingga menyebabkan infertilitas (Hendarto, 2015; Guyton and Hall, 2012).

Banyaknya pertimbangan pemberian terapi medis berikut efek sampingnya, terapi alternatif menjadi semakin populer dan dengan cepat mendekati terapi konvensional dalam frekuensi penggunaan sebagai pengobatan untuk menghilangkan gejala pada endometriosis (Fang, *et.al.*, 2012). Salah satu contoh pengobatan komplementer pada endometriosis yang sudah dikenal dunia adalah pengobatan dari Cina (*Traditional Chinese Medicine*) yang memiliki keuntungan yang signifikan dalam mengobati gangguan ginekologi seperti endometriosis terkait dismenore, nyeri panggul kronis, perdarahan uterus abnormal, dan infertilitas (Zhou *et al.*, 2019).

Mengingat patogenesis kondisi yang kompleks dan efek pengobatan yang terbatas, penderita endometriosis sering mengeksplorasi obat-obatan Cina untuk mengobati lesi primer atau mengendalikan gejalanya (Flower, *et.al.*, 2012). Pendekatan penambahan data dan farmakologi jaringan telah digunakan untuk menemukan patogenesis yang mendasari kondisi tersebut (Ren, *et.al.*, 2019). Farmakologi jaringan adalah pendekatan holistik untuk memahami fungsi dan perilaku sistem biologis, pada tingkat sistem dalam konteks jaringan biologis. Farmakologi jaringan, bila dikombinasikan dengan farmakologi tradisional, dapat memprediksi profil target dan tindakan farmakologis senyawa herbal untuk mengungkapkan asosiasi modul obat-gen-penyakit, menyaring multisenyawa sinergis, dan menjelaskan bahan herbal dengan sifat terkaitnya dan target senyawa dan hubungan penyakit target (Zeng *et al.*, 2017).

Pemanfaatan ekstrak herbal telah terbukti berperan dalam anti-inflamasi, antiproliferatif, anti-oksidan, serta efek anti-angiogenik pada sel endometrium dan stroma/lesi endometriosis (Fang, *et.al.*, 2012; Zhou, *et.al.*, 2019). Salah satu tanaman dari Asia Tenggara yaitu basil/kemangi manis (*Ocimum basilicum*) merupakan tumbuhan dari famili *Lamiaceae* yang biasa digunakan sebagai antipiretik, antifungi, analgesik, antiseptik, antibakteri, hepatoprotektor, imunomodulator, antirepellent dan antioksidan (Mukhtar, Adnan and Pitra, 2014). Daun basil merupakan tanaman yang kaya akan minyak atsiri, senyawa fenolik dan flavonoid. Flavonoid, termasuk neovadensin, salvigenin, cirsileol, eupatorin, apigenin, acacetin, cirsimaritin, quercetin dan ladanin, adalah salah satu metabolit sekunder utama yang diidentifikasi dalam basil. Penelitian yang dilakukan oleh Kumalasari dan Andiarna (2020) menunjukkan daun basil (*Ocimum basilicum*) memiliki kandungan senyawa flavonoid yang merupakan kandungan antioksidan alami sehingga dapat menangkap molekul radikal bebas sehingga tidak mengoksidasi lemak, protein, dan DNA dalam sel serta menghentikan berkembangbiakan sel-sel ganas.

Penelitian pada ekstrak methanol daun basil terbukti memiliki aktivitas anti-inflamasi yang dibuktikan pada aktivitas menekan makrofag (RAW264.7), garis sel chondrosarcoma (SW1353) dan kondrosit primer manusia (Purushothaman *et al.*, 2018). Penelitian lain yang juga dilakukan pada manusia dengan ekstrak methanol daun basil adalah pada pasien obesitas yang terbukti menekan ekspresi mRNA sitokin inflamasi, termasuk IL-6, IL1 β , TNF- α , dan CCL2 (Uehata and Takeuchi, 2020). Selain itu, aktivitas anti-inflamasi daun basil mampu mempengaruhi perubahan

imunologi dengan meningkatkan kadar IFN- γ , IL4, IgE, PLA2 dan TP serta rasio IFN- γ /IL4 sebagai indeks Th1/Th2 (Eftekhar *et al.*, 2019).

Dari pemaparan latar belakang diatas, dapat disimpulkan bahwa penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ekstrak daun basil (*Ocimum basilicum*) pada mencit betina model endometriosis terhadap ekspresi reseptor FSH pada jaringan endometriosis dan jumlah folikel dengan aktivitas anti-inflamasi terhadap endometriosis, menekan progresivitas endometriosis, dan mengurangi gejala infertilitas. Ekstrak etanol daun basil diharapkan mampu menghambat aktivasi NF- κ B dan COX sehingga terjadi penurunan pengikatan hormon FSH oleh FSH reseptor, sehingga terjadi penurunan produksi estrogen lokal (E2) pada jaringan endometriosis akibat dari penurunan makrofag, sitokin, dan prostaglandin sehingga dapat meningkatkan ekspresi TGF- β pada sel teka dan meningkatkan jumlah folikulogenesis. Menurunnya ekspresi reseptor FSH pada jaringan endometriosis akan menekan produksi estrogen lokal dan CYP19A1 sehingga menekan perkembangan jaringan endometriosis. Disamping itu, meningkatkan penangkapan FSH dari pituitary yang akan membantu proses steroidogenesis sehingga meningkatkan jumlah folikel primer, sekunder, tersier, dan *de graff* pada mencit model endometriosis. Dari hasil penelitian ini, nantinya diharapkan pada masa yang akan datang, ekstrak etanol daun basil (*Ocimum basilicum*) dapat dimanfaatkan sebagai terapi komplementer endometriosis.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian ekstrak daun basil (*Ocimum basilicum*) dosis 0,21mg/gBB; 0,42 mg/gBB; dan 0,84 mg/gBB dapat menurunkan ekspresi reseptor FSH di jaringan endometriosis pada mencit betina (*Mus musculus*) model endometriosis?
2. Apakah pemberian ekstrak daun basil (*Ocimum basilicum*) dosis 0,21mg/gBB; 0,42 mg/gBB; dan 0,84 mg/gBB dapat meningkatkan folikulogenesis pada mencit betina (*Mus musculus*) model endometriosis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis pengaruh ekstrak daun basil (*Ocimum basilicum*) dosis bertingkat 0,21mg/gBB; 0,42 mg/gBB; dan 0,84 mg/gBB terhadap progresivitas jaringan endometriosis dan infertilitas pada mencit betina (*Mus musculus*) model endometriosis.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan ekstrak daun basil (*Ocimum basilicum*) dosis 0,21mg/gBB; 0,42 mg/gBB; dan 0,84 mg/gBB dapat menurunkan ekspresi reseptor FSH di jaringan endometriosis pada mencit betina (*Mus musculus*) model endometriosis.
2. Membuktikan ekstrak daun basil (*Ocimum basilicum*) dosis 0,21mg/gBB; 0,42 mg/gBB; dan 0,84 mg/gBB dapat meningkatkan folikulogenesis pada mencit betina (*Mus musculus*) model endometriosis.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Akademik

Sebagai referensi untuk peneliti selanjutnya tentang pengaruh dan dosis ekstrak daun basil (*Ocimum basilicum*) terhadap fungsi organ reproduksi khususnya jumlah folikel pada mencit model endometriosis dan pengaruh reseptor FSH pada jaringan endometriosis serta sebagai bahan informasi tentang keefektifan ekstrak etanol daun basil (*Ocimum basilicum*) sebagai antioksidan dalam menangkal stres oksidatif yang disebabkan oleh endometriosis dan menekan progresivitas jaringan endometriosis.

1.4.2 Praktis

Memberikan informasi tentang ekstrak daun basil (*Ocimum basilicum*) yang merupakan antioksidan yang dapat mengurangi gangguan fungsi reproduksi hewan coba betina akibat endometriosis.