

**DAFTAR ISI**

SAMPUL DALAM.....	ii
HALAMAN AWAL DISERTASI.....	iii
HALAMAN PRASYARAT GELAR.....	iv
HALAMAN PENGESAHAN.....	v
PENETAPAN PANITIA PENGUJI.....	vi
UCAPAN TERIMAKASIH.....	vii
RINGKASAN.....	xi
<i>SUMMARY</i> .....	xiii
ABSTRAK.....	xv
<i>ABSTRACT</i> .....	xvi
DAFTAR ISI.....	xvii
DAFTAR TABEL.....	xxi
DAFTAR GAMBAR.....	xxii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxiv
DAFTAR ARTI LAMBANG, SINGKATAN DAN ISTILAH.....	xxv
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1,2 Rumusan Masalah.....	5
1,2.1 Rumusan Masalah Umum.....	5
1,2.2 Rumusan masalah Khusus.....	5
1.3 Tujuan.....	6
1.3.1 Tujuan Umum.....	6
1.3.2 Tujuan Khusus.....	7
1.4 Manfaat.....	8
1.4.1 Manfaat Teoritis.....	8
1.4.2 Manfaat Praktis.....	8
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	9
2.1 Disfungsi Endotel.....	9
2.2 Aterosklerosis.....	11
2.2.1 Faktor Resiko Arterosklerosis.....	12
2.2.2 Patogenesis Aterosklerosis.....	12
2.3 Stres Oksidatif Pada Proses Aterosklerosis.....	16
2.4 Peroksidasi lipid.....	18
2.5 Sistem Antioksidan.....	19
2.5.1 <i>Superoksida dismutase</i> .....	20
2.5.2 <i>Glutathione peroxidase</i> .....	21
2.5.3 <i>Catalase</i> .....	21
2.5.4 Status Antioksidan Total.....	22
2.6 <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS)</i> .....	23
2.7 <i>Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (VCAM-1)</i> .....	24
2.8 Peran sel-sel inflamasi dan respon imun dalam aterogenesis.....	25
2.8.1 Makrofag.....	25
2.8.2 Limfosit T.....	27
2.8.3 <i>Transforming growth factor-β</i> .....	29
2.8.4 <i>Interferon-γ</i> .....	30
2.8.5 <i>C-reactive protein</i> .....	30

2.8.6 Interleukin-6.....	31
2.9 Aktivasi trombosit dalam aterosklerosis .....	32
2.9.1 <i>Tissue Factor</i> .....	33
2.9.2 <i>Cluster of differentiation 40</i> .....	33
2.9.3 Faktor <i>Von Willebrand</i> .....	34
2.9.4 Thromboksen A2.....	34
2.9.5 Fibrinogen.....	35
2.9.6 <i>Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 Dan Tissue Plasminogen Activator</i> .....	35
2.10 Asap Rokok.....	35
2.11 Konstituen Asap Rokok .....	36
2.11.1 Nikotin .....	37
2.11.2 Karbon monoksida .....	38
2.11.3 Kuinon.....	38
2.11.4 <i>Total Particulate Matter</i> ....	40
2.11.5 Akrolein .....	40
2.11.6 Logam Berat.....	41
2.11.7 Polisiklik Aromatik Hidrokarbon.....	42
2.12 Radikal Bebas Pada Asap Rokok.....	42
2.13 Jintan Hitam ( <i>Nigella sativa</i> ).....	45
2.13.1 Klasifikasi Taksonomi .....	46
2.13.2 Substansi dan Kegunaan Jintan Hitam.....	46
2.14 <i>Thymoquinone</i> sebagai Konstituen Aktif Jintan Hitam .....	49
2.15 Jintan Hitam, Disfungsi Endotel dan Aterosklerosis .....	52
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL .....</b>	<b>57</b>
3.1 Kerangka Konseptual.....	57
3.2 Hipotesis Penelitian.....	61
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN .....</b>	<b>62</b>
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian .....	63
4.1.1 Jenis Penelitian.....	64
4.1.2 Rancangan Penelitian .....	63
4.2 Unit Eksperimen dan Jumlah Replikasi.....	63
4.1.1 Unit Eksperimen.....	63
4.1.2 Jumlah Replikasi .....	64
4.3 Variabel Penelitian .....	67
4.3.1 Variabel Bebas .....	66
4.3.2 Variabel Perantara .....	66
4.3.3 Variabel Terikat .....	66
4.3.4 Variabel Kendali .....	67
4.4 Definisi Operasional.....	68
4.5 Bahan dan Instrumen Penelitian.....	70
4.5.1 Bahan Penelitian.....	70
4.5.2 Instrumen Penelitian.....	70
4.6 Prosedur Penelitian.....	70
4.6.1 Ekstraksi Jintan Hitam dan Penentuan Dosis Terapi .....	70
4.6.2 Perlakuan Terhadap Hewan Coba .....	72
4.6.3 Pemaparan Asap Rokok .....	73
4.6.4 Pembedahan Tikus .....	75

4.6.5 Pemeriksaan aktivitas SOD Jaringan Aorta .....	75
4.6.6 Pemeriksaan kadar eNOS Jaringan Aorta .....	75
4.6.7 Pemeriksaan Kadar MDA Jaringan Aorta.....	76
4.6.8 Pemeriksaan M1 dan M2 Jaringan Aorta.....	77
4.6.9 Pemeriksaan VCAM-1 Jaringan Aorta .....	78
4.6.10 Pembuatan Preparat Histologi Jaringan Aorta .....	79
4.7 Tempat dan Waktu Penelitian .....	80
4.8 Cara Pengolahan dan Analisis Data .....	80
4.9 Etik Penelitian .....	81
4.10 Alur Penelitian .....	82
<b>BAB 5 HASIL PENELITIAN .....</b>	<b>83</b>
5.1 Efek Paparan Asap Rokok .....	83
5.1.1 Aktivitas SOD setelah Paparan Asap Rokok.....	83
5.1.2 Kadar MDA setelah Paparan Asap Rokok.....	84
5.1.3 Kadar eNOS setelah Paparan Asap Rokok.....	84
5.1.4 Histopatologi dan IMT setelah Paparan Asap Rokok.....	85
5.1.5 Ekspresi VCAM-1 setelah Paparan Asap Rokok.....	87
5.1.6 Makrofag M1/M2 setelah Paparan Asap Rokok.....	88
5.1.6.1 Makrofag M1 .....	90
5.1.6.2 Makrofag M2 .....	90
5.1.6.3 Rasio M1/M2 .....	91
5.2 Jalur Mekanisme Pengaruh Asap Rokok terhadap Disfungsi Endotel .....	92
5.3 Efek Pemberian Ekstrak Jintan Hitam .....	94
5.3.1 Aktivitas SOD setelah Pemberian Ekstrak Jintan Hitam.....	94
5.3.2 Kadar MDA setelah setelah Pemberian Ekstrak Jintan Hitam.....	95
5.3.3 Kadar eNOS setelah Pemberian Ekstrak Jintan Hitam .....	96
5.3.4 Histopatologi dan IMT setelah setelah Pemberian Ekstrak Jintan Hitam.....	97
5.3.5 Ekspresi VCAM-1 setelah setelah Pemberian Ekstrak Jintan Hitam.....	99
5.3.6 Makrofag M1/M2 setelah Pemberian Ekstrak Jintan Hitam.....	101
5.3.6.1 Makrofag M1.....	103
5.3.6.2 Makrofag M2 .....	104
5.3.6.3 Rasio M1/M2 .....	105
5.4 Jalur Mekanisme Pengaruh Jintan Hitam terhadap Disfungsi Endotel.....	107
<b>BAB 6 PEMBAHASAN .....</b>	<b>109</b>
6.1 Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Aktivitas SOD .....	109
6.2 Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Kadar MDA .....	111
6.3 Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Kadar eNOS.....	114
6.4 Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap IMT dan Histologi .....	115
6.5 Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Ekspresi VCAM-1 .....	116
6.6 Pengaruh Paparan Asap Rokok terhadap Rasio M1/M2.....	118
6.7 Mekanisme Asap Rokok dalam Menyebabkan Disfungsi Endotel.....	121
6.8 Kandungan Jintan Hitam.....	122
6.9 Pengaruh Pemberian Jintan Hitam terhadap Aktivitas SOD.....	127
6.10 Pengaruh Pemberian Jintan Hitam terhadap Kadar MDA .....	129
6.11 Pengaruh Pemberian Jintan Hitam terhadap Kadar eNOS.....	133
6.12 Pengaruh Pemberian Jintan Hitam terhadap IMT dan Histologi .....	135
6.13 Pengaruh Pemberian Jintan Hitam terhadap Ekspresi VCAM-1 .....	136

6.14 Pengaruh Pemberian Jintan Hitam terhadap Makrofag M1/M2 .....	138
6.15 Jalur Mekanisme Jintan Hitam dalam Mencegah Disfungsi Endotel .....	140
6.16 Keterbatasan Penelitian.....	141
<b>BAB 7 PENUTUP</b> .....	142
7.1 Kesimpulan .....	142
7.2 Saran.....	143
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	144
<b>LAMPIRAN</b> .....	161

**DAFTAR TABEL**

Tabel 4.1 Definisi Operasional .....	68
Tabel 5.1 Aktivitas SOD pada K(-) dan K(+) .....	83
Tabel 5.2 Kadar MDA pada K(-) dan K(+) .....	84
Tabel 5.3 Kadar eNOS pada K(-) dan K(+) .....	85
Tabel 5.4 IMT pada K(-) dan K(+) .....	86
Tabel 5.5 Ekspresi VCAM-1 pada K(-) dan K(+) .....	88
Tabel 5.6 Jumlah hitung M1 pada K(-) dan K(+) .....	90
Tabel 5.7 Jumlah hitung M2 pada K(-) dan K(+) .....	91
Tabel 5.8 Rangkuman rasio M1/M2 .....	91
Tabel 5.9 Rasio M1/M2 pada K(-) dan K(+) .....	92
Tabel 5.10 Aktivitas SOD K(+), P1, P2 dan P3 .....	95
Tabel 5.11 Kadar MDA K(+), P1, P2 dan P3 .....	96
Tabel 5.12 Kadar eNOS K(+), P1, P2 dan P3 .....	97
Tabel 5.13 IMT K(+), P1, P2 dan P3 .....	99
Tabel 5.14 Ekspresi VCAM-1 K(+), P1, P2 dan P3 .....	101
Tabel 5.15 Jumlah hitung M1 K(+), P1, P2 dan P3 .....	104
Tabel 5.16 Jumlah hitung M2 K(+), P1, P2 dan P3 .....	105
Tabel 5.17 Rangkuman rasio M1/M2 .....	106
Tabel 5.18 Rasio M1/M2 K(+), P1, P2 dan P3 .....	106

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Interaksi Makrofag dan Sel T Pada Aterosklerosis .....	13
Gambar 2.2 Peran Sel-Sel Inflamasi Dan Respon Imun Dalam Aterogenesis .....	15
Gambar 2.3 Keseimbangan Stres Oksidatif dan Aksi Oksida Nitrat .....	17
Gambar 2.4 Generasi Spesies Oksigen Reaktif .....	22
Gambar 2.5 Peran imunitas Adaptif Aterosklerosis.....	28
Gambar 2.6 Peran CRP dan Komponen Inflamasi Disfungsi Endotel.....	31
Gambar 2.7 Pengaruh Kandungan Asap Rokok terhadap Aterosklerosis.....	41
Gambar 2.8 Ringkasan Jenis dan Mekanisme ROS dan Titik Aksi Antioksidan ..	44
Gambar 2.9 Jalur Biosintesis <i>Thymoquinone</i> .....	50
Gambar 3.1 Kerangka Konseptual Penelitian .....	57
Gambar 4.1 Rancangan penelitian .....	62
Gambar 4.2 Ilustrasi Tindakan Pemberian Asap dalam Ruang Tertutup pada Tikus.....	74
Gambar 4.3 Alur penelitian .....	82
Gambar 5.1 Grafik nilai rerata aktivitas SOD setelah paparan asap rokok .....	83
Gambar 5.2 Grafik nilai rerata kadar MDA setelah paparan asap rokok .....	84
Gambar 5.3 Grafik nilai median kadar eNOS setelah paparan asap rokok.....	85
Gambar 5.4 Hasil pengamatan mikroskop dari penampang melintang aorta .....	86
Gambar 5.5 Grafik nilai rerata IMT setelah paparan asap rokok .....	87
Gambar 5.6 Hasil Pengamatan Ekspresi VCAM-1 .....	87
Gambar 5.7 Grafik nilai rerata ekspresi VCAM-1 .....	88
Gambar 5.8 Hasil Pengamatan Ekspresi M1 .....	89
Gambar 5.9 Hasil Pengamatan Ekspresi M2 .....	89
Gambar 5.10 Grafik nilai median jumlah hitung M1 .....	90
Gambar 5.11 Grafik nilai rerata jumlah hitung M2 .....	91
Gambar 5.12 Grafik nilai median rasio M1/M2 .....	92
Gambar 5.13 Hasil Analisa Jalur Asap Rokok terhadap Variabel Penelitian .....	93
Gambar 5.14 Grafik nilai median aktivitas SOD setelah pemberian ekstrak jintan hitam.....	95
Gambar 5.15 Grafik nilai rerata kadar MDA setelah pemberian ekstrak jintan hitam .....	96
Gambar 5.16 Grafik nilai median kadar eNOS setelah pemberian ekstrak jintan hitam.....	97
Gambar 5.17 Hasil pengamatan mikroskop dari penampang melintang aorta setelah pemberian ekstrak jintan hitam .....	98
Gambar 5.18 Grafik nilai rerata IMT setelah pemberian ekstrak jintan hitam .....	99
Gambar 5.19 Hasil Pengamatan Ekspresi VCAM-1 setelah pemberian ekstrak jintan hitam .....	100
Gambar 5.20 Grafik nilai median ekspresi VCAM-1 setelah pemberian ekstrak jintan hitam .....	101
Gambar 5.21 Hasil Pengamatan Ekspresi M1 setelah pemberian ekstrak jintan hitam .....	102
Gambar 5.22 Hasil Pengamatan Ekspresi M2 setelah pemberian ekstrak jintan hitam .....	103

Gambar 5.23 Grafik nilai rerata jumlah hitung M1 setelah pemberian ekstrak jintan hitam .....	104
Gambar 5.24 Grafik nilai median jumlah hitung M2 setelah pemberian ekstrak jintan hitam .....	105
Gambar 5.25 Grafik nilai median rasio M1/M2 setelah pemberian ekstrak jintan hitam .....	107
Gambar 5.26 Hasil Analisa Jalur Jintan Hitam terhadap Variabel Penelitian .....	108

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Laik etik penelitian .....	161
Lampiran 2 Sertifikat sehat hewan coba .....	162
Lampiran 3 Sertifikat determinasi tanaman jintan hitam.....	163
Lampiran 4 Hasil analisis HPLC ekstrak jintan hitam .....	164
Lampiran 5 Hasil analisis GC-MS ekstrak jintan hitam .....	166
Lampiran 6 Hasil analisis statistik .....	175
Lampiran 7 Dokumentasi penelitian .....	194

**DAFTAR ARTI LAMBANG, SINGKATAN DAN ISTILAH**

ABC	: ATP-binding cassette
ADMA	: Asymmetric Dimethylarginine
ASVD	: Arteriosklerotic Vascular Disease
APCs	: Antigen-Presenting Cells
ATP	: Adenosine Triphosphate
bFGF	: basic Fibroblast Growth Factor
BH4	: Tetrahydrobiopterin
BSA	: Bovine serum albumin
BHA	: Butylated hydroxyanisole
COHb	: Karboksihemoglobin
CAT	: Katalase
CCL2	: Chemokine (C-C Motif) Ligand 2
CD36	: Cluster of differentiation 36
CD40	: Cluster of differentiation 40
CD40L	: Cluster of differentiation 40 Ligan
CO	: Karbon monoksida
COHb	: Karboksihemoglobin
CO <sub>2</sub>	: Karbon dioksida
COX	: cyclooxygenase (COX)-1
CTL	: Cytolytic T cells
DALYs	: Disability-adjusted Life Years
DNA	: Deoxyribonucleic Acid
EDHF	: Endothelium-Derived Hyperpolarising Factor
EDTA	: Ethylenediaminetetraacetic acid
Egr2	: Early growth response protein 2
eNOS	: Endothelial Nitric Oxide Synthase
EPC	: Endothelial Progenitor Cells
EPR	: Electron Paramagnetic Resonance
E-selectin	: Endothelial Selectin
ET-1	: Endothelin-1
FDA	: Food and Drug Administration
FRAP	: Ferric Reducing–Antioxidant Power
FMD	: Flow-Mediated Dilatation
GF	: Growth Factor
GSH	: Glutathione
GPx	: Glutathione Peroxidase
GSH-ST	: Glutathione-S-transferase
HCN	: Hidrogen Sianida
HDL	: High Density Lipoprotein
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: Hidrogen Peroksida
H <sub>2</sub> S	: Hidrogen sulfida
hs-CRP	: high sensitivity C-reactive protein
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
HSP 70	: Heat shock proteins 70
HSPs	: Heat-Shock Proteins
HUVECs	: Human Umbilical Vein Endothelial Cells

ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule-1
IFN	: Interferon
IMT	: Intima Media Thickness
iNOS	: inducible Nitric Oxide Synthases
IRS	: Immunoreactivity Scoring System
LDL	: Low-density lipoprotein
LOX-1	: Lectin-like oxidized LDL receptor-1
Lp-LpA <sub>2</sub>	: Lipoprotein Associated Phospholipase A <sub>2</sub>
LTB <sub>4</sub>	: Leukotriene B <sub>4</sub>
MAPK	: Mitogen Activated Protein Kinase
MCSF-1	: Monocyte Colony Stimulating Factor 1
MCP-1	: Monocyte Chemotactic Protein-1
MDA	: Malondialdehyde
<i>METC</i>	: Mitochondrial Electron Transporter Chain
Mg	: miligram
MHC	: Major histocompatibility complex
MMIF	: Macrophage Migration Inhibitory Factor
MMPs	: Matrix Metalloproteinases
MRP	: Myeloid-Related Protein
Na-CMC	: Natrium– Carboxymethyle Cellulose
NAD <sup>+</sup>	: Nicotinamide adenine dinucleotide
NADH	: Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NADPH	: Nikotinamida Adenosin Dinukleotida Hidrogen
NF-κB	: Nuclear Factor Kappa B
NO	: Nitric Oxide
NOS	: Nitric Oxide Synthases
nNOS	: neuronal Nitric Oxide Synthases
ONOO <sup>-</sup>	: Peroksinitrit
ORAC	: Oxygen Radical Absorbance Capacity
O <sub>2</sub>	: Oksigen
Ox-LDL	: Oxidized-Low-Density Lipoproteins
PAH	: Polisiklik Aromatik Hidrokarbon
PAI-1	: Plasminogen Activator Inhibitor-1
PAMPs	: Pathogen-Associated Molecular Patterns
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
PJK	: Penyakit Jantung Koroner
PBS	: Phospat Buffer Sollution
QH <sub>2</sub>	: Oksidasi hidrokuinon (QH <sub>2</sub> )
ROS	: Reactive oxygen species
SA-HRP	: Streptavidin- Hoseradish Peroxidase
SAT	: Status Antioksidan Total
SOD	: Superoksida Dismutase
SPSS	: Software Statistical Product and Service Solution (SPSS)
SRs	: Scavenger Receptors
TEAC	: Troloxequivalent Antioxidant Capacity
TF	: Tissue Factor
TGF-β	: Transforming growth factor-β
Th <sub>1</sub>	: Type 1 T helper response

Th <sub>2</sub>	: Type 2 T helper response
TLR	: Toll-Like Receptor
TNF- $\alpha$	: Tumor Necrosis Factor- $\alpha$
tPA	: Tissue Plasminogen Activator
TPM	: Total partikulat matter
TSNAs	: Tembakau-Spesifik Nitrosamine
TxA <sub>2</sub>	: Thromboxane A <sub>2</sub>
VCAM-1	: Vascular Adhesion Molecule-1
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
VSMCs	: Vascular Smooth Muscle Cells
vWF	: Von Willebrand Factor
WHO	: World health organization
WTS	: Water soluble tetrazolium salt
11-dehTxB <sub>2</sub>	: 11 dehydro-thromboxin B <sub>2</sub>