

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

TESIS

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN BASIL (*OCIMUM BASILICUM L*)
DOSIS BERTINGKAT TERHADAP EKSPRESI *VASCULAR
ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* (VEGF) DAN LUAS LESI
ENDOMETRIOSIS PADA MENCIT (*MUS MUSCULUS*) MODEL
ENDOMETRIOSIS**



DEWI QUROTUL A'YUNI

011924653007

**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 L*)
DOSIS BERTINGKAT TERHADAP EKSPRESI *VASCULAR
ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* (VEGF) DAN LUAS LESI
ENDOMETRIOSIS PADA MENCIT (*MUS MUSCULUS*) MODEL
ENDOMETRIOSIS**



DEWI QUROTUL A'YUNI

011924653007

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

2022

i

IR – PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA

TESIS

PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN BASIL (*OCIMUM BASILICUM* L)
DOSIS BERTINGKAT TERHADAP EKSPRESI *VASCULAR ENDOTHELIAL*
GROWTH FACTOR (VEGF) DAN LUAS LESI ENDOMETRIOSIS PADA
MENCIT (*MUS MUSCULUS*) MODEL ENDOMETRIOSIS

DEWI QUROTUL A'YUNI

011924653007

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

2022

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN BASIL (*OCIMUM BASILICUM L*)
DOSIS BERTINGKAT TERHADAP EKSPRESI *VASCULAR
ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* (VEGF) DAN LUAS LESI
ENDOMETRIOSIS PADA MENCIT (*MUS MUSCULUS*) MODEL
ENDOMETRIOSIS**

TESIS

Diajukan untuk Memenuhi Persyaratan Memperoleh Gelar Magister dalam
Program Studi Ilmu Kesehatan Reproduksi Jenjang Magister
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

DEWI QUROTUL A'YUNI

011924653007

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

2022

LEMBAR PENGESAHAN

TESIS INI TELAH DISAHKAN
PADA TANGGAL, 28 DESEMBER 2022

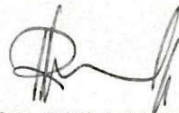
Oleh:

Pembimbing I



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

Pembimbing II



Prof. Dr. Widjiati, drh., M.Si
NIP. 1962091519900022001

Mengetahui,

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



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

LEMBAR PENETAPAN PENGUJI

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

Pada tanggal, 28 Desember 2022

Panitia penguji,

Ketua : Dr. Reny I'tishom, S.Pi, M.Si

Anggota : 1. Prof. Dr. Widjiati, drh., M.Si
2. Dr. dr. Jimmy Yanuar Annas, Sp.OG (K)
3. Dr. Ashon Sa'adi, dr., Sp.OG (K)
4. Atikah, S.Si., M.Si.

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Dewi Qurotul A'yuni
NIM : 011924653007
Program Studi : Ilmu Kesehatan Reproduksi
Jenjang : Magister (S-2)
Angkatan : 2019

Menyatakan bahwa bagian atau keseluruhan isi tesis saya yang berjudul :

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN BASIL (*OCIMUM BASILICUM* L)
DOSIS BERTINGKAT TERHADAP EKSPRESI *VASCULAR
ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* (VEGF) DAN LUAS LESI
ENDOMETRIOSIS PADA MENCIT (*MUS MUSCULUS*) MODEL
ENDOMETRIOSIS**

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

Apabila ditemukan 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, 06 Oktober 2022



Dewi Qurotul A'yuni
NIM : 011924653007

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga saya dapat menyusun dan menyelesaikan Tesis ini yang berjudul “Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Basil (*Ocimum Basilicum L*) Dosis Bertingkat Terhadap Ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan Luas Lesi Endometriosis pada Mencit (*Mus Musculus*) Model Endometriosis”. Tesis ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister (M.Kes) pada Program Studi Ilmu Kesehatan Reproduksi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Bersama ini perkenankanlah saya mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. Ashon Sa’adi, dr., Sp.OG (K), selaku Ketua Program Studi Ilmu Kesehatan Reproduksi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan juga sebagai pembimbing I yang telah membimbing dengan penuh kesabaran, ketelitian, mendorong dan memberikan nasehat serta meluangkan waktu untuk dapat menyelesaikan penelitian ini.
2. Prof. Dr. Widjiati, drh., M.Si, selaku pembimbing II yang telah memberikan nasehat, dorongan, arahan, bimbingan dan teguran dengan penuh kesabaran sehingga tesis ini berjalan dengan lancar.
3. Prof. Dr. Moh. Nasih, S.E., MT., AK selaku Rektor Universitas Airlangga, Surabaya
4. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG (K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya
5. Dr. dr. Jimmy Yanuar Annas, Sp.OG (K), selaku dosen penguji dan staf pengajar dari Departemen SMF Obstetri dan Ginekologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya / RSUD Dr. Soetomo Surabaya atas saran, masukan dan bimbingannya hingga penelitian ini terselesaikan.
6. Dr. Reny I’tishom, S.Pi, M.Si, selaku dosen penguji dan staf pengajar dari Departemen Biologi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas semua nasehat, arahan dan bimbingannya hingga penelitian ini terselesaikan.
7. Atikah, S.Si., M.Si, selaku dosen penguji statistik dan staf pengajar dari Divisi Biostatistik dan Kependudukan Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga atas arahan dan bimbingannya dengan penuh kesabaran hingga penelitian ini terselesaikan.
8. Semua dosen dan staf Program Studi Ilmu Kesehatan Reproduksi Jenjang Magister Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu, dorongan semangat, arahan serta fasilitas yang bisa kami gunakan selama mengikuti pendidikan hingga selesai.
9. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang tidak ternilai kepada kedua orang tua saya, Ayah dan Ibu yang telah membesarkan kami dengan kasih sayang, pengorbanan, memberikan bantuan baik moril maupun materil dan doa yang tidak pernah putus serta memberikan semangat untuk tetap melanjutkan pendidikan.

10. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sangat tulus kepada suami saya yang telah sabar menemani, mendampingi, mendukung, menginspirasi, mendoakan dan memberikan semangat untuk tetap melanjutkan pendidikan.
11. Segenap Tim tesis yang telah memberikan bantuan, dukungan, kerjasama dan semangat selama menyelesaikan proposal, penelitian hingga tesis.
12. Seluruh rekan Program Studi Ilmu Kesehatan Reproduksi angkatan 2020 Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya atas segala bantuan, dukungan dan semangat selama mengikuti pendidikan.
13. Kepada seluruh pihak yang tidak bisa disebutkan satu persatu yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam penyusunan tesis ini, saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya.

Kami menyadari bahwa penelitian ini masih jauh dari kata sempurna, oleh karena itu, saya mengharapkan kritik dan saran yang akan bermanfaat bagi penelitian ini. Semoga Allah SWT membalas segala kebaikan semua pihak yang telah memberikan kesempatan dan dukungan dalam menyelesaikan tesis ini. Saya berharap penelitian ini dapat bermanfaat bagi pembaca maupun penulis.

Surabaya, Oktober 2022
Penulis

Dewi Qurotul A'yuni

RINGKASAN

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN BASIL (*OCIMUM BASILICUM L*)
DOSIS BERTINGKAT TERHADAP EKSPRESI *VASCULAR
ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* (VEGF) DAN LUAS LESI
ENDOMETRIOSIS PADA MENCIT (*MUS MUSCULUS*) MODEL
ENDOMETRIOSIS**

Endometriosis merupakan salah satu gangguan ginekologi yang paling umum ditandai dengan adanya jaringan endometrium seperti kelenjar dan stroma di luar rongga rahim yang dapat menginduksi reaksi inflamasi kronis. Pengobatan endometriosis saat ini bersifat simptomatis sehingga progresivitas dari endometriosis sendiri harus ditekan dalam jangka panjang untuk mengurangi angka kekambuhan.

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) adalah faktor angiogenik kuat dan sebagai faktor multi-fungsi terutama yang terlibat dalam regulasi proliferasi, diferensiasi dan kelangsungan hidup sel endotel serta permeabilitas vaskular. Proses angiogenesis mempunyai langkah penting dalam perkembangan progresivitas pembentukan lesi endometriosis dengan ditandai adanya peningkatan luas lesi endometriosis. Di dalam makrofag, VEGF telah terbukti diregulasi oleh lipopolisakarida mediator inflamasi (LPS) dan oleh keterlibatan CD40 oleh ligan CD40 (CD40L) pada permukaan makrofag dan memberi sinyal melalui *Toll-Like Receptor 4* (TLR4) sehingga mengaktifkan *Nuclear Factor- κ B* (NF- κ B). Ketika VEGF berikatan dengan reseptor targetnya maka akan mengakibatkan peningkatan Ca^{2+} intraseluler dan konsentrasi inositol triphosphate di sel endotel sehingga dapat menginduksi angiogenesis. Selain itu, peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi terjadi melalui aktivasi jalur NF- κ B, kemudian bertranslokasi ke dalam nukleus dan berikatan dengan DNA untuk mengaktifkan transkripsi gen seperti, MMP-9 dan juga faktor angiogenesis yaitu VEGF. Hal tersebut akan membentuk suatu lingkungan mikro yang menguntungkan bagi progresivitas endometriosis. Selain itu, pada sekresi MMP-9 yang berfungsi untuk mendegradasi matriks ekstraseluler oleh sel endometriosis juga dapat mendorong peningkatan kepadatan pembuluh darah. Terjadinya peningkatan degradasi matriks ekstraseluler pada rongga peritoneum disertai dengan terbentuknya neovaskularisasi karena adanya rangsangan VEGF tersebut dapat memicu progresivitas lesi endometriosis yang ditandai dengan peningkatan luas implantasi lesi endometriosis.

Daun basil (*Ocimum basilicum L*) merupakan tanaman dengan genus *Ocimum* dan termasuk dalam famili Lamiaceae yang tersebar di daerah tropis dan sub tropis, dimana tanaman tersebut mengandung flavonoid yang dapat memberikan aktivitas antiinflamasi melalui mekanisme penghambatan dari NF- κ B.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan pemberian ekstrak daun basil (*Ocimum basilicum L*) dosis bertingkat dapat menurunkan ekspresi *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) dan luas lesi endometriosis pada mencit (*Mus musculus*) model endometriosis.

Jenis penelitian ini adalah analitik eksperimental yang di desain dengan rancangan penelitian *post test only control group design* yang menggunakan mencit sebagai hewan coba penelitian. Mencit dibagi menjadi 4 kelompok yaitu : Kelompok kontrol (K) dan 3 kelompok perlakuan ekstrak etanol daun basil dosis 1 0,21 mg/gBB, dosis 2 0,42 mg/gBB, dan dosis 3 0,84 mg/gBB (P1, P2, dan P3). Plasebo dan ekstrak daun basil diberikan per oral pada mencit selama 14 hari dengan sonde lambung. Pada hari ke-29 mencit akan diterminasi dan akan diambil jaringannya untuk diteliti lebih lanjut melakukan pemeriksaan imunohistokimia untuk melihat ekspresi VEGF dan *motic images* untuk melihat luas lesi endometriosis.

Hasil penelitian ini menunjukkan rerata ekspresi VEGF pada K, P1, P2, dan P3 adalah $3,04 \pm 1,68$ /lp, $1,41 \pm 0,31$ /lp, $1,58 \pm 0,44$ /lp dan $2,10 \pm 0,97$ /lp. Luas lesi endometriosis pada K, P1, P2, dan P3 adalah $5,41 \pm 4,87$ mm², $1,13 \pm 1,97$ mm², $2,14 \pm 3,96$ mm², dan $6,63 \pm 8,76$ mm². Dari hasil ekspresi VEGF penelitian ini, didapatkan hasil uji anova $p=0,026$ ($p<0,05$) yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan pada pemberian ekstrak daun basil terhadap ekspresi VEGF antar kelompok K, P1, P2, dan P3. Hasil analisis data variabel luas lesi endometriosis menggunakan uji *kruskal walis* menunjukkan tidak adanya perbedaan signifikan secara statistik $p=0,271$ ($p<0,05$), akan tetapi apabila dilihat dari hasil rerata terlihat bahwa pada kelompok P1 dan P2 memiliki nilai rerata yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol (K).

Kesimpulan dari penelitian ini adalah pemberian ekstrak etanol daun basil dosis 0,21 mg/gBB dan 0,42 mg/gBB dapat menurunkan ekspresi VEGF dan tidak dapat menurunkan luas lesi endometriosis pada mencit model endometriosis.

SUMMARY

**THE EFFECT OF GRADUAL DOSAGE ETHANOL EXTRACTION OF
BASIL LEAF (*OCIMUM BASILICUM L*) ON *VASCULAR ENDOTHELIAL
GROWTH FACTOR* (VEGF) EXPRESSION AND ENDOMETRIOSIS
LESION AREA IN ENDOMETRIOSIS MICE (*MUS MUSCULUS*) MODEL**

Endometriosis is one of the most common gynecological disorders characterized by the presence of endometrial tissue such as glands and stroma outside the uterine cavity which can induce a chronic inflammatory reaction. Treatment of endometriosis is currently symptomatic so that the progression of endometriosis itself must be suppressed in the long term to reduce recurrence rates.

Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) is a potent angiogenic factor and is a multi-functional factor primarily involved in the regulation of endothelial cell proliferation, differentiation and survival as well as vascular permeability. The process of angiogenesis has an important step in the progressive development of the formation of endometrial lesions characterized by an increase in the area of endometriosis lesions. Within macrophages, VEGF has been shown to be regulated by inflammatory mediator lipopolysaccharide (LPS) and by CD40 engagement by CD40 ligand (CD40L) on the macrophage surface and signaling via *Toll-Like Receptor 4* (TLR4) thereby activating *Nuclear Factor-κB*. (*NF-κB*). When VEGF binds to its target receptor, it will result in an increase in intracellular Ca^{2+} and inositol triphosphate concentrations in endothelial cells so that it can induce angiogenesis. In addition, increased production of pro-inflammatory cytokines occurs through activation of the *NF-B pathway*, which then translocates into the nucleus and binds to DNA to activate transcription of genes such as MMP-9 and the angiogenesis factor, VEGF. This will form a favorable microenvironment for the progression of endometriosis. In addition, the secretion of MMP-9 which functions to degrade the extracellular matrix by endometrial cells can also encourage an increase in blood vessel density. The increase in extracellular matrix degradation in the peritoneal cavity accompanied by the formation of neovascularization due to VEGF stimulation can trigger the progression of endometriosis lesions which is characterized by an increase in the area of implantation of endometriosis lesions.

Basil leaves or basil (*Ocimum basilicum L*) is a plant with the genus *Ocimum* and belongs to the Lamiaceae family which is spread in tropical and sub-tropical areas, where these plants contain flavonoids that can provide anti-inflammatory activity through the mechanism of inhibition of *NF-κB*.

The purpose of this study was to prove that multi-dose administration of basil (*Ocimum basilicum L*) could reduce the expression of *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) and the extent of endometriosis lesions in mice (*Mus musculus*) model of endometriosis.

The type of this research is experimental analytic which was designed with a *post test only control group design* research using mice as experimental animals.

Mice were divided into 4 groups, namely: control group (K) and 3 treatment groups of basil leaf ethanol extract at a dose of 1 0.21 mg/gBW, a dose of 2 0.42 mg/gBW, and a dose of 3 0.84 mg/gBW (P1, P2, and P3). Placebo and basil leaf extract were given orally to mice for 14 days with a gastric probe. On the 29th day, the mice will be terminated and the tissue will be taken for further investigation and immunohistochemical examination to see the expression of VEGF and *motic images* to see the extent of endometriosis lesions.

The results of this study showed that the mean VEGF expression at K, P1, P2, and P3 was 3.04 ± 1.68 /lp, 1.41 ± 0.31 /lp, 1.58 ± 0.44 /lp and 2.10 ± 0.97 /lp. The extent of endometriosis lesions at K2, P1, P2, and P3 were 5.41 ± 4.87 mm², 1.13 ± 1.97 mm², 2.14 ± 3.96 mm², and 6.63 ± 8 , respectively. 76mm². From the results of VEGF expression in this study, the results of the ANOVA test were $p = 0.026$ ($p < 0.05$), which means that there was a significant difference in the administration of basil leaf extract on VEGF expression between groups K, P1, P2, and P3. The results of data analysis on the variable area of endometriosis lesions using the *kruskal walis* showed that there was no statistically significant difference $p = 0.271$ ($p < 0.05$), but when viewed from the average results, it was seen that the P1 and P2 groups had a lower mean value than the P1 and P2 groups. with the control group (K).

The conclusion of this study is that administration of ethanol extract of basil leaves at doses of 0.21 mg/gBW and 0.42 mg/gBW can reduce VEGF expression and cannot reduce the extent of endometriosis lesions in endometriosis model mice.

ABSTRAK

PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN BASIL (*OCIMUM BASILICUM L*) DOSIS BERTINGKAT TERHADAP EKSPRESI *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* (VEGF) DAN LUAS LESI ENDOMETRIOSIS PADA MENCIT (*MUS MUSCULUS*) MODEL ENDOMETRIOSIS

Dewi Qurotul A'yuni

Latar belakang: Endometriosis merupakan penyakit yang tergolong angiogenik, yang mana apabila berlebihan akan dapat memicu progresivitas lesi endometriosis. Lesi endometriosis memiliki vaskularisasi pembuluh darah yang memungkinkan lesi tersebut akan tumbuh dan menyebar semakin luas sehingga memerlukan invasi serabut saraf simpatis dan sensori serta melibatkan aktivitas dari VEGF.

Tujuan: Membuktikan pemberian ekstrak daun basil dosis bertingkat dapat menurunkan ekspresi VEGF dan luas lesi endometriosis pada mencit model endometriosis.

Bahan dan cara: Penelitian ini adalah analitik eksperimental dengan sampel 28 mencit sebagai sampel dan dibagi menjadi 4 kelompok yaitu : Kelompok kontrol dan 3 kelompok perlakuan ekstrak etanol daun basil dosis 1 0,21 mg/gBB, dosis 2 0,42 mg/gBB, dan dosis 3 0,84 mg/gBB serta akan diambil sampel jaringan dengan melakukan pemeriksaan imunohistokimia dan *motif images*.

Hasil: Hasil penelitian ini menunjukkan rerata ($\pm$ SD) ekspresi VEGF pada K, P1, P2, P3 adalah $3,04 \pm 1,68$ /lp, $1,41 \pm 0,31$ /lp, $1,58 \pm 0,44$ /lp, $2,10 \pm 0,97$ /lp. Luas lesi endometriosis pada K, P1, P2, P3 adalah $5,41 \pm 4,87$ mm², $1,13 \pm 1,97$ mm², $2,14 \pm 3,96$ mm², $6,63 \pm 8,76$ mm². Uji statistik menunjukkan perbedaan signifikan dengan hasil $p=0,026$ ($p<0,05$) pada ekspresi VEGF dan tidak adanya perbedaan signifikan dengan nilai $p=0,271$ ($p<0,05$) pada luas lesi endometriosis.

Kesimpulan: Pemberian ekstrak etanol daun basil dosis 0,21 mg/gBB dan 0,42 mg/gBB dapat menurunkan ekspresi VEGF dan tidak dapat menurunkan luas lesi endometriosis pada mencit model endometriosis.

Kata kunci : Daun basil, kesehatan reproduksi, VEGF, luas lesi endometriosis

ABSTRACT

THE EFFECT OF GRADUAL DOSAGE ETHANOL EXTRACTION OF BASIL LEAF (*OCIMUM BASILICUM L*) ON *VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR* (VEGF) EXPRESSION AND ENDOMETRIOSIS LESION AREA IN ENDOMETRIOSIS MICE (*MUS MUSCULUS*) MODEL

Dewi Qurotul A'yuni

Background: Endometriosis is a disease that is classified as angiogenic, which if excessive can trigger the progression of endometriosis lesions. Endometriosis lesions have blood vessel vascularization that allows these lesions to grow and spread more widely so that they require sympathetic and sensory nerve fiber innervation and involve the activity of VEGF.

Objective: To prove that the administration of multi-dose basil leaf extract can reduce VEGF expression and the extent of endometriosis lesions in endometriosis model mice.

Materials and methods: This research is an experimental analytic study with 28 mice as samples and divided into 4 groups, namely: control group and 3 treatment groups of basil leaf ethanol extract at a dose of 1 0.21 mg/gBW, a dose of 2 0.42 mg/gBW, and dose 3 0.84 mg/gBW and tissue samples will be taken by performing immunohistochemical examination and motic images.

Results: The results of this study showed that the mean ($\pm$ SD) expression of VEGF at K, P1, P2, P3 was 3.04 ± 1.68 /lp, 1.41 ± 0.31 /lp, 1.58 ± 0.44 /lp, 2.10 ± 0.97 /lp. The area of endometriosis lesions at K, P1, P2, and P3 was 5.41 ± 4.87 mm², 1.13 ± 1.97 mm², 2.14 ± 3.96 mm², 6.63 ± 8.76 mm². Statistical tests showed a significant difference with $p=0.026$ ($p<0.05$) in VEGF expression and no significant difference with $p=0.271$ ($p<0.05$) in endometriosis lesion size.

Conclusion: Administration of ethanol extract of basil leaves at doses of 0.21 mg/gBW and 0.42 mg/gBW can reduce VEGF expression and cannot reduce the extent of endometriosis lesions in endometriosis model mice.

Keywords : Basil leaf, reproductive health, VEGF, endometriosis lesion area

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL DEPAN	i
HALAMAN SAMPUL DALAM	ii
HALAMAN PRASYARAT GELAR MAGISTER	iii
LEMBAR PENGESAHAN	iv
LEMBAR PENETAPAN PENGUJI	v
PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN	vi
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vii
RINGKASAN	ix
SUMMARY	xi
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT.....	xiv
DAFTAR ISI.....	xv
DAFTAR TABEL	xix
DAFTAR GAMBAR	xx
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxi
DAFTAR SINGKATAN, ARTI LAMBANG DAN ISTILAH.....	xxii
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan.....	6
1.3.1 Tujuan Umum	6
1.3.1 Tujuan Khusus	6
1.4 Manfaat.....	6
1.4.1 Manfaat Teoritis	6
1.4.2 Manfaat Praktis	7

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	8
2.1 Endometriosis.....	8
2.1.1 Definisi.....	8
2.1.2 Gejala klinis	9
2.1.3 Prevalensi	9
2.1.4 Patogenesis.....	10
2.1.5 Klasifikasi	17
2.1.6 Diagnosa.....	18
2.2 <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (VEGF).....	20
2.2.1 Definisi.....	20
2.2.2 Struktur dan lokasi VEGF	21
2.2.3 <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i> (VEGFR)	22
2.2.4 Regulasi VEGF dan angiogenesis.....	22
2.2.5 Peranan VEGF dan endometriosis	24
2.3 Lesi Endometriosis.....	27
2.3.1 Mekanisme	27
2.4 Daun Basil (<i>Ocimum basilicum L</i>)	33
2.4.1 Taksonomi.....	33
2.4.2 Deskripsi daun basil (<i>Ocimum basilicum L</i>)	34
2.4.3 Morfologi daun basil (<i>Ocimum basilicum L</i>)	35
2.4.4 Kandungan daun basil (<i>Ocimum basilicum L</i>)	36
2.5 Hewan Coba Mencit (<i>Mus Musculus</i>).....	40
2.5.1 Klasifikas Mencit Betina (<i>Mus Musculus</i>).....	40
2.5.1 Sistem Reproduksi Mencit Betina (<i>Ocimum basilicum</i>)	41
2.5.2 <i>Mus musculus</i> Model Endometriosis.....	42
 BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	 44
3.1 Kerangka Konsep	44
3.2 Hipotesis.....	48
 BAB 4 METODE PENELITIAN.....	 49

4.1 Jenis dan Rancangan Penelitian	49
4.2 Populasi, Sampel, Besar Sampel dan Teknik Sampling.....	50
4.2.1 Populasi.....	50
4.2.2 Sampel.....	50
4.2.3 Besar sampel	50
4.2.4 Teknik sampling.....	51
4.3 Kriteria Sampel	51
4.3.1 Kriteria inklusi	51
4.3.2 Kriteria eksklusi	52
4.3.3 Kriteria drop Out	52
4.4 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	52
4.4.1 Variabel bebas	52
4.4.2 Variabel terikat.....	52
4.4.3 Variabel kendali	52
4.4.4 Definisi Operasional.....	53
4.5 Alat dan Bahan Penelitian.....	54
4.5.1 Alat penelitian	54
4.5.2 Bahan penelitian.....	54
4.6 Lokasi dan Waktu Penelitian.....	55
4.6.1 Lokasi penelitian	55
4.6.2 Waktu penelitian	55
4.7 Persetujuan Penelitian dan Prosedur Penelitian	55
4.7.1 Persetujuan penelitian	55
4.7.2 Prosedur penelitian.....	55
4.8 Pengolahan Data.....	64
4.8.1 <i>Editing</i>	64
4.8.2 <i>Coding</i>	64
4.8.3 <i>Entry</i>	64
4.8.4 <i>Tabulating</i>	64
4.9 Analisis Data	65
4.10 <i>Ethical Clearance</i>	65

4.11 Kerangka Operasional	66
BAB 5 HASIL DAN ANALISIS	67
5.1 Pengaruh Ekstrak Daun Basil terhadap Ekspresi VEGF	67
5.2 Pengaruh Ekstrak Daun Basil terhadap Luas Lesi Endometriosis	71
BAB 6 PEMBAHASAN	74
6.1 Pengaruh Ekstrak Daun Basil Terhadap Ekspresi VEGF	74
6.2 Pengaruh Ekstrak Daun Basil Terhadap Luas Lesi Endometriosis	78
BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN	82
7.1 Kesimpulan	82
7.2 Saran	82
DAFTAR PUSTAKA	83
Lampiran	92

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Faktor pro-angiogenik, berat molekul dan reseptor	23
Tabel 2.2 Fitokimia yang terkandung dalam <i>Ocimum basilicum L</i>	37
Tabel 2.3 Konsentrasi dari beberapa kelompok dan senyawa penting	38
Tabel 2.4 Karakteristik biologis mencit	41
Tabel 2.5 Klasifikasi reproduksi mencit (<i>Mus musculus</i>)	42
Tabel 4.1 Tabel Definisi Operasional	53
Tabel 4.2 Penilaian persentase sel positif (A) dengan skor intensitas reaksi warna (B), jadi IRS = (AxB)	64
Tabel 5.1 Hasil uji normalitas ekspresi VEGF pada mencit <i>mus musculus</i> betina model endometriosis	67
Tabel 5.2 Hasil uji homogenitas ekspresi VEGF pada mencit (<i>Mus musculus</i>) betina model endometriosis	68
Tabel 5.3 Hasil analisa data pemberian ekstrak daun basil (<i>Ocimum basilicum L.</i>) terhadap ekspresi VEGF pada masing-masing kelompok	69
Tabel 5.4 Hasil uji normalitas luas lesi endometriosis pada mencit <i>mus musculus</i> betina model endometriosis	72
Tabel 5.5 Hasil analisa data pemberian ekstrak daun basil (<i>Ocimum basilicum L.</i>) terhadap luas lesi endometriosis pada masing-masing kelompok	73

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Lesi endometriosis	8
Gambar 2.2 Regulasi estrogen mediator inflamasi dalam patofisiologi endometriosis	13
Gambar 2.3 Situs fosforilasi VEGFR dan transduksi sinyal	25
Gambar 2.4 Proses angiogenesis pada endometriosis	26
Gambar 2.5 Lesi peritoneum yang terlihat	33
Gambar 2.6 Tanaman daun basil	35
Gambar 3.1 <i>Mus musculus</i>	40
Gambar 4.1 Kerangka konsep	44
Gambar 4.1 Skema rancangan penelitian	49
Gambar 4.2 Kerangka operasional	66
Gambar 5.1 Diagram ekspresi VEGF pada mencit model endometriosis antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak etanol daun basil (<i>Ocimum Basilicum L</i>) P1 dosis 0,21 mg/gBB; P2 dosis 0,42 mg/gBB; dan P3 dosis 0,84 mg/gBB	71
Gambar 5.2 Perbedaan gambaran ekspresi VEGF pada endotel pembuluh darah jaringan endometriosis setiap kelompok perlakuan	71
Gambar 5.3 Diagram luas lesi endometriosis pada mencit model endometriosis antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak etanol daun basil (<i>Ocimum Basilicum L</i>) P1 dosis 0,21 mg/gBB; P2 dosis 0,42 mg/gBB; dan P3 dosis 0,84 mg/gBB	74
Gambar 5.4 Perbedaan gambaran luas implan pada kelompok kontrol positif 2 (K2) dan kelompok perlakuan (P1, P2, P3)	74

DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1 Kelayakan etik	89
Lampiran 2 Surat izin penelitian	90
Lampiran 3 Sertifikat uji tanaman	91
Lampiran 4 Tabel konversi dosis mencit	93
Lampiran 5 Perhitungan dosis	94
Lampiran 6 Hasil uji SPSS	95
Lampiran 7 Dokumentasi	103
Lampiran 8 Jadwal pelaksanaan penelitian	105

DAFTAR SINGKATAN, ARTI LAMBANG DAN ISTILAH

ASRM	: <i>American Society for Reproductive Medicine</i>
CGH	: <i>Comparative Genomic Hybridization</i>
ER- α	: <i>Estrogen Receptor-Alpha</i>
ER β	: <i>Estrogen Receptor beta</i>
HIF-1 α	: <i>Hypoxia Inducible Factor-1α</i>
HLA	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
HO	: <i>Hidroksil</i>
ICAM	: <i>Intercellular Adhesion Molecule</i>
I κ B	: <i>Inhibitor of Kappa B</i>
IKK	: <i>IκB Kinase</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IM	: <i>Intramuscular</i>
IRS	: <i>Immuno Reactive Score</i>
LPS	: <i>Lipopolisakarida</i>
LSD	: <i>Least Significant Difference</i>
MAPK	: <i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
MIF	: <i>Inhibitory Factor</i>
MMP	: <i>Matrix Metalloproteinase</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor KappaB</i>
NK	: <i>Natural Killer</i>
NO	: <i>Oksida Nitrat</i>
NP-1	: <i>Neuropilin-1</i>
O ₂ -	: <i>Superoksida</i>
PBS	: <i>Phosphate Buffered Saline</i>
PGE ₂	: <i>Prostaglandin E₂</i>
ROO	: <i>Peroksil</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
TGF- β	: <i>Transforming Growth Factor-Beta</i>
TIAR	: <i>Tissue Injury and Repair</i>
TLR-4	: <i>Toll-Like Receptor 4</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-Alpha</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
VEGFR	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor Receptor</i>