

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Endometriosis merupakan penyakit inflamasi yang dapat terjadi pada wanita usia subur yang ditandai dengan kehadiran jaringan endometrium dan pertumbuhan disfungsional kelenjar dan stroma endometrium dengan fibrosis reaktif dan metaplasia otot diluar uterus. Tingkat prevalensi endometriosis secara global diperkirakan 10% (190 juta) wanita usia reproduksi dengan kejadian sekitar 2-7/1.000 wanita/tahun dan 11% lebih lanjut dari kasus yang tidak terdiagnosis. Prevalensi endometriosis yang sebenarnya tidak pasti karena diagnosis pastinya memerlukan visualisasi bedah, sehingga menyebabkan keterlambatan diagnosis (Laganà *et al.*, 2019; Zondervan *et al.*, 2020).

Gejala yang sering dirasakan pasien endometriosis yaitu nyeri seperti dismenore, dispareunia, diskezia dan dysuria hingga infertilitas, namun endometriosis dapat asimtomatik (Parasar *et al.*, 2016). Wanita dengan endometriosis 78,7% diantaranya mengalami dismenore sekunder, yaitu nyeri atau kram sebelum atau selama menstruasi. Gejala ini merupakan salah satu penyebab keterlambatan diagnosis (Guo *et al.*, 2021). Dismenore dapat berdampak dalam aspek kehidupan termasuk fisik, psikologis, hubungan seksual, sosial, ekonomi dan fungsi reproduksi (Moradi *et al.*, 2014).

Penelitian *cross-sectional* yang dilakukan di Spanyol selatan dari 73,8% wanita yang mengalami dismenorea, 10,5% dikarenakan endometriosis (Abreu-Sánchez *et al.*, 2020). Survei yang dilakukan di Inggris pada wanita nyeri panggul

kronis ditemukan 81% mengalami dismenore sekunder dengan penyebab umum adalah endometriosis (Liu & Guo, 2008). Remaja yang menjalani laparoskopi untuk nyeri panggul kronis atau dismenore 62-75% disebabkan endometriosis (Sachedina & Todd, 2020). Data Australia pada pasien endometriosis yang terdiagnosis di seluruh rumah sakit Australia menunjukkan 12% pasien mengalami nyeri pelvis dan 5% mengalami dismenore yang kurang spesifik (Australian Institute of Health and Welfare, 2019). Penelitian deskriptif analitik yang dilakukan tahun 2015 di RSUD dr. Soetomo Surabaya didapati dismenore akibat endometriosis sebesar 42,03% dan dismenore dengan nyeri kronik sebesar 42,03% (Musyarrofah & Primariawan, 2015).

Asal usul jaringan endometriosis belum diketahui, namun ada beberapa teori tentang penyebabnya dan yang paling banyak diterima adalah teori Sampson. Teori ini menjelaskan terjadi aliran balik selama menstruasi yang mengacu pada refluks sisa-sisa menstruasi yang mengandung sel-sel endometrium melalui saluran tuba ke dalam rongga peritoneum (Zondervan *et al.*, 2020). Sel stroma akan menyebabkan respon inflamasi dengan peningkatan jumlah makrofag yang kehilangan kemampuan fagositosisnya sehingga akan merangsang sekresi sitokin pro-inflamasi (Hendarto, 2015). Respon inflamasi ini dimediasi oleh aktivasi faktor transkripsi *Nuclear Factor-KappaB* (NF- κ B) (Kaponis *et al.*, 2011).

Wanita dengan endometriosis akan terjadi peningkatan produksi estrogen lokal (Hsiao *et al.*, 2014). Produksi estrogen disebabkan karena aktivitas dari prostaglandin E_2 (PGE₂) dimana enzim cyclooxygenase (COX)-2 yang menginduksi produksinya. PGE₂ dalam proses inflamasi akan mengaktifasi sel mast secara langsung berikatan dengan reseptornya EP3 sehingga menginduksi

masuknya Ca^{2+} dari ruang ekstraseluler untuk aktivasinya (Tsuge *et al.*, 2019). Kadar estrogen lokal yang tinggi juga dapat mengaktifkan sel mast yang mengekspresikan reseptor estrogen ($\text{ER-}\alpha$) sehingga mengalami degranulasi (Kirchhoff *et al.*, 2012). Sel mast dapat memulai dan membentuk respon inflamasi melalui IgE (Immunoglobulin E) dengan pengikatan IL-4 yang ekspresikan oleh T-helper 2 (Th2) (Binda *et al.*, 2017). Sel mast kemudian berdegranulasi dan mensekresikan mediatornya dalam memulai kaskade inflamasi (Hart, 2017). Pelepasan mediator ini akan memodulasi perekrutan sel imun lain dan stimulasi serabut saraf sensorik sehingga merangsang hiperalgesia dan nyeri (Kirchhoff *et al.*, 2012).

Pengobatan endometriosis saat ini terkait penanganan gejala dismenore dan nyeri kronis non-menstruasi meliputi pengobatan hormonal, non-hormonal, hingga bedah (Zondervan *et al.*, 2020). Pengobatan hormonal didasarkan pada penekanan sekresi estrogen dari ovarium (Ilhan *et al.*, 2018). Kelemahan pengobatan hormonal juga dapat menghambat sekresi hipofisis, gonadotropin dan ovulasi sehingga menginduksi amenore dan tidak dapat digunakan secara bersamaan dalam pengobatan infertilitas (Taylor *et al.*, 2020). Efek lain dari pengobatan hormonal dapat menyebabkan perubahan androgenik (jerawat), penambahan berat badan, dan gejala menopause (*hot flushes*, kelelahan, insomnia, penurunan libido, dan osteoporosis). Pengobatan bedah, sekitar 50% pasien mendapati kekambuhan saat follow-up 1 tahun. Pengobatan medis saat ini memiliki efek samping, sehingga membatasi penggunaan jangka panjang, serta tingkat kekambuhan setelah penghentian pengobatan (Ilhan *et al.*, 2018).

Beberapa tahun terakhir, tanaman obat dan produk botani lainnya telah menjadi populer untuk manajemen gejala beberapa gangguan ginekologi, misalnya endometriosis (Ilhan *et al.*, 2018; Wieser *et al.*, 2007). Pengobatan komplementer dan alternative merupakan pengobatan yang independen dari pengobatan barat berdasarkan adaptasi pengobatan tradisional, dimana sekitar 80% populasi dunia menggunakan terapi tradisional untuk perawatan kesehatan primer. Metode pengobatan komplementer dan alternatif untuk dismenore endometriosis terutama mencakup produk herbal (resep herbal, ekstrak, paten), akupuntur, dan enema obat herbal cina. Keuntungan dari pengobatan komplementer dan alternatif adalah alami, nyaman, terjangkau, dan minim efek samping terutama tidak mengganggu ovulasi (Guo *et al.*, 2021; Ilhan *et al.*, 2018; Wieser *et al.*, 2007).

Basil atau *sweet basil* (*Ocimum basilicum L.*) merupakan salah satu ekstrak herbal yang dapat digunakan dalam pengobatan komplementer dan alternatif untuk menangani dismenore endometriosis. *Ocimum basilicum L.* telah terbukti bermanfaat sebagai anti-proliferatif, anti-inflamasi, anti-angiogenik, anti-mikroba anti-oksidan, dan aktivitas imunomodulator (Shahrajabian *et al.*, 2020). Basil biasa digunakan sebagai bumbu bahan makanan masakan Italia dan Asia Tenggara serta pengobatan tradisional (Filip, 2017).

Daun basil mengandung flavonoid seperti quercetin, isoquercetrin, kaempferol and rutin, dan glycosids (seperti esculin dan syringin) yang bertanggungjawab atas aktivitas anti-inflamasi dan menstabilkan sel mast. Aktivitas anti-inflamasi dari ekstrak daun basil dapat melalui berbagai mekanisme, yaitu melalui penghambatan asam arakidonat melalui jalur lipoksigenase (LOX) dan COX, mempengaruhi persinyalan TLR-NF- κ B, dan menghambat aktivitas COX-2

dan produksi PGE₂ (Eftekhar *et al.*, 2019; Takeuchi *et al.*, 2020; Umar *et al.*, 2014). Aktivitas basil dalam menstabilkan sel mast melalui beberapa mekanisme yaitu dengan menghambat produksi IgE dalam pencegahan ikatan kompleks silang IgE-FcεRI untuk mencegah perkembangan degranulasi sel mast, menghambat pelepasan histamine, menurunkan regulasi produksi IL-4, dan menghambat aktivasi sel mast melalui penghambatan influks Ca²⁺ (Mlcek *et al.*, 2016).

Penelitian aktivitas anti-inflamasi daun basil pada pasien obesitas membuktikan bahwa ekstrak metanol *Ocimum basilicum L.* dapat menekan ekspresi sitokin inflamasi, termasuk IL-6, IL-1β, TNF-α, dan CCL2 melalui penghambatan ekspresi gen mRNA NF-κB (NF-κB1) (Takeuchi *et al.*, 2020). Aktivitas anti-inflamasi basil pada penelitian tikus wistar model asma juga menunjukkan penghambatan LOX dan COX serta mempengaruhi perubahan imunologi dengan menurunkan kadar IFN-γ, IL-4, IgE, PLA₂ dan TP serta rasio IFN-γ/IL4 sebagai indeks Th1/Th2 (Eftekhar *et al.*, 2019).

Prostaglandin E₂ memiliki peran yang sangat penting terhadap progresivitas endometriosis. Kadar PGE₂ yang tinggi dapat menekan aktivitas *scavenger* dari makrofag peritoneum, akibatnya imunitas tubuh tidak mampu mengeliminasi sel endometrium ektopik di peritoneum. Aktivitas streidogenesis dari PGE₂ yang memproduksi estrogen lokal mampu mendukung proliferasi dan survivablitiy dari sel endometrium ektopik (Annas *et al.*, 2014). Serta gejala umum yang dirasakan pasien dengan endometriosis yaitu dismenorea yang timbul akibat sel mast yang teraktivasi patut diperhatikan, dimana dimenorea berdampak pada kehidupan sehari-hari. Oleh karena itu peneliti tertarik terhadap pemberian ekstrak etanol daun basil (*Ocimum basilicum L.*) dengan aktivitas anti-inflmasi dapat menjadi

pengobatan komplementer dan alternatif dalam mengurangi gejala nyeri pada endometriosis. Ekstrak etanol daun basil diharapkan dapat menghambat aktivasi NF- κ B dan menghambat COX-2 sehingga terjadi penurunan produksi PGE₂ dan estrogen lokal, serta menghambat IgE, dimana IgE dan estrogen yang menurun mampu menekan aktivasi dari sel mast. Penggunaan dosis bertingkat pada ekstrak daun basil digunakan untuk mencari dosis yang paling efektif dalam mengatasi nyeri. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh ekstrak etanol daun basil (*Ocimum basilicum L.*) dosis bertingkat terhadap kadar prostaglandin E₂ (PGE₂) dan jumlah sel mast pada mencit model endometriosis.

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah kadar PGE₂ pada kelompok yang diberi ekstrak etanol daun basil (*Ocimum basilicum L.*) dosis bertingkat 0,21 mg/gBB, 0,42 mg/gBB dan 0,84 mg/gBB lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol pada mencit (*Mus musculus*) model endometriosis?
2. Apakah jumlah sel mast pada kelompok yang diberi ekstrak etanol daun basil (*Ocimum basilicum L.*) dosis bertingkat 0,21 mg/gBB, 0,42 mg/gBB dan 0,84 mg/gBB lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol pada mencit (*Mus musculus*) model endometriosis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis ekstrak etanol daun basil (*Ocimum basilicum L.*) dosis bertingkat sebagai pengobatan komplementer dapat mengatasi kadar PGE₂ dan jumlah sel mast terkait inflamasi yang disebabkan oleh lesi endometriosis.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan pemberian ekstrak etanol daun basil (*Ocimum basilicum L.*) dosis bertingkat 0,21 mg/gBB, 0,42 mg/gBB dan 0,84 mg/gBB dapat menekan kadar PGE₂ lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol pada mencit (*Mus musculus*) model endometriosis.
2. Membuktikan pemberian ekstrak etanol daun basil (*Ocimum basilicum L.*) dosis bertingkat 0,21 mg/gBB, 0,42 mg/gBB dan 0,84 mg/gBB dapat menekan jumlah sel mast lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol pada mencit (*Mus musculus*) model endometriosis.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Memberikan referensi untuk peneliti selanjutnya tentang pengaruh ekstrak etanol daun basil (*Ocimum basilicum L.*) dosis bertingkat sebagai pengobatan komplementer anti-inflamasi dengan mengatasi kadar PGE₂ dan jumlah sel mast yang disebabkan oleh lesi endometriosis pada mencit (*Mus musculus*) model endometriosis.