

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

TESIS

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN BASIL (*OCIMUM BASILICUM*)
TERHADAP EKSPRESI *FOLLICLE STIMULATING HORMONE RECEPTOR*
(FSHr) DAN FOLIKULOGENESIS PADA MENCIT BETINA MODEL
ENDOMETRIOSIS**



FADHILATUL KARIMAH

011924653003

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN REPRODUKSI
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

TESIS

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN BASIL (*OCIMUM BASILICUM*)
TERHADAP EKSPRESI *FOLLICLE STIMULATING HORMONE RECEPTOR*
(FSHr) DAN FOLIKULOGENESIS PADA MENCIT BETINA MODEL
ENDOMETRIOSIS**



FADHILATUL KARIMAH

011924653003

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN REPRODUKSI
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN BASIL (*OCIMUM BASILICUM*)
TERHADAP EKSPRESI *FOLLICLE STIMULATING HORMONE RECEPTOR*
(FSHr) DAN FOLIKULOGENESIS PADA MENCIT BETINA MODEL
ENDOMETRIOSIS**

TESIS

**Diajukan Untuk Memenuhi Persyaratan Memperoleh Gelar Magister Dalam
Program Studi Ilmu Kesehatan Reproduksi Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga**

Oleh:

FADHILATUL KARIMAH

011924653003

**PROGRAM STUDI ILMU KESEHATAN REPRODUKSI
JENJANG MAGISTER FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN
TESIS
PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN BASIL (*OCIMUM BASILICUM*)
TERHADAP EKSPRESI *FOLLICLE STIMULATING HORMONE RECEPTOR*
(FSHr) DAN FOLIKULOGENESIS PADA MENCIT BETINA MODEL
ENDOMETRIOSIS

TELAH DIUJIKAN
PADA TANGGAL 15 Desember 2022

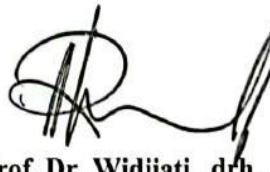
Oleh:

Pembimbing I



Dr. Ashon Sa'adi, dr. Sp. OG(K)
NIP. 196712241997031003

Pembimbing II



Prof. Dr. Widjiati., drh., M.Si
NIP. 196209151990022001

Mengetahui,

Koordinator Program Studi Ilmu Kesehatan Reproduksi
Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga



Dr. Ashon Sa'adi, dr. Sp. OG(K)
NIP. NIP. 196712241997031003

LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI

Tesis ini telah diuji dan dinilai oleh panitia penguji
pada Program Studi Ilmu Kesehatan Reproduksi Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Pada tanggal 15 Desember 2022

Panitia Penguji,

1. Relly Yanuari Primariawan, dr., SpOG(K) (Ketua)
2. Dr. Ashon Sa'adi, dr. SpOG(K) (Anggota)
3. Prof. Dr. Widjiati., drh., M.Si (Anggota)
4. Dr. Ninik Darsini, dr., M.Biomed (Anggota)
5. Atika, S.Si.,M.Kes. (Anggota)

PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS

Yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Fadhilatul Karimah
NIM : 011924653003
Program Studi : Ilmu Kesehatan Reproduksi
Jenjang : Magister (S-2)
Angkatan : 2019

Menyatakan bahwa bagian atau seluruh isi tesis saya yang berjudul:

Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Basil (*Ocimum basilicum*) Terhadap Ekspresi *Follicle stimulating hormone receptor* (FSHr) dan Folikulogenesis pada Mencit Betina Model Endometriosis

Tidak pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademis pada bidang studi dan/atau Universitas lain dan tidak pernah dipublikasikan/ditulis oleh individu selain penyusun kecuali bila dituliskan dengan format kutipan dalam isi tesis.

Apabila ditemukan bukti bahwa pernyataan saya tidak benar, maka saya bersedia menerima sanksi sesuai ketentuan yang berlaku di Universitas Airlangga.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 15 Desember 2022


Fadhilatul Karimah
NIM. 011924653003

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillahilladzi bi nimatihi tatimmush sholihat, puji syukur penulis panjatkan kehadirat Allah Azza Wa Jalla karena dengan rahmat, karunia, serta taufik dan hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan Tesis yang berjudul “Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Basil (*Ocimum basilicum*) Terhadap Ekspresi *Follicle stimulating hormone receptor* (FSHr) dan Folikulogenesis pada Mencit Betina Model Endometriosis” dengan baik dan lancar. Karya ilmiah ini disusun sebagai salah satu syarat program akademik S2 Ilmu Kesehatan Reproduksi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga.

Penulis menyadari bahwa selama menyusun Tesis tidak lepas dari bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak. Bersama ini penulis mengucapkan Jazakumullahu Khayran Katsiran kepada:

1. Bapak Prof. Dr. Mohammad Nasih, S.E., M.T., Ak. selaku Rektor Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis dalam menempuh pendidikan program Magister ini.
2. Bapak Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis dalam menempuh pendidikan program Magister ini.
3. Bapak Dr. Ashon Sa'adi, dr. SpOG(K) selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Kesehatan Reproduksi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sekaligus dosen pembimbing I yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis selama penyusunan tesis.
4. Ibu Prof. Dr. Widjiati., drh., M.Si selaku dosen pembimbing II sekaligus pembimbing di laboratorium penelitian Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing penulis selama penyusunan tesis.

5. Bapak Relly Yanuari Primariawan, dr., SpOG(K), Ibu Dr. Ninik Darsini, dr., M.Biomed, dan Ibu Atika, S.Si.,M.Kes. selaku dosen penguji yang memberikan masukan positif, saran, dan mengarahkan penulis selama proses penyusunan tesis.
6. Seluruh Dosen Program Studi Magister Ilmu Kesehatan Reproduksi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga yang telah memberikan bekal keilmuan dalam menyusun penelitian ini.
7. Orang tua, abang dan adik-adik saya tecinta serta keluarga besar yang senantiasa memberikan doa dan dukungan baik moral maupun material.
8. Teman-teman satu tim penelitian Basil saya, Ernawati Anggraeni, Khafidhiyah Nur Insaniyah, serta Dewi Qurotul A'yuni yang selalu ada disaat saya revisi hingga insyaallah nanti kembali bertemu di surga-Nya.
9. Pihak-pihak yang telah memberikan bantuan baik secara langsung maupun tidak langsung, sehingga penelitian ini dapat terselesaikan.
10. Tak lupa, diri saya sendiri yang telah berjuang selama ini menyelesaikan penulisan penelitian tesis ini.

Penulis menyadari bahwa di dalam penyusunan tesis masih terdapat banyak kekurangan. Oleh karena itu, penulis berlapang dada menerima kritik dan saran demi perbaikan penulisan penelitian selanjutnya. Penulis berharap tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua, khususnya bagi para pembaca. Semoga Allah Subhanahu wa Ta'ala berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu.

Surabaya, 15 Desember 2022

Penulis

RINGKASAN

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN BASIL (*OCIMUM BASILICUM*)
TERHADAP EKSPRESI *FOLLICLE STIMULATING HORMONE RECEPTOR*
(FSHr) DAN FOLIKULOGENESIS PADA MENCIT BETINA MODEL
ENDOMETRIOSIS**

Fadhilatul Karimah

Endometriosis adalah penyakit jaringan yang mirip dengan lapisan endometrium, baik kelenjar ataupun stroma yang tumbuh di luar uterus. Endometriosis mempengaruhi sekitar 10% (190 juta) wanita dan anak perempuan usia reproduksi secara global. 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. Saat ini, tidak ada obat yang diketahui untuk endometriosis, dan pengobatan biasanya ditujukan hanya untuk mengendalikan gejala-gejalanya.

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). 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.

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. Pada jaringan endometriosis, FSHr berfungsi untuk pembentukan dan pemeliharaan pembuluh darah baru jaringan endometriosis. 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.

Pemanfaatan ekstrak herbal telah terbukti berperan dalam anti-inflamasi, antiproliferatif, anti-oksidan, serta efek anti-angiogenik pada sel endometrium dan stroma/lesi endometriosis. 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 antiiekspektoran. Daun basil merupakan tanaman yang kaya akan minyak atsiri, senyawa fenolik dan flavonoid. Flavonoid, termasuk nevadensin, salvigenin, cirsileol, eupatorin, apigenin, acacetin, cirsimaritin, quercetin dan ladanein, adalah salah satu metabolik sekunder utama yang diidentifikasi dalam basil.

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, FSH dan GDF-9 pada sel granulosa sehingga mencegah apoptosis sel granulosa dan meningkatkan jumlah folikulogenesis.

Tujuan dari penelitian ini adalah 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. Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental yang dilakukan di laboratorium. Desain eksperimen yang digunakan dalam penelitian ini adalah desain eksperimen sederhana (*Posttest Only Control Group Design*). Desain ini melibatkan dua kelompok subjek, satu subjek diberi perlakuan (kelompok eksperimen) ekstrak etanol daun basil dengan dosis bertingkat 0,21mg/gBB; 0,42 mg/gBB; dan 0,84 mg/gBB serta kelompok lainnya tidak diberi apa-apa (kelompok kontrol) dengan K1 yang diterminasi hari ke-15 dan K yang diberi perlakuan pemberian plasebo NaCMC 10% dengan pengelompokan sampel secara acak sederhana.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun basil (*Ocimum basilicum*) mampu menurunkan ekspresi FSHr pada jaringan endometriosis mencit betina model endometriosis namun tidak terbukti secara statistik. Variasi dosis yang diberikan juga tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan di antara semua kelompok perlakuan. Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak etanol *Ocimum basilicum* 0,42mg/gBB (P2) menunjukkan nilai rerata yang paling rendah pada ekspresi FSHr (16.285 ± 6.89), dilanjutkan dengan P3 (23.28 ± 15.649), dan P1 (25.14 ± 7.998). Rerata ekspresi FSHr paling tinggi adalah kelompok K yang hanya diberi plasebo (28.6 ± 12.998). Jumlah folikel antral paling tinggi pada kelompok 0,21mg/gBB (P1) dengan jumlah mean (2(0-5)), kemudian P3 (1(0-4)) disusul dengan K (1(0-2)). Jumlah folikel antral paling rendah yakni pada P2 (0(0-1)). Jumlah *corpus luteum* paling tinggi pada kelompok 0,42 mg/gBB (P2) yang bernilai sama dengan K(2(0-3)), kemudian P1 (1(1-3)) dan terendah P3 (0(0-3)). Sebaran data ekspresi FSHr berdistribusi normal dan homogen sehingga dapat dilanjutkan dengan uji *One-Way ANOVA*. Hasil uji beda dengan *One-Way ANOVA* menunjukkan nilai $p=0,259$ sedangkan folikulogenesis berdistribusi tidak normal sehingga dilanjutkan dengan uji *Kruskal Wallis*. Hasil uji

Kruskal wallis menunjukkan nilai $p=0,203$ untuk folikel antral dan $p=0,372$ pada *corpus luteum*.

Ekspresi FSHr pada jaringan endometriosis penurunan dan peningkatan rerata persentasinya seiring bersamaan dengan jumlah folikel antral dan *corpus luteum* pada dosis 0,42mg/gBB dan 0,84mg/gBB. Hal ini membuktikan bahwa ekspresi FSHr mampu dijadikan biomarker tingkat keparahan dan luas lesi endometriosis. Ketika ekspresi FSHr menurun, jumlah folikulogenesis ikut menurun begitupun saat ekspresi FSHr meningkat, jumlah folikulogenesis ikut meningkat.

Berdasarkan hasil analisis data dapat disimpulkan bahwa terdapat penurunan rerata persentase antara kelompok kontrol dan perlakuan pada ekspresi FSHr, dan peningkatan rerata persentase jumlah folikel antral dan jumlah *corpus luteum* dengan nilai signifikansi yang tidak berbeda nyata ($p>0,05$) pada mencit betina model endometriosis. Penelitian selanjutnya diharapkan dapat melakukan evaluasi terhadap efektivitas ekstrak etanol daun basil terhadap kadar FSH, LH, estrogen, dan penekanan perkembangan jaringan endometriosis pada peritoneum sebagai terapi komplementer dengan berbagai dosis.

SUMMARY

**THE ETHANOLIC EXTRACT OF BASIL LEAVES (*OCIMUM BASILICUM*)
EFFECT ON EXPRESSION OF *FOLLICLE STIMULATING HORMONE*
RECEPTORS (FSHr) AND FOLLICULOGENESIS IN FEMALE MICE
MODEL ENDOMETRIOSIS**

Fadhilatul Karimah

Endometriosis is a disease of tissue similar to the lining of the endometrium, either glands or stroma that grows outside the uterus. Endometriosis affects approximately 10% (190 million) women and girls of reproductive age globally. This disease is associated with severe pain and harms life during menstruation, sexual intercourse, bowel movements and/or urination, chronic pelvic pain, flatulence, nausea, fatigue, and sometimes depression, anxiety, and depression. infertility. Currently, there is no yet cure for endometriosis, and treatment is usually aimed at controlling the symptoms.

Endometriosis is a depending estrogen hormones disease. The hormone estrogen in the endometriosis tissue is thought to come from three sources, namely the ovaries, the outer ovarian tissue (adipose tissue and skin), and the production of the endometriosis tissue itself. The main source of oestradiol is androstenedione (A) which is derived from the adrenals and ovaries, then converted to estrone (E1) and then to estradiol (E2). Endometriosis is also able to produce local estrogen derived from the activity of prostaglandin E2 (PGE2) which is induced by the cyclogenase (COX)-2 enzyme. Prostaglandin E2 stimulates the expression of all genes encoding steroidogenic enzymes required for the synthesis of estradiol from cholesterol in stromal cells, particularly STAR and CYP19A1.

Follicle Stimulating Hormone receptor (FSHr) is a transmembrane glycoprotein that directs FSH signaling to intracellular signaling pathways, transmits signals via signal transduction pathways mediated by PKA and other signaling molecules, and stimulates cell proliferation and differentiation. Endometriosis tissue produces much higher amounts of estrone (E1) and E2 than normal secretory endometrium as a result of FSHr stimulation which produces FSH and then activates CYP19A1 and ESR2 which are dependent on PII, as well as E2 production. Rising estrogen levels will increase inflammation and exacerbate pain. In endometriosis tissue, FSHr functions to form and maintain new blood vessels in endometriosis tissue. The FSH receptor can be used as a biomarker for endometriosis lesions, because the surrounding normal non-malignant cells in cancer tissue do not have FSHR expression within 5 mm.

The utilization of herbal extracts has been shown to play a role in anti-inflammatory, antiproliferative, anti-oxidant, and anti-angiogenic effects on endometrial cells and stromal/endometrial lesions. One of the plants from Southeast Asia, namely sweet basil (*Ocimum basilicum*) is a plant from the Lamiaceae family which is commonly used as an antipyretic, antifungal, analgesic, antiseptic, antibacterial, hepatoprotection, immunomodulator, antirepellent, and anti-expectorant. Basil leaves are plants that are rich in essential oils, phenolic compounds, and flavonoids. Flavonoids, including nevadensin, salvigenin, cirseolol, eupatorin, apigenin, acacetin, cirsimaritin, quercetin and ladanein, are among the major secondary metabolites identified in basil leave.

Ethanol extract from basil leaves is expected to be able to inhibit the activation of NF- κ B and COX so that there is a decrease in the binding of the FSH hormone by the FSH receptor, resulting in a decrease in local oestrogen production (E2) in endometriosis tissue due to a decrease in macrophages, cytokines, and prostaglandins so that it can increase the expression of TGF- β on theca cells and increase the amount of folliculogenesis.

The purpose of this study was to analyze the effect of basil leaf extract (*Ocimum basilicum*) at a graded dose of 0.21 mg/gBB; 0.42 mg/gBB; and 0.84 mg/gBB on endometriosis tissue progression and infertility in endometriosis female mice (*Mus musculus*). This research is experimental research conducted in a laboratory. The experimental design used in this study is a simple experimental design (Post-test Only Control Group Design). This design involved two groups of subjects, one subject was treated (experimental group) with ethanol extract of basil leaves at a dose of 0,21mg/gBW; 0,42 mg/gBW; and 0,84 mg/gBW and the other group was given nothing (control group) with K1 being terminated on the 15th day and K being treated with 10% NaCMC placebo with a simple random sample grouping.

The results of this study showed that the administration of an ethanolic extract from basil (*Ocimum basilicum*) leaves was able to reduce the expression of FSHr in endometriosis tissue of female endometriosis models, but it was not statistically proven. Variations in the dose given also did not show a significant difference between all treatment groups. The treatment group given 0,42mg/gBW ethanol extract of *Ocimum basilicum* (P2) showed the lowest mean value for FSHr expression (16.285 ± 6.89), followed by P3 (23.28 ± 15.649), and P1 (25.14 ± 7.998). The highest mean FSHr expression was in the K group which was only given a placebo (28.6 ± 12.998). The highest number of antral follicles was in the 0,21mg/gBW group (P1) with a mean (2(0-5)), then P3 (1(0-4)) followed by K (1(0-2)). The lowest number of antral follicles was at P2 (0(0-1)). The highest number of *corpus luteum* was in the 0,42 mg/gBW (P2) group which had the same value as K (2(0-3)), then P1 (1(1-3)) and the lowest was P3 (0(0-3)). The distribution of FSHr expression data is normally distributed and homogeneous so it can be continued with the One-Way ANOVA test.

The results of the different tests with One-Way ANOVA showed a p value $>0,05$ while folliculogenesis was not normally distributed, so it was continued with the Kruskal Wallis test. The results of the Kruskal Wallis test showed $p>0,05$.

FSHr expression in endometriosis tissue decreased and increased in average percentage along with the number of antral follicles and corpus luteum at doses of 0.42 mg/gBW and 0.84 mg/gBW. This proves that FSHr expression can be used as a biomarker for the severity and extent of endometriosis lesions. When FSHr expression decreased, the amount of folliculogenesis also decreased and when FSHr expression increased, the amount of folliculogenesis also increased.

Based on the results of data analysis, it can be concluded that the effectiveness of extract ethanolic basil leaves on FSHr expression, antral follicles and *corpus luteum* un endometriosis mice model showed no significant effect ($p>0,05$), but on its average percentage there was a decrease in FSHr expression and an increase in numbers of antral follicle and *corpus luteum*. Future research is expected to be able to evaluate the effectiveness of ethanol extract of basil leaves to suppress the development of endometriosis tissue in the peritoneum as a complementary therapy with various doses.

ABSTRAK

PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN BASIL (*OCIMUM BASILICUM*) TERHADAP EKSPRESI *FOLLICLE STIMULATING HORMONE RECEPTOR* (FSHr) DAN FOLIKULOGENESIS PADA MENCIT BETINA MODEL ENDOMETRIOSIS

Fadhilatul Karimah

Latar belakang. Endometriosis adalah penyakit jaringan yang mirip dengan lapisan endometrium, baik kelenjar ataupun stroma yang tumbuh di luar uterus yang menjadi salah satu penyebab infertilitas karena penurunan jumlah folikulogenesis.

Tujuan. Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak etanol daun basil (*Ocimum basilicum*) terhadap ekspresi *follicle stimulating hormone receptor* (FSHr) jaringan endometriosis dan folikulogenesis mencit model endometriosis.

Metode. Penelitian eksperimental yang dilakukan di laboratorium dengan desain *Posttest Only Control Group Design* yang melibatkan dua kelompok subjek, satu subjek diberi perlakuan (kelompok eksperimen) ekstrak etanol daun basil dengan dosis bertingkat 0,21mg/gBB; 0,42 mg/gBB; dan 0,84 mg/gBB serta kelompok lainnya diberi plasebo (kelompok kontrol). Ekspresi FSHr dievaluasi dari jaringan peritoneum menggunakan immunohistokimia dan folikulogenesis di evaluasi dari ovarium menggunakan pewarnaan hematoksilin-eosin.

Hasil. Kelompok perlakuan yang diberi ekstrak etanol *Ocimum basilicum* menunjukkan adanya penurunan ekspresi FSHr dengan urutan (P2) (16.285 ± 6.89), P3 (23.28 ± 15.649), dan P1 (25.14 ± 7.998). Rerata ekspresi FSHr paling tinggi adalah kelompok K yang hanya diberi plasebo (28.6 ± 12.998). Jumlah folikel antral paling tinggi pada kelompok 0,21mg/gBB (P1) dengan jumlah mean (2(0-5)), kemudian P3 (1(0-4)) disusul dengan K (1(0-2)). Jumlah folikel antral paling rendah yakni pada P2 (0(0-1)). Jumlah *corpus luteum* paling tinggi pada kelompok 0,42 mg/gBB (P2) yang bernilai sama dengan K(2(0-3)), kemudian P1 (1(1-3)) dan terendah P3 (0(0-3)). Uji signifikansi pada semua variabel menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna (Nilai p FSHr = 0,259; p folikel antral = 0,203; p *corpus luteum* = 372)

Kesimpulan. Ada pengaruh pemberian ekstrak etanol daun basil terhadap penurunan ekspresi FSHr terutama dosis 0,42 mg/gBB dan peningkatan jumlah folikel antral dan *corpus luteum* terutama dosis 0,21 mg/gBB, namun tidak signifikan.

Kata kunci: *Ocimum basilicum*, endometriosis, ekspresi *follicle stimulating hormone receptor* (FSHr), folikulogenesis, kesehatan reproduksi

ABSTRACT

**THE ETHANOLIC EXTRACT OF BASIL LEAVES (*OCIMUM BASILICUM*)
EFFECT ON EXPRESSION OF *FOLLICLE STIMULATING HORMONE*
RECEPTORS (FSHr) AND FOLLICULOGENESIS IN FEMALE MICE
MODEL ENDOMETRIOSIS**

Fadhilatul Karimah

Background. Endometriosis is a disease in which tissue similar to the endometrium grows outside the uterus, causing pain and infertility, which is one of the causes of infertility due to a decrease in the amount of folliculogenesis.

Objective. This study aimed to analyse the effect of ethanolic extract of basil leaves (*Ocimum basilicum*) on the expression of *follicle stimulating hormone receptor* (FSHr) in endometriosis tissue and folliculogenesis in female mice model endometriosis.

Methods. Experimental research was conducted in the laboratory with a simple experimental design (Posttest Only Control Group Design) involving two groups of subjects, one subject was treated (experimental group) with ethanol extract of basil leaves with a graded dose of 0,21mg/gBW; 0,42 mg/gBW; and 0,84 mg/gBW and the other group was given a placebo (control group). FSHr expression was evaluated from peritoneal tissue using immunohistochemistry and folliculogenesis was evaluated from ovaries using haematoxylin-eosin staining.

Results. The treatment group that was given *Ocimum basilicum* ethanol extract showed a decrease in FSHr expression with the order (P2) (16.285 ± 6.89), P3 (23.28 ± 15.649), and P1 (25.14 ± 7.998). The highest mean FSHr expression was in group K which was only given placebo (28.6 ± 12.998). The highest number of antral follicles was in the 0.21 mg/gBB group (P1) with a mean (2(0-5)), then P3 (1(0-4)) followed by K (1(0-2)). The lowest number of antral follicles is at P2 (0(0-1)). The highest number of *corpus luteum* was in the 0.42 mg/gBB group (P2) which had the same value as K(2(0-3)), then P1 (1(1-3)) and lowest was P3 (0(0-3)). Significance test on all variables showed no significant difference (p FSHr value = 0.259; p antral follicle = 0.203; p *corpus luteum* = 372)

Conclusion. There was an effect of giving basil leaf extract to decrease FSHr expression, especially at a dose of 0,42 mg/gBW and an increase in the number of antral follicles and *corpus luteum*, especially at a dose of 0,21 mg/gBW, but not significant.

Keywords: *Ocimum basilicum* leaves, endometriosis, expression of *follicle stimulating hormone receptor* (FSHr), folliculogenesis, reproductive health

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	i
SAMPUL DALAM.....	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
LEMBAR PENETAPAN PANITIA PENGUJI	iv
PERNYATAAN TENTANG ORISINALITAS	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
RINGKASAN	viii
<i>SUMMARY</i>	xi
ABSTRAK	xiv
<i>ABSTRACT</i>	xv
DAFTAR ISI.....	xvi
DAFTAR GAMBAR	xx
DAFTAR TABEL	xxi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxii
DAFTAR SINGKATAN	xxiii
 BAB I PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	7
1.3 Tujuan Penelitian.....	7
1.3.1 Tujuan umum.....	7
1.3.2 Tujuan khusus	7
1.4 Manfaat Penelitian.....	8
1.4.1 Akademik.....	8
1.4.2 Praktis	8
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	 9
2.1 Konsep Endometriosis.....	9
2.1.1 Definisi dan Prevalensi	9
2.1.2 Bentuk endometriosis	10

2.1.3 Patogenesis endometriosis	11
2.1.4 Aspek imunologi pada endometriosis.....	14
2.1.5 Penanganan endometriosis.....	16
2.1.6 Dampak endometriosis pada faktor perkembangan folikel	18
2.1.7 Dampak endometriosis pada steroidogenesis sel granulosa	20
2.1.8 Dampak endometriosis pada inflamasi sel granulosa dan stres oksidatif.	22
2.2 Konsep <i>Follicle stimulating hormone receptor</i>	25
2.2.1 Profil	25
2.2.2 Struktur	27
2.2.3 Mekanisme aksi	28
2.3 Konsep Folikulogenesis	28
2.3.1 Inisiasi pertumbuhan folikel	28
2.3.2 Perkembangan folikel selama selama folikulogenesis.....	29
2.3.3 Peran FSHR pada Jaringan Endometriosis	32
2.3.4 Endometriosis, FSHr dan folikulogenesis	34
2.4 Konsep Basil (<i>Ocimum basilicum</i>).....	36
2.4.1 Taksonomi basil.....	36
2.4.2 Kandungan basil	38
2.4.3 Antioksidan dalam basil.....	40
2.4.4 Peran basil pada penanganan endometriosis.....	42
2.5 Konsep Mencit Betina (<i>Mus musculus</i>)	42
2.5.1 Taksonomi	42
2.5.2 Sistem reproduksi	44
2.5.3 Mencit model endometriosis.....	46
BAB III KERANGKA KONSEP.....	48
3.1 Kerangka teori	48
3.2 Hipotesis.....	50
BAB IV METODE PENELITIAN	51
4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	51
4.2 Populasi, Sampel, Besar Sampel, dan Teknik Pengumpulan Sampel.....	52

4.2.1 Populasi.....	52
4.2.2 Sampel	52
4.2.3 Besar Sampel	52
4.2.4 Teknik Pengambilan Sampel	53
4.3 Kriteria Penelitian	54
4.3.1 Kriteria Inklusi.....	54
4.3.2 Kriteria Eksklusi	54
4.3.3 Kriteria <i>Drop Out</i>	54
4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	55
4.4.1 Variabel Independen	55
4.4.2 Variabel Dependen	55
4.4.3 Variabel Kendali	55
4.4.4 Definisi Operasional	55
4.5 Alat dan Bahan Penelitian.....	56
4.5.1 Alat Penelitian.....	56
4.5.2 Bahan Penelitian	57
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	57
4.6.1 Lokasi Penelitian.....	57
4.6.2 Waktu Penelitian.....	58
4.7 Prosedur Penelitian.....	58
4.7.1 Persetujuan Penelitian.....	58
4.7.2 Subjek Penelitian	58
4.7.3 Aklimatisasi Mencit.....	59
4.7.4 Pemeliharaan Mencit	59
4.7.5 Proses Pembuatan Pemodelan Mencit Endometriosis	59
4.7.6 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Basil	60
4.7.7 Pemberian Ekstrak Etanol Daun Basil pada Mencit	63
4.7.8 Prosedur Ooforektomi.....	64
4.7.9 Prosedur Pengambilan Jaringan Endometriosis	65
4.7.10 Prosedur Pewarnaan Imunohistokimia untuk Menilai Ekspresi <i>Follicle stimulating hormone receptor</i> (FSHR)	65

4.7.11	Prosedur Pewarnaan Hematoksilin Eosin untuk Menghitung Jumlah Folikel	66
4.7.12	Pemeriksaan dan Penghitungan Jumlah Folikel dengan Mikroskop	68
4.8	Pengolahan dan Analisis Data.....	68
4.9	<i>Ethical Clearance</i>	69
4.10	Kerangka Operasional	70
BAB 5	HASIL DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN	71
5.1	Pengaruh Ekstrak Daun Basil (<i>Ocimum basilicum</i>) terhadap ekspresi reseptor FSH pada mencit model endometriosis.....	71
5.2	Pengaruh Ekstrak Daun Basil (<i>Ocimum basilicum</i>) terhadap folikulogenesis pada mencit model endometriosis.....	75
BAB 6	PEMBAHASAN	80
6.1	Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Basil (<i>Ocimum basilicum</i>) Terhadap Penurunan Ekspresi reseptor <i>Follicle stimulating hormone</i> (FSHr) mencit (<i>Mus musculus</i>) model endometriosis.	80
6.2	Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Basil (<i>Ocimum basilicum</i>) Terhadap Peningkatan Jumlah Folikulogenesis mencit (<i>Mus musculus</i>) model endometriosis.	84
BAB 7	KESIMPULAN DAN SARAN	90
7.1	Kesimpulan.....	90
7.2	Saran.....	90
	DAFTAR PUSTAKA	91
	Lampiran	101

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1 Struktur FSHr manusia.....	27
Gambar 2. 2 Perkembangan folikulogenesis.....	31
Gambar 2. 3 Folikel Ovarium	32
Gambar 2. 4 Model diferensiasi mirip ovarium pada endometriosis..	33
Gambar 2. 5 Adanya aktivitas endometriosis pada menyebabkan gangguan pada kinerja folikulogenesis karena menurunkan jumlah folikel yang matur..	34
Gambar 2. 6 Proses pemeriksaan ekspresi FSHr.	36
Gambar 2. 7 Basil segar dan kering	38
Gambar 2. 8 Empat tahap estrus	45
Gambar 2. 9. Tiga jenis sel diidentifikasi pada hasil swab vagina mencit.....	45
Gambar 2. 10 Alat bantu penentu siklus reproduksi mencit	46
Gambar 4. 1 Rancangan penelitian	51
Gambar 4. 2 Kerangka Operasional Penelitian	70
Gambar 5. 1 Endometriosis peritonium pada kelompok K diterminasi hari ke-15	71
Gambar 5. 2 Diagram rerata ekspresi FSHr mencit model endometriosis antara kelompok kontrol dan kelompok.	72
Gambar 5. 3 Hasil pengamatan ekspresi <i>follicle stimulating hormone receptor</i> (FSHr) pada Mus musculus model endometriosis	74
Gambar 5. 4 Diagram batang rerata folikel antral mencit model endometriosis antara kelompok kontrol dan kelompok.	77
Gambar 5. 5 Diagram batang rerata folikel <i>corpus luteum</i> mencit model endometriosis antara kelompok kontrol dan kelompok.	78
Gambar 5. 6 Pengamatan folikel pada mencit Mus musculus model endometriosis kelompok kontrol (K) dan kelompok perlakuan (P1, P2, P3).	79

DAFTAR TABEL

Tabel 2. 1 Perbandingan kandungan nutrisi, vitamin, dan lemak pada daun basil kering dan segar.....	40
Tabel 4. 1 Definisi operasional	55
Tabel 4. 2 Skala Remmele	65
Tabel 5. 1 Pengujian normalitas ekspresi FSHr.....	72
Tabel 5. 2 Rerata dan simpangan baku ekspresi FSHr.....	72
Tabel 5. 3 Pengujian normalitas folikel antral	75
Tabel 5. 4 Perhitungan uji Kruskal Wallis folikel antral	75
Tabel 5. 5 Pengujian normalitas <i>corpus luteum</i>	77
Tabel 5. 6 Perhitungan uji Kruskal Wallis <i>corpus luteum</i>	77

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Jadwal Pelaksanaan Penelitian	101
Lampiran 2 Surat Izin Penelitian.....	102
Lampiran 3 Konversi Penghitungan Dosis untuk Beberapa Hewan dan Manusia ...	103
Lampiran 4 Penghitungan Jumlah Ekstrak Basil untuk Perlakuan	104
Lampiran 5 Sertifikat Identifikasi Tanaman	105
Lampiran 6 Sertifikat Kelaikan Etik	107
Lampiran 7 Hasil Uji Statistik.....	108
Lampiran 8 Dokumentasi Penelitian.....	119

DAFTAR SINGKATAN

17 β -HSD	: 17 β hidoksisteroid dehydrogenase
AA	: Asam amino
cAMP	: <i>Cyclic adenosine monophosphate</i>
COX	: <i>Cyclooxygenase</i>
DAMP	: <i>Damage-Associated Molecular Patterns</i>
E1	: Estron
E2	: Estradiol
ER- α	: <i>Estrogen receptor-alfa</i>
ESR2	: <i>Estrogen receptor 2 genes</i>
FSH	: <i>Follicle Stimulating Hormon</i>
FSHr	: <i>Follicle Stimulating Hormon receptor</i>
GnRH	: <i>Gonadotropin releasing hormone</i>
HE	: Hematoksin eosin
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>
IFN- γ	: <i>Interferon gamma</i>
IgE	: <i>Imunoglobulin E</i>
IKK	: <i>IkappaB kinase</i>
IKB	: <i>IkappaB</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1 Beta</i>
IL-1R1	: <i>IL-1 receptor1</i>
IL-1RAcP	: <i>IL-1R accessory protein</i>
IL-4	: <i>Interleukin-4</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
iNOS	: <i>Inducible nitric oxide synthase</i>
JAK	: <i>Janus kinase</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
MCP	: <i>Monocyte Chemotactic Protein</i>
MIF	: <i>Macrophage Migration Inhiitory Factor</i>
MMP	: <i>Matrix Metallo Proteinase</i>
MPF	: <i>Maturation Promoting Factor</i>
NKC	: <i>Natural killer cell</i>
NF- $\kappa\beta$	: <i>Nuclear Factor-KappaB</i>
NSAID	: <i>Nonsteroidal Anti-Inflammatory Medications</i>
PBS	: <i>Phospate Buffer Saline</i>
PG	: <i>Prostaglandin</i>

PGE2	: <i>Prostaglandin E2</i>
PGF2 α	: Prostaglandin F2 alpha
PLA2	: <i>Phospholipase A2</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RANTES	: <i>Regulated on Activation Normal T Expressed And Secreted</i>
SF-1	: <i>Steroidogenic Factor-1</i>
SPSS	: <i>Statistikal Package for the Social Sciences</i>
StAR	: <i>Steroidogenic Acute Regulatory Protein</i>
STAT3	: <i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>
sIL-6R	: <i>soluble interleukin-6 receptor</i>
Th1	: Sel T helper 1
Th2	: Sel T helper 2
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-α</i>
TNF- β	: <i>Tumor Necrosis Factor-β</i>
uPA	: <i>urokinase plasminogen activator</i>