

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Endometriosis merupakan salah satu gangguan ginekologi utama yang umum terjadi dengan ditandai adanya kelenjar dan stroma di luar rongga rahim (Parasar *et al.*, 2017). Hal tersebut ditandai dengan gejala termasuk nyeri panggul akut dan kronis, infertilitas, dismenore, dispareunia, perdarahan vagina abnormal, serta jika pada stadium yang parah dapat mengalami gejala gastrointestinal dan urologis (Vetvicka *et al.*, 2016). Pengobatan endometriosis saat ini bersifat simptomatis sehingga progresivitas dari endometriosis sendiri harus ditekan dalam jangka panjang untuk mengurangi angka kekambuhan (Cea Soriano *et al.*, 2017). Tingkat kekambuhan endometriosis sangat bervariasi seperti pada nyeri dalam periode 3 dan 5 tahun berturut-turut adalah 20,5 dan 43,5%, dismenorea 30% pada akhir periode satu tahun setelah operasi laparoskopi dan 76% pasien mengalami kekambuhan gejala yang berhubungan dengan rasa sakit (Selçuk *and* Bozdağ, 2013).

Prevalensi yang tepat dari endometriosis belum diketahui secara pasti, tetapi diperkirakan sekitar 6%-10% wanita usia reproduksi (Vallée *and* Lecarpentier, 2020). Pada endometriosis simtomatik diperkirakan 10% dengan kejadian sekitar 2-7/1000 wanita per tahun dan 11% lebih lanjut dari kasus yang tidak terdiagnosis (Laganà *et al.*, 2019). Gejala utama endometriosis adalah nyeri panggul yang insidennya diperkirakan 70% dan 50% wanita dengan infertilitas (Vetvicka *et al.*, 2016; Parasar *et al.*, 2017). Menurut Asosiasi

Endometriosis, 66% dari wanita dewasa dengan endometriosis melaporkan timbulnya gejala panggul sebelum usia 20 tahun (Razzaghi, 2009).

Sampai saat ini, beberapa teori telah mencoba menjelaskan patogenesis dari endometriosis meskipun belum diketahui secara pasti, di antara mereka yaitu teori menstruasi retrograde Sampson yang merupakan teori paling banyak diterima untuk menyebabkan terjadinya endometriosis. Teori ini menyatakan bahwa adanya translokasi sel-sel endometrium ke dalam rongga peritoneum melalui Tuba fallopi sehingga menyebabkan adhesi, angiogenesis dan pembentukan lesi ektopik. Menurut teori Sampson, adhesi, proliferasi jaringan endometrium, invasi seluler dan angiogenesis merupakan elemen penting dalam patogenesis endometriosis (Rocha *et al.*, 2013; Arablou *et al.*, 2021).

Penanganan endometriosis dapat dilakukan dengan cara terapi hormon, pengobatan dan pembedahan yang digunakan untuk menghilangkan gejala pada pasien endometriosis seperti menghilangkan rasa sakit yaitu obat *Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs), aromatase inhibitor, progestin, kombinasi estrogen-progestin dan modulator reseptor progesteron selektif (Vallée and Lecarpentier, 2020). Pemberian terapi hormonal memiliki efek jangka panjang yang dapat menyebabkan keadaan hipoestrogen sehingga menghambat folikulogenesis dan ovulasi sehingga tidak dapat dilakukan bersamaan dengan penanganan infertilitas. Pemberian NSAIDs juga dapat menghambat terjadinya ovulasi dan mengakibatkan gangguan pada gastrointestinal jika digunakan dalam jangka panjang (Hendarto, 2015). Efek samping lain juga bisa dirasakan penderita seperti adanya *hot fluses*, vaginal

dryness, penurunan libido, menginduksi menopause secara temporer, dan kehilangan massa tulang (osteoporosis) (Wu *et al.*, 2014).

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) adalah faktor pertumbuhan endotel pro-vaskular yang sangat spesifik berguna untuk memfasilitasi proliferasi, migrasi sel endotel vaskular dan pembentukan mikrovaskular (Liu *et al.*, 2020). VEGF juga merupakan faktor angiogenik kuat yang terlibat dalam angiogenesis fisiologis dan patologis, serta terdapat peningkatan pada kadar VEGF yang ditemukan dalam cairan peritoneum pasien dengan endometriosis (Rein *et al.*, 2010). Proses angiogenesis mempunyai langkah penting dalam perkembangan progresivitas pembentukan lesi endometriosis dengan ditandai peningkatan luas lesi endometriosis. Sekresi VEGF yang dibantu oleh TNF- α pada jaringan endometriosis dapat dihambat dengan mencegah aktivasi dari *Nuclear Factor KappaB* (NF-kB) dengan merangsang angiogenesis, pertumbuhan sel, peradangan dan adhesi molekul (Tariverdian *et al.*, 2007).

Lesi endometriosis memiliki sifat yang anti-apoptosis, pro-proliferatif dan terdapat vaskularisasi pembuluh darah yang memungkinkan lesi endometriosis tersebut akan tumbuh dan menyebar semakin luas sehingga dari adanya vaskularisasi, pembuluh darah memerlukan inervasi serabut saraf simpatis dan sensoris serta melibatkan aktivitas dari VEGF. Fungsi fisiologis dari VEGF adalah untuk menginduksi angiogenesis, memodulasi pembuluh darah yang baru dibentuk dengan mengontrol permeabilitas mikrovaskular, pembentukan matriks fibrin, untuk migrasi sel endotel dan juga proliferasi. Oleh karena itu, terapi anti-VEGF dapat memperlambat perkembangan

endometriosis dan mungkin menjadi strategi baru untuk pengobatan endometriosis (Roskoski, 2007; Kim *et al.*, 2011; Guo *et al.*, 2021).

Berdasarkan hal tersebut sebagai dasar mencari terapi komplementer dalam menekan progresivitas endometriosis. Terutama meminimalisir adanya efek samping dengan terapi herbal yang ada pada komponen makanan dan fitokimia yang baru-baru ini dianggap sebagai agen pencegahan dan terapi pada endometriosis yang juga populer di negara berkembang dan menyebar luas di negara maju (Wieser *et al.*, 2007).

Basil/Daun basil (*Ocimum basilicum L*) merupakan salah satu tanaman dari Asia Tenggara yaitu tumbuhan dari famili Lamiaceae yang biasa digunakan oleh masyarakat Indonesia sebagai pelengkap makanan maupun penguat aroma makanan. Daun basil merupakan tanaman yang kaya akan essensial oil, senyawa fenolik dan flavonoid. Flavonoid termasuk nevadensin, salvigenin, cirsileol, eupatorin, apigenin, acacetin, cirsimaritin, quercetin dan ladanein, adalah salah satu metabolit sekunder utama yang diidentifikasi dalam basil (Khaki, 2013; Da Silva, Pezzini *and* Soares, 2015). Salah satu mekanisme kerja flavonoid yang telah terungkap, seperti inaktivasi karsinogen, antiinflamasi, antiproliferasi, inhibisi siklus sel, induksi apoptosis dan diferensiasi, serta penghambatan angiogenesis (Zhang *et al.*, 2015). Pemberian ekstrak daun basil (*Ocimum basilicum L*) dapat meningkatkan kinerja makrofag yang akan menekan faktor proinflamasi termasuk TNF- α , maka NF- κ B akan menjadi tidak teraktivasi. Secara tidak langsung, pemberian ekstrak daun basil tersebut juga akan menurunkan VEGF dan luas lesi endometriosis,

yang mana VEGF sebagai produk sekretori dari makrofag yang teraktivasi dan penginduksi kuat dalam pertumbuhan angiogenesis (Kaponis *et al.*, 2012).

Penelitian yang dilakukan oleh Zhang *et al.*, (2015) membuktikan bahwa flavonoid (quercetin) dapat menginduksi apoptosis sel kanker colon pada manusia melalui inhibisi NF-kB. Pada penelitian tentang efek imunomodulator dan antiinflamasi terhadap perubahan patologis paru-paru pada model tikus asma menggunakan dosis ekstrak etanol *Ocimum basilicum L* yang memiliki efek antiinflamasi yaitu dosis 150, 300 dan 600 mg/kg/BB pada tikus melalui penghambatan asam arakidonat melalui jalur lipoksigenase dan COX (Eftekhar *et al.*, 2019). Penelitian ekstrak acai (*Euterpe oleracea*) yang memiliki aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, dan antikanker menunjukkan adanya penurunan ekspresi VEGF dan menekan pertumbuhan lesi endometriosis melalui penekanan COX-2 (Machado *et al.*, 2016). Oleh karena itu, peneliti tertarik melakukan penelitian ini untuk membuktikan pengaruh daun basil (*ocimum basilicum*) dapat menurunkan ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan luas lesi endometriosis.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah pemberian ekstrak etanol daun basil (*Ocimum basilicum L*) dosis bertingkat 0,21 mg/gBB, 0,42 mg/gBB dan 0,84 mg/gBB dapat menurunkan ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada mencit (*Mus musculus*) model endometriosis?
2. Apakah pemberian ekstrak etanol daun basil (*Ocimum basilicum L*) dosis bertingkat 0,21 mg/gBB, 0,42 mg/gBB dan 0,84 mg/gBB dapat

menurunkan luas lesi endometriosis pada mencit (*Mus musculus*) model endometriosis?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak etanol daun basil (*Ocimum basilicum L*) dosis bertingkat 0,21 mg/gBB, 0,42 mg/gBB dan 0,84 mg/gBB mampu mengatasi inflamasi dan angiogenesis untuk perbaikan endometriosis.

1.3.1 Tujuan Khusus

1. Membuktikan pemberian ekstrak daun basil (*Ocimum basilicum L*) dosis bertingkat 0,21 mg/gBB, 0,42 mg/gBB dan 0,84 mg/gBB dapat menurunkan ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) pada mencit (*Mus musculus*) model endometriosis
2. Membuktikan pemberian ekstrak daun basil (*Ocimum basilicum L*) dosis bertingkat 0,21 mg/gBB, 0,42 mg/gBB dan 0,84 mg/gBB dapat menurunkan luas lesi endometriosis pada mencit (*Mus musculus*) model endometriosis.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Menambah pengetahuan ilmiah mengenai efek pemberian ekstrak daun basil (*Ocimum basilicum L*) memiliki manfaat antiproliferasi,

antiinflamasi, dan neovaskularisasi lesi endometriosis sehingga ekspresi VEGF menurun serta lesi endometriosis akan mengecil.

2. Sebagai informasi dan dasar pengetahuan lanjutan terhadap terapi herbal alternatif dan komplementer terhadap endometriosis.

1.4.2 Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat memberikan informasi terkait pemberian ekstrak daun basil (*Ocimum basilicum L*) secara laboratoris yang diberikan pada mencit (*Mus musculus*) bersifat antiinflamasi pada endometriosis.