

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN LAMPES
(*Ocimum sanctum L.*) TERHADAP JUMLAH MAKROFAG
PADA TUNIKA INTIMA AORTA KELINCI
MODEL ATEROSKLEROSIS DITINJAU DARI GAMBARAN
HISTOPATOLOGI**

SKRIPSI

Oleh:

DZULMANIRA SYAFNI SIREGAR

NIM. 16910046



**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU-ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2020**

**Pengaruh Ekstrak Etanol Daun Lampes
(*Ocimum sanctum L.*) terhadap Jumlah Makrofag
pada Tunika Intima Aorta Kelinci
Model Aterosklerosis Ditinjau dari Gambaran Histopatologi**

SKRIPSI

Diajukan Kepada:

**Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan
Universitas Islam Negeri
Maulana Malik Ibrahim Malang**

**Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran (S.Ked)**

Oleh:

**DZULMANIRA SYAFNI SIREGAR
NIM. 16910046**

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN DAN ILMU-ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG**

2020

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN LAMPES
(*Ocimum sanctum L.*) TERHADAP JUMLAH MAKROFAG
PADA TUNIKA INTIMA AORTA KELINCI
MODEL ATEROSKLEROSIS DITINJAU DARI GAMBARAN
HISTOPATOLOGI**

SKRIPSI

Oleh:

DZULMANIRA SYAFNI SIREGAR

NIM. 16910046

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:

Tanggal: 8 Mei 2020

Pembimbing I,

Pembimbing II,

drg. Anik Listiyana, M.Biomed
NIP. 198008052009122001

dr. Prida Ayudianti, Sp.KK
NIDT. 19830524201701012117

Mengetahui,
Ketua Program Studi Pendidikan Dokter

dr. Nurlaili Susanti, M.Biomed
NIP. 198310242011012007

**PENGARUH EKSTRAK ETANOL DAUN LAMPES
(*Ocimum sanctum L.*) TERHADAP JUMLAH MAKROFAG
PADA TUNIKA INTIMA AORTA KELINCI
MODEL ATEROSKLEROSIS DITINJAU DARI GAMBARAN
HISTOPATOLOGI**

SKRIPSI

Oleh:

DZULMANIRA SYAFNI SIREGAR

NIM. 16910046

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan Dinyatakan Diterima
Sebagai Salah Satu Persyaratan Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran
(S.Ked)

Tanggal: 8 Mei 2020

Penguji Utama	<u>dr. Amalia Tri Utami, M.Biomed</u> NIDT. 19910411201701012112	
Ketua Penguji	<u>dr. Prida Ayudianti, Sp.KK</u> NIDT. 19830524201701012117	
Sekretaris Penguji	<u>drg. Anik Listiyana, M.Biomed</u> NIP. 198008052009122001	
Anggota Penguji	<u>dr. Ana Rahmawati, M.Biomed</u> NIP. 197412032009122001	

Mengesahkan,

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter

dr. Nurlaili Susanti, M.Biomed
NIP. 198310242011012007

HALAMAN PERSEMBAHAN



Alhamdulillah Rabbil'alamin

Segala puji dan syukur kepada Allah swt. atas rahmat dan hidayah-Nya sehingga karya sederhana ini dapat terselesaikan dengan baik sampai akhir. Shalawat dan salam semoga selalu tercurahkan kepada Baginda Nabi Muhammad saw., keluarga, sahabat, serta para pengikutnya.

Karya ini saya persembahkan kepada orang-orang terkasih:

Bapak Maragustam Siregar dan Ibu Shofiyah Musa

Pak, Bu, terimakasih atas semua doa, dukungan, motivasi, serta pengorbanan yang telah Bapak Ibu berikan.

Kakak-kakakku Maradensa, Marabonggala, dan Marakhilda

Makasih lho, adekmu yang paling bungsu ini akhirnya lulus sarjana!

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Dzulmanira Syafni Siregar

NIM : 16910046

Program Studi : Pendidikan Dokter

Fakultas : Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan, atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar pustaka. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 8 Mei 2020

Yang membuat pernyataan,



Dzulmanira Syafni Siregar

NIM. 16910046

KATA PENGANTAR

Assalamu 'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur Alhamdulillah penulis ucapkan dan haturkan ke hadirat Allah swt yang telah memberikan rahmat dan karuniaNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Shalawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada Baginda Rasulullah saw, yang telah mengantarkan manusia dari zaman kegelapan hingga ke zaman yang terang-benderang ini. Penyusunan skripsi ini dimaksudkan untuk memenuhi sebagian syarat guna mencapai gelar Sarjana Kedokteran di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang tercinta.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini tidak dapat terselesaikan tanpa dukungan baik moril maupun materiil dari semua pihak. Oleh karena itu, penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih seiring doa dan harapan *jazakumullah ahsanal jaza'* kepada semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini, yaitu:

1. Prof. Dr. H. Abd. Haris, M. Ag, selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, yang telah banyak memberikan pengetahuan dan pengalaman yang berharga.
2. Prof. Dr. dr. Bambang Pardjianto, Sp.B., Sp.BP-RE (K), dan dilanjutkan oleh Prof. Dr. dr. Yuyun Yueniwati Prabowowati Wadjib, M.Kes, Sp.Rad (K) selaku dekan Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

3. dr. Nurlaili Susanti, M. Biomed, selaku ketua Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. dr. Anik Listiyana, M. Biomed dan dr. Prida Ayudianti, Sp. KK selaku dosen pembimbing skripsi tersayang, yang telah banyak memberikan arahan, nasihat, serta pengorbanan waktu dan tenaga sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini dengan baik.
5. dr. Amalia Tri Utami, M. Biomed, selaku dosen penguji utama.
6. dr. Ermin Rachmawati, M. Biomed, selaku dosen pembimbing akademik sekaligus dosen pembimbing penelitian. Terimakasih atas bimbingan dan nasihat-nasihat positif yang telah banyak diberikan sehingga dapat membangun motivasi penulis untuk segera menyelesaikan skripsi.
7. Ayahanda Prof. Dr. H. Maragustam Siregar, M.Ag dan Ibunda Shofiyah Musa tercinta, yang telah memberikan banyak cinta dan kasih sayang tak terhingga yang tidak mungkin penulis balas, selain dengan mencoba untuk selalu dan selalu mengingat bahwa ada orangtua yang menunggu penulis untuk segera membawa gelar dokter ke rumah.
8. Kakak-kakak Maradensa Ahmad Nuh Siregar, Marabonggala Mukafih Siregar, dan Marakhilda Namora Hana Siregar. Terimakasih atas segala motivasi dan curahan semangatnya kepada penulis.
9. Partner penelitian, Yustika Permata Sari dan Rislan Faiz Muhammad. Terimakasih sudah bertahan sampai akhir dan berjuang bersama. Kita hebat!

10. Tim penelitian bersama dr. Ermin, maturnuwun nggeh pak atas segala pengorbanan, baik waktu, materiil, maupun tenaga.
11. Segenap teman-teman NEONATUS 2016. Menjadi angkatan pertama tentu tidak mudah, semoga kita bisa menjadi contoh untuk angkatan-angkatan bawah agar kedepan FKIK UIN Malang menjadi semakin maju dan lebih baik ya! Semangat untuk kita semua.
12. Teman-temanku sayang yang sudah turut membantu terselesaikannya bab 5 dengan segala keruwetan statistiknya, beserta review ppt yang banyak sekali, hehe makasih ya, kamu.
13. Segenap civitas akademika Program Studi Pendidikan Dokter FKIK UIN Malang, terutama seluruh dosen, admin, terimakasih atas segenap ilmu dan bimbingannya.
14. Semua pihak tidak terkecuali Kantin Bu Tatik yang ikut berperan dalam penyelesaian skripsi ini, baik berupa materiil maupun moril.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan dan penulis berharap skripsi ini bisa memberikan manfaat kepada para pembaca, khususnya bagi penulis secara pribadi. *Aamiin ya Rabbal 'Alamin.*

Wassalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Malang, 8 Mei 2020

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
HALAMAN PERSEMBAHAN	v
HALAMAN PERNYATAAN	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
ABSTRAK	xviii
BAB I: PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	9
1.3 Tujuan Penelitian	9
1.3.1 Tujuan Umum	9
1.3.2 Tujuan Khusus	9
1.4 Manfaat Penelitian	9
1.4.1 Manfaat Akademik	9
1.4.2 Manfaat Aplikatif	10
BAB II: TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Penyakit Jantung Koroner	11
2.2 Aterosklerosis	25
2.3 Hewan Coba Model Aterosklerosis	38
2.4 Lampes (<i>Ocimum sanctum L.</i>)	39

BAB III: KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep	50
3.2 Hipotesis Penelitian	52

BAB IV: METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian	53
4.2 Variabel Penelitian	53
4.3 Tempat dan Waktu Penelitian	53
4.4 Sampel Penelitian	54
4.5 Bahan Penelitian	55
4.6 Alat Penelitian	56
4.7 Definisi Operasional	56
4.8 Prosedur Penelitian	58
4.9 Alur Penelitian	64
4.10 Teknik Analisis Data	65

BAB V: HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Jumlah Makrofag Kelinci Model Aterosklerosis	67
5.1.1 Gambaran Mikroskopis Makrofag di Tunika Intima Aorta	67
5.1.2 Pengaruh Pemberian <i>Ocimum sanctum L.</i> terhadap Jumlah Makrofag	71
5.2 Kajian Integrasi Islam	78

BAB VI: KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan	83
6.2 Saran	83

DAFTAR PUSTAKA	85
-----------------------------	-----------

DAFTAR LAMPIRAN	97
------------------------------	-----------

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Hipertensi 16

Tabel 2.2 Kandungan kimia *Ocimum sanctum L.* 42

Tabel 2.3 Efek terapeutik *Ocimum sanctum L.* 45

Tabel 5.1 Rerata jumlah sel makrofag kelinci model aterosklerosis setelah perlakuan (Mean±SD) 71

Tabel 5.2 Hasil uji lanjut *Games-Howell* pada jumlah makrofag di setiap kelompok setelah perlakuan 72



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1A Diagram melintang arteri normal	27
Gambar 2.1B Arteri yang mengalami aterosklerosis	27
Gambar 2.2 Fase preklinik dan klinik pada aterosklerosis	28
Gambar 2.3 Perkembangan progresif plak aterosklerosis	31
Gambar 2.4 Perubahan-perubahan pada dinding arteri	33
Gambar 2.5 Sel mononuklear dalam aterogenesis	36
Gambar 5.1 Makrofag pada kelompok kontrol negatif (perbesaran 400x)	67
Gambar 5.2 Makrofag pada kelompok kontrol positif (perbesaran 400x)	69
Gambar 5.3 Makrofag pada masing-masing kelompok perlakuan pada perbesaran 400x	70
Gambar 5.4 Grafik perbandingan jumlah makrofag antara kelompok kontrol dan perlakuan	72

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil uji statistik jumlah makrofag	85
Lampiran 2. Surat Keterangan Kelaikan Etik	100
Lampiran 3. Dokumentasi Pelaksanaan Penelitian	101



DAFTAR SINGKATAN

ACS	: <i>Acute Coronary Syndrome</i>
AHA	: <i>American Heart Association</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
ApoB-100	: <i>Apolipoprotein B-100</i>
APS	: <i>angina pectoris stabil</i>
APTS	: <i>angina pectoris tidak stabil</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
CD4+	: <i>Cluster of Differentiation 4+</i>
CD8+	: <i>Cluster of Differentiation 8+</i>
CD36	: <i>Cluster of Differentiation 36</i>
CETP	: <i>Cholesterylester Transfer Protein</i>
CK	: <i>Creatinine Kinase</i>
COX-1	: <i>Siklooksigenase-1</i>
COX-2	: <i>Siklooksigenase-2</i>
CRP	: <i>C-reactive Protein</i>
CT-Scan	: <i>Computerized Tomography Scan</i>
DBD	: <i>Demam Berdarah Dengue</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
EDHF	: <i>endothelium-derived hyperpolarizing factor</i>
EEDL	: <i>Ekstrak Etanol Daun Lampes</i>
EKG	: <i>Elektrokardiogram</i>
eNOS	: <i>Endothelial nitric oxide synthase</i>
GM-CSF	: <i>granulocyte-macrophage colony-stimulating</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HMG-CoA	: <i>Hydroxy-methylglutaryl Coenzyme A</i>
ICAM-1	: <i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i>

IHD	: <i>Ischemic Heart Disease</i>
IL	: <i>interleukin</i>
IMA	: Infark Miokard Akut
iNOS	: <i>inducible NO synthase</i>
Kemenkes	: Kementerian Kesehatan
LCAT	: <i>Lecithin-cholesterol Acyltransferase</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
Lp (a)	: Lipoprotein (a)
MCP-1	: <i>Monocyte Chemotactic Protein-1</i>
MCP-1	: <i>Monocytes Chemoattractant Protein-1</i>
M-CSF	: <i>Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>
MES	: matriks ekstraselular
MMP	: <i>matriks metalloproteinase</i>
MRI	: <i>Magnetic Resonance Imaging</i>
NBF	: <i>Neutral Buffer Formalin</i>
NHLBI	: <i>National Health, Lung, and Blood Institution</i>
NO	: <i>nitric oxide</i>
NSTEMI	: <i>non-ST segment elevation myocardial infarction</i>
OxLDL	: LDL yang teroksidasi
PBS	: <i>Phosfat Buffer Saline</i>
PDGF-AA	: <i>platelet derived growth factor-AA</i>
PECAM-1	: <i>platelet endothelial cell adhesion molecule</i>
PGI2	: Prostaglandin I2/prostasiklin
PJK	: Penyakit jantung koroner
PKV	: Penyakit kardiovaskular
PTM	: penyakit tidak menular
Riskesdas	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>

SKA	: sindrom koroner akut
SMC	: <i>smooth muscle cell</i>
SOD	: superoksida dismutase
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SRA	: <i>scavenger receptor-A</i>
SRB1	: <i>scavenger receptor-B1</i>
STEMI	: <i>ST-segment Elevation Myocardial Infarction</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
UAE	: <i>Ultrasonic Assisted Extraction</i>
UAP	: <i>Unstable Angina Pectoris</i>
VCAM-1	: <i>Vascular Cell Adhesion Protein-1</i>
VEGF	: <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

ABSTRAK

Siregar, Dzulmanira Syafni. 2020. Pengaruh Pemberian Ekstrak Etanol Daun Lampes (*Ocimum Sanctum L.*) terhadap Jumlah Makrofag pada Tunika Intima Aorta Kelinci Model Aterosklerosis Ditinjau Dari Gambaran Histopatologi. Skripsi. Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu-ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) drg. Anik Listiyana, M.Biomed, (II) dr. Prida Ayudianti, Sp.KK

Kata Kunci: penyakit jantung koroner, makrofag, *Ocimum sanctum L.*, kelinci *New Zealand White*

Penyakit jantung koroner masih menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia dengan tren yang terus meningkat. Penyakit ini disebabkan karena adanya penyempitan arteri koroner, dan aterosklerosis menjadi salah satu faktor risikonya. Aterosklerosis terjadi di tunika intima, ditandai dengan adanya pengerasan serta penyempitan arteri secara progresif akibat timbunan lemak dan disertai peradangan. Makrofag merupakan salah satu sel imun utama yang berperan dalam lesi aterosklerosis. Tanaman lampes (*Ocimum sanctum L.*) dapat menurunkan kadar lipid, mengurangi ROS dan inflamasi, namun pemanfaatan lampes sebagai obat alternatif dalam pencegahan perkembangan lesi aterosklerosis masih terbatas. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuktikan pengaruh daun lampes (*Ocimum sanctum L.*) terhadap jumlah makrofag di tunika intima aorta kelinci *New Zealand White* model aterosklerosis. Penelitian bersifat eksperimental dengan metode *post-test only control group*, menggunakan 25 ekor kelinci yang dibagi menjadi 5 kelompok acak, yaitu kelompok kontrol negatif (tanpa perlakuan), kontrol positif (tanpa ekstrak daun lampes), perlakuan 1 (10 mg/kgBB ekstrak daun lampes), perlakuan 2 (25 mg/kgBB ekstrak daun lampes), dan perlakuan 3 (50 mg/kgBB ekstrak daun lampes). Diet aterogenik yang diberikan menggunakan otak sapi dan pelet NOVA. Daun lampes diekstraksi menggunakan metode UAE dengan pelarut etanol 96% selama 3x2 menit, selanjutnya dilakukan evaporasi menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 45,4⁰C. Setelah 45 hari, kelinci diterminasi dan dilihat jumlah makrofag secara histopatologi menggunakan mikroskop *Nikon Eclipse E200* dengan perbesaran 400x dalam 10 lapang pandang. Hasil penelitian menunjukkan penurunan rata-rata jumlah makrofag sesuai dengan pemberian dosis (kontrol positif $5 \pm 0,42947$, P1 $4 \pm 1,01921$, P2 $4 \pm 0,27822$, dan P3 $3 \pm 0,27889$). Secara statistik, data bersifat signifikan ($p=0,000$). Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa terjadi peningkatan jumlah makrofag pada model kelinci yang diberi diet aterogenik dengan otak sapi dan pelet NOVA dengan komposisi kolesterol 0,3-2% dan lemak 4-8% serta pemberian ekstrak etanol daun lampes (*Ocimum sanctum L.*) mampu menurunkan jumlah makrofag pada tunika intima aorta kelinci model aterosklerosis ditinjau secara histopatologi.

ABSTRACT

Siregar, Dzulmanira Syafni. 2020. The Effect of Ethanol Extract of Lampes Leaves (*Ocimum Sanctum L.*) on the Amount of Macrophages in Tunica Intima of Aorta in Athrosclerotic Model of Rabbits Based on Histopathology. Thesis. Medical Department, Medical and Health Sciences Faculty, The Islamic State University Maulana Malik Ibrahim of Malang. Advisor: (I) drg. Anik Listiyana, M.Biomed, (II) dr. Prida Ayudianti, Sp.KK

Keywords: coronary heart disease, macrophages, *Ocimum sanctum L.*, New Zealand White rabbit

Coronary heart disease is still the leading cause of death worldwide with an increasing trend. This disease is caused by the narrowing of the coronary arteries, and atherosclerosis is one of the risk factors. Atherosclerosis occurs in the tunica intima and is characterized by progressive hardening and narrowing of the arteries due to fat deposits and inflammation. Macrophages are one of the main immune cells that play role in atherosclerotic lesions. The lampes plant (*Ocimum sanctum L.*) has been shown to reduce lipid levels, reduce ROS and inflammation, but the use of lampes as an alternative medicines to prevent the development of atherosclerotic lesions is still limited. The purpose of this study was to prove the effect of the lampes leaves (*Ocimum sanctum L.*) on the number of macrophages in the tunica intima aorta on atherosclerosis model of New Zealand White rabbit. The research was experimental with post-test only control group method, using 25 rabbits which were divided into 5 random groups, namely the negative control group (without treatment), positive control group (without lampes leaf extract), group treatment 1 (10 mg/kg body weight of lampes leaf extract), group treatment 2 (25 mg/kg body weight of lampes leaf extract), and group treatment 3 (50 mg/kg body weight of lampes leaf extract). Atherogenic diets given in this study were cow brain and NOVA pellets. The lampes leaf was extracted using the UAE method with 96% ethanol, solvent for 3x2, then evaporated using a rotary evaporator at 45.40°C. After 45 days the rabbit was terminated and the number of macrophages was seen histopathologically, using a Nikon Eclipse E200 microscope with 400x magnification in 10 visual fields. The results showed an average decrease in the number of macrophages according to the dose (positive control 5 ± 0.42947 , P1 4 ± 1.01921 , P2 4 ± 0.27822 , and P3 3 ± 0.27889). Statistically, the data were significant ($p = 0,000$). Based on these results, it can be concluded that there was an increase in the number of macrophages in rabbit models that were given an atherogenic diet with cow brain and NOVA pellets with a composition of 0.3-2% cholesterol and 4-8% fat, and administration of ethanol extract of lampes leaves able to reduce the number of macrophages in the tunica intima aorta on atherosclerotic model of rabbit reviewed histopathologically.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular (PKV) merupakan penyebab kematian utama di berbagai negara, baik negara maju maupun negara berkembang. Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2012 menunjukkan prevalensi 31% dari 56,5 juta orang meninggal akibat PKV di seluruh dunia. Lebih dari 3/4 kematian akibat PKV terjadi di negara berkembang yang berpenghasilan rendah sampai sedang (WHO, 2012). Di Indonesia, menurut Riset Kesehatan Dasar tahun 2013 menunjukkan prevalensi tertinggi untuk PKV adalah penyakit jantung koroner, yakni sebesar 1,5% atau diperkirakan sekitar 2.650.340 orang. Dari prevalensi tersebut, angka jumlah penderita penyakit jantung koroner berdasarkan diagnosis/gejala terbanyak ada di Provinsi Jawa Timur (1,3%), sedangkan jumlah penderita paling sedikit ditemukan di Provinsi Papua Barat, yaitu sebesar 1,2%. Menurut kelompok usia, penyakit jantung koroner paling banyak terjadi pada kelompok usia 65-74 tahun (3,6%), sedangkan menurut status ekonomi, terbanyak pada tingkat ekonomi bawah (2,1%) dan menengah bawah (1,6%) (Riskesdas, 2013).

PKV khususnya penyakit jantung koroner perlu diberi perhatian lebih karena sangat berkaitan dengan pola kehidupan sehari-hari. Berdasarkan data statistik yang dipaparkan *American Heart Association* (AHA) tahun 2017, faktor risiko yang berkontribusi dalam terjadinya PKV antara lain perilaku sehari-hari seperti merokok, aktivitas fisik, diet, *Body Mass Index* (BMI), dan faktor kesehatan individu seperti tingkat kolesterol, gula darah, dan tekanan darah (Benjamin *et al.*, 2017). Tingginya

kadar plasma kolesterol, hipertensi arterial, dan kebiasaan merokok merupakan tiga faktor risiko utama (Kemenkes, 2014). Faktor risiko tersebut berhubungan dengan patofisiologi terjadinya aterosklerosis yang mengarah ke penyakit jantung koroner (Fuller, 2018).

Aterosklerosis merupakan penyakit kronis yang terjadi karena dua kelainan utama, yaitu akumulasi lipid dan proses inflamasi. Interaksi antara dua kelainan ini yang membedakan aterosklerosis dengan penyakit kronis lainnya (Halvorsen *et al.*, 2008). Mekanisme aterosklerosis menjelaskan proses terjadinya dan berkembangnya lesi aterosklerosis sampai timbul komplikasi dan kematian. Aterosklerosis bersifat progresif karena dari adanya faktor risiko yang kemudian dalam prosesnya melibatkan lipid, matriks ekstraselular (MES), dan sel-sel otot polos vaskular akhirnya terakumulasi pada dinding arteri, sehingga terbentuk plak aterosklerosis (ateroma). Daerah yang menjadi predileksi lesi aterosklerosis adalah di daerah dengan rangsangan mekanis (*shear stress*) endotel rendah, yaitu di dekat percabangan dan kurvatura dalam jantung. Selain itu, lesi juga sering ditemukan di aorta abdominal, arteri koroner, arteri iliofemoral, dan bifurkasio karotis (Bentzon *et al.*, 2014).

Proses awal dari aterogenesis ialah *trapping* lipoprotein pada lokasi lesi. Satu komponen penting lipoprotein yang bersifat aterogenik ialah LDL-C (*cholesterol-rich low density lipoprotein*). LDL mempunyai kemampuan endositosis dan adhesi dengan komponen matriks ekstraselular (proteoglikan) sehingga mampu melewati *junction* padat dari dinding endotel. Karena kemampuannya ini, ketika level LDL semakin meningkat, LDL akan mengalami retensi dan terakumulasi di tunika intima (Rafieian-Kopaei *et al.*, 2014). LDL yang terakumulasi selanjutnya akan teroksidasi menjadi

LDL-teroksidasi (Ox-LDL), lalu menstimulasi sel endotel dan sel-sel otot polos untuk memproduksi molekul proinflamasi, seperti molekul adhesi (contoh: *vascular cell adhesion molecule-1* dan *intercellular adhesion molecule-1*), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) dan faktor pertumbuhan (contoh: *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF) dan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF)) (Lusis, 2000). Mereka akan berinteraksi dengan reseptor pada monosit dan menstimulasi untuk bermigrasi serta berdiferensiasi menjadi makrofag dan sel dendritik (Bentzon *et al.*, 2014). Makrofag akan memfagosit Ox-LDL lalu membentuk sel busa (*foam cells*). Apabila jumlah lipid yang masuk ke arteri melebihi lipid yang dikeluarkan (lipid yang sudah difagositosis), akan terjadi akumulasi lipid dan semakin tendensi untuk membentuk ateroma (Rafieian-Kopaei *et al.*, 2014).

Makrofag merupakan salah satu sel imun utama yang berperan dalam lesi aterosklerosis. Makrofag awalnya merupakan sel progenitor myeloid sumsum tulang, lalu berkembang menjadi monosit dalam sirkulasi. Penelitian yang dilakukan pada tikus menunjukkan bahwa limpa juga berperan sebagai reservoir untuk monosit yang masuk dalam lesi aterosklerosis (Robbins *et al.*, 2012). Ketika ada stres hemodinamik arterial, monosit akan menempel pada sel endotel dalam lumen arteri dan berubah menjadi makrofag lesi (Randolph, 2014). Makrofag berperan dalam *uptake* dan akumulasi Ox-LDL dengan adanya *scavenger-receptors*. *Scavenger-receptors* ini difasilitasi oleh M-CSF dan aktivitasnya akan meningkat saat diferensiasi monosit menjadi makrofag (Rafieian-Kopaei *et al.*, 2014). Makrofag yang ada dalam lesi mengeluarkan sitokin proinflamasi tinggi seperti interleukin 1 β dan TNF- α , enzim,

dan juga ROS (*reactive oxygen species*) seperti myeloperoksidase yang semakin meningkatkan retensi dan modifikasi LDL (Mosser dan Edwards, 2008).

Pada lesi awal aterosklerosis, setelah makrofag memfagosit lipid, akan terbentuk sel busa. Akumulasi sel busa pada dinding arteri akan menyebabkan terbentuknya *fatty streak*. Pada lesi lanjut, beberapa sel busa akan apoptosis dan membentuk inti nekrosis yang kaya lipid (*necrotic core*). Makrofag, selain menjadi sel busa, akan memproduksi TNF- α yang sitotoksik, *growth factor*, substansi prekoagulasi (*tissue factor*) serta ROS. Substansi tersebut dan juga Ox-LDL yang semakin bertambah akan menyebabkan kerusakan pada endotel. IL-1 dan TNF- α juga menyebabkan sel otot polos bermigrasi ke tepi dinding arteri dan lalu terbentuklah *fibrous cap* (Rafieian-Kopaei *et al.*, 2014). Plak aterosklerosis mempunyai fibrous cap yang tipis serta inti lipid yang lebar (Helft *et al.*, 2002). Fibrous cap tersusun atas jaringan kaya kolagen, sel otot polos, makrofag, dan sel limfosit T. Makrofag mensekresi meta-proteinase yang menyebabkan lisis matriks ekstraselular, sedangkan sel T memproduksi TNF- α yang mencegah sintesis kolagen dari sel-sel otot polos. Oleh karena komposisi ini, fibrous cap cenderung rentan untuk ruptur dan lalu membentuk klot yang dapat memblok aliran darah ke jaringan (Rafieian-Kopaei *et al.*, 2014). Modifikasi atau stabilisasi dari komposisi plak pada arteri koroner inilah yang saat ini banyak menjadi dasar penelitian-penelitian tentang terapi yang dapat menurunkan kadar lipid (Helft *et al.*, 2002).

Saat ini tingginya prevalensi penyakit kardiovaskular semakin menyadarkan para peneliti untuk mendapatkan sebuah terapi yang tepat guna untuk menurunkan angka kejadian penyakit ini. Terapi yang adekuat untuk mengontrol level lipoprotein

perlu untuk diberikan ketika modifikasi gaya hidup seperti perubahan diet, aktivitas fisik, dan penghentian rokok sudah tidak efektif. Terapi obat kimia hampir selalu dibutuhkan selain dengan optimalisasi gaya hidup. Obat kimia yang sering digunakan untuk terapi aterosklerosis diantaranya adalah golongan *LDL-C lowering therapy* (inhibitor HMG-CoA reductase (statin), *cholesterol absorption inhibitors*, *bile acid sequestrants*), *TG-lowering therapy* (statin, fibrat), *HDL-C increasing therapy* (*cholesteryl ester transfer protein* (CETP) *inhibitors*, statin, fibrat) Namun demikian, terapi obat kimia tersebut juga menimbulkan banyak efek samping, diantaranya nyeri otot, kerusakan liver, peningkatan gula darah pada pasien DM tipe 2, serta efek neurologis. Selain itu, beberapa obat kimia juga mempunyai harga yang relatif mahal (Bergheanu *et al.*, 2017). Hal ini menyebabkan dibutuhkan terapi alternatif untuk pengobatan penyakit ini, salah satunya adalah dengan menggunakan tanaman obat herbal. Tanaman obat herbal dianggap kaya akan antioksidan yang dapat menurunkan radikal bebas dan mengontrol stres oksidatif dan terbukti efektif sebagai terapi berbagai macam penyakit, termasuk aterosklerosis (Cheraghi dan Asadi-Samani, 2016).

Salah satu tanaman obat herbal yang dapat digunakan untuk terapi adalah tumbuhan lampes (*Ocimum sanctum L.* atau *Ocimum tenuiflorum*). Tumbuhan lampes pada awalnya terkenal di negara India sebagai obat dewa dan termasuk dalam Ayurveda, yaitu sebuah buku yang berisi tentang sistem obat-obatan tradisional India. Lampes bahkan disebut sebagai “Ratu Herbal” karena melegenda dan disucikan disana. Lampes dipercaya dapat menyeimbangkan berbagai proses yang terjadi dalam tubuh dan mengurangi stres (Pattanayak *et al.*, 2010). Lampes tumbuh di daerah

beriklim tropis dan hangat. Oleh karena itu, lampes juga mulai banyak tersebar di Indonesia. Lampes sering dijumpai tumbuh liar di tepi jalan, sehingga orang Indonesia sering menyebutnya juga dengan kemangi hutan. Selain itu, lampes juga sering disalahkenali sebagai selasih, oleh karena keduanya terlihat mirip dan berasal dari genus yang sama (Rahmat *et al.*, 2016).

Indonesia merupakan negara tropis yang terkenal dengan berbagai hasil alamnya. Lampes menjadi salah satu tumbuhan yang sering dimanfaatkan oleh masyarakat karena memiliki khasiat yang bermacam-macam dari segi daun, akar, dan juga bijinya (Pattanayak *et al.*, 2010). Secara umum, tumbuhan lampes biasa digunakan masyarakat sebagai obat demam, sakit kepala, kelainan gastrointestinal, inflamasi, penyakit jantung, dan berbagai kasus keracunan dan malaria. Secara tradisional, lampes dikonsumsi dalam berbagai bentuk antara lain sebagai teh herbal, daun kering ataupun segar sebagai pendamping lalapan. Selain itu, lampes yang dikeringkan juga bermanfaat untuk mengusir serangga (Biswas dan Biswas, 2005).

Ekstrak daun lampes mempunyai aktivitas radikal bebas yang kuat secara *in vitro*, dan anti peroksidasi lipid secara *in vivo*. Penelitian membuktikan, ketika ekstrak daun lampes dimasukkan secara intraperitoneal ke model hewan coba, terjadi peningkatan enzim antioksidan seperti glutathione transferase, glutathione reduktase, glutathione peroksidase dan juga superoksida dismutase (SOD) (Khanna *et al.*, 2010). Daun lampes mengandung fenol seperti eugenol, cirsilineol, isothymucin, apigenin dan asam vosamarinic, dan flavonoid seperti vicenin dan orientin. Flavonoid dan fenol, terutama eugenol inilah yang dipercaya memiliki efek sebagai antioksidan. Seperti yang sudah diketahui, ROS dapat merusak membran lipid, protein, DNA, dan

karbohidrat. Kerusakan ini dapat mengakibatkan berbagai penyakit seperti aterosklerosis, sirosis hepatitis, kanker, diabetes, dan lain sebagainya (Kumar *et al*, 2012). Antioksidan mempunyai efek protektif terhadap ROS yang terbentuk. Kandungan antioksidan pada lampes bermanfaat untuk kesehatan dan dapat mencegah kemungkinan terjadi penyakit jantung dan penyakit-penyakit lain yang mekanisme patofisiologinya berdasar pada keadaan stress oksidatif (Pandey dan Madhuri, 2010). Selain sebagai antioksidan, flavonoid pada lampes juga bersifat antiinflamasi yang terbukti pada salah satu penelitian oleh Restiyani *et al* (2015) dimana terjadi pengurangan pembengkakan (udem) luka pada tikus wistar yang diberi ekstrak daun lampes pada dosis tertentu. Flavonoid berfungsi sebagai agen antiinflamasi dengan cara menghambat enzim siklooksigenase dan lipooksigenase sehingga dapat mengurangi peradangan dan reaksi alergi (Hidayati *et al.*, 2008).

Dalam Al-Qur'an, banyak ayat yang menjelaskan berbagai penciptaan Allah swt, salah satunya tumbuh-tumbuhan. Seperti pada ayat berikut:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ (7) إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً
وَمَا كَانَ أَكْثَرُهُمْ مُؤْمِنِينَ (8)

Artinya: *"Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik? Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat suatu tanda kekuasaan Allah, dan kebanyakan mereka tidak beriman."* [QS. Asy-Syu'araa': 7-8]

Ayat tersebut menjelaskan bahwa Allah swt telah menciptakan berbagai macam tumbuhan hijau sebagai salah satu kebesaranNya. Sebagai umat Islam kita dianjurkan untuk selalu bersyukur atas kenikmatan Allah swt yang telah diberikan dan hendaknya tidak mau merugi dengan cara senantiasa mempelajari apa yang ada di sekitar kita. Kita sebagai hamba-Nya sepantasnya mampu memanfaatkan nikmat yang telah diberikan ini, salah satunya dengan meneliti manfaat dan mengambil keuntungan darinya. Hal ini juga dapat dijadikan sebagai jalan untuk lebih meningkatkan takwa dengan bertadabbur atas apa yang telah Dia ciptakan.

Dalam penelitian ini digunakan kelinci model aterosklerosis dengan metode pemberian diet kolesterol. Penelitian tentang kelinci model aterosklerosis pertama kali dilakukan oleh Ignatowski pada tahun 1908. Ia memberikan diet kolesterol yang mengandung susu dan kuning telur (Ignatowski, 1908). Kemudian Chalатов (Anitschkow dan Chalатов, 1913) juga meneliti bahwa dengan memberikan diet tertentu (kolesterol) mampu menginduksi aterosklerosis pada kelinci. Menurut Fan *et al.*, (2015), kelinci adalah hewan coba yang lebih diunggulkan sebagai model aterosklerosis karena selain penanganannya yang mudah dan perawatan yang relatif murah, kelinci memiliki metabolisme lipoprotein yang paling mirip dengan manusia dan sensitif terhadap diet kolesterol sehingga cepat berkembang menjadi keadaan hiperkolesterolemia (Helft *et al.*, 2002).

Saat ini, belum ada penelitian yang spesifik meneliti tentang efek ekstrak daun lampes (*Ocimum sanctum L.*) terhadap penurunan jumlah makrofag pada tunika intima aorta kelinci, sehingga peneliti tertarik untuk membuat penelitian mengenai hal ini. Kelinci dibuat model aterosklerosis kemudian diberikan terapi dosis ekstrak

etanol daun lampes (EEDL) dan di akhir penelitian akan dilihat efeknya terhadap jumlah makrofag dalam tunika intima aorta kelinci.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ekstrak daun lampes mampu menurunkan jumlah makrofag pada tunika intima aorta kelinci model aterosklerosis?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan pengaruh ekstrak daun lampes pada aorta kelinci model aterosklerosis.

1.3.2 Tujuan Khusus

Membuktikan bahwa ekstrak daun lampes mampu menurunkan jumlah makrofag pada tunika intima aorta kelinci model aterosklerosis ditinjau secara histopatologi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademik

1. Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk memberikan informasi kepada peneliti yang lain mengenai adanya pengaruh ekstrak daun lampes terhadap lesi awal aterosklerosis pada aorta kelinci model aterosklerosis.
2. Penelitian ini diharapkan dapat dijadikan dasar pengembangan penelitian selanjutnya.

1.4.2 Manfaat Aplikatif

Penelitian ini diharapkan dapat berguna untuk informasi alternatif terapi dalam upaya menurunkan insidensi terjadinya penyakit kardiovaskular, selain mencegah faktor risiko.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Penyakit Jantung Koroner

2.2.1 Definisi Penyakit Jantung Koroner

Penyakit kardiovaskuler merupakan penyakit yang disebabkan karena gangguan fungsi jantung dan pembuluh darah. Ada banyak macam penyakit kardiovaskuler, tetapi yang paling umum dan paling terkenal adalah penyakit jantung koroner dan stroke (WHO, 2013). Penyakit jantung koroner (PJK) adalah penyakit yang disebabkan karena adanya penyempitan arteri koroner. Penyempitan dapat disebabkan antara lain karena aterosklerosis, berbagai jenis arteritis, emboli koronaria, dan spasme sehingga menyebabkan terbatasnya aliran darah yang mengalir ke dalam arteri koroner yang mensuplai oksigen dan nutrisi ke otot jantung (Nabel dan Braunwald, 2012). Akibat dari terbatasnya suplai darah pada jantung adalah iskemia, sehingga PJK juga terkadang disebut *Ischemic Heart Disease* (IHD). Gejala dari IHD pertama kali adalah angina pectoris. Angina pectoris berasal dari bahasa Latin yaitu ‘angere’ yang berarti tercekik atau tertekan dan ‘pectoris’ yang berarti dada. Selain itu, PJK disebut juga penyakit arteri koroner (*coronary artery disease*) dan penyakit mikrovaskular koroner (*coronary microvascular disease*) (NHLBI, 2019).

Sindrom koroner akut (SKA) menjadi bagian dari manifestasi klinis penyakit jantung koroner dan sebagian besar SKA merupakan manifestasi akut dari plak ateroma pembuluh darah koroner yang terbentuk karena adanya faktor risiko yang menyebabkan kondisi hiperkolesterolemia. Kondisi ini akan memicu terbentuknya

plak-plak ateroma pada dinding endotel arteri (PERKI, 2018). Plak ini bersifat mudah ruptur oleh karena perubahan komposisi plak dan penipisan kapsula fibrosa yang menyelubungi plak tersebut (Nabel dan Braunwald, 2012). Kejadian ini akan diikuti oleh agregasi trombosit dan aktivasi jalur koagulasi sehingga terbentuk trombus. Trombus ini dapat menyumbat aliran darah secara total maupun parsial, atau bisa menjadi mikroemboli yang menyumbat pembuluh koroner yang lebih distal. Selain itu, terjadi pelepasan zat vasoaktif yang menyebabkan vasokonstriksi sehingga gangguan aliran darah koroner semakin berat. Berkurangnya aliran darah koroner ini menyebabkan terjadinya iskemia miokardium. Suplai oksigen yang berhenti selama kurang lebih 20 menit menyebabkan miokardium mengalami nekrosis sehingga jatuh dalam kondisi yang disebut infark miokard/IM (Leonard, 2011).

2.2.2 Epidemiologi Penyakit Jantung Koroner

Di awal tahun 2019, WHO mengumumkan 10 ancaman kesehatan utama yang terjadi secara global, antara lain penyakit tidak menular (PTM), penolakan vaksin, polusi udara dan perubahan iklim, pandemi flu global, krisis di tempat rentan, resistensi antimikroba, ancaman patogen seperti Ebola, rendahnya sistem pelayanan kesehatan, demam berdarah dengue (DBD), serta HIV (WHO, 2019). Setiap tahun, lebih dari 36 juta orang meninggal karena penyakit tidak menular (WHO, 2012). Penyakit tidak menular yang menjadi penyebab kematian nomor satu setiap tahunnya adalah penyakit kardiovaskuler. Penyakit kardiovaskuler merupakan penyakit yang disebabkan gangguan fungsi jantung dan pembuluh darah, seperti penyakit jantung koroner, penyakit gagal jantung atau payah jantung, hipertensi dan stroke (Kemenkes,

2012). Hasil Riskesdas menunjukkan penyakit jantung koroner berada pada posisi ketujuh tertinggi penyakit tidak menular di Indonesia (Riskesdas, 2013).

World Health Organization (WHO) mengestimasi PJK menjadi penyebab utama kematian di seluruh dunia dengan 17 juta kematian per tahun pada tahun 2008 dan akan meningkat menjadi 23,4 juta kematian pada tahun 2030, dengan lebih dari 80% terjadi di negara berkembang (WHO, 2019). Data epidemiologi di Indonesia pada tahun 2013, berdasarkan diagnosis dokter menunjukkan prevalensi penderita PJK diperkirakan sekitar 883.447 kasus dari seluruh pasien penyakit tidak menular, sedangkan berdasarkan diagnosis dokter/gejala diperkirakan sekitar 2.650.340 kasus (Riskesdas, 2013). Data terbaru Kementerian Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 2018 menunjukkan peningkatan prevalensi penyakit tidak menular, diantaranya kanker, stroke, penyakit ginjal kronis, diabetes melitus, dan hipertensi (Riskesdas, 2018). Prevalensi penyakit jantung koroner terbanyak pada usia 25-34 tahun, disusul kelompok usia 15-24 tahun dan 0,7% penyakit jantung koroner sudah muncul pada kelompok usia muda. Prevalensi meningkat pada usia 45-54 tahun ke atas dan tertinggi pada usia 65-74 tahun (Riskesdas, 2013).

Jawa Timur tercatat sebagai provinsi dengan prevalensi PJK tertinggi yaitu sebanyak 375.127 kasus berdasarkan diagnosis/gejala, sedangkan provinsi dengan prevalensi terendah terdapat di Papua Barat yaitu sejumlah 6.690 kasus (Riskesdas, 2013). Studi pendahuluan yang dilakukan oleh Shelda (2017) di Poli Jantung Rumah Sakit Tentara dr. Soepraoen Malang menunjukkan bahwa dalam 3 bulan terakhir (September, November, dan Desember) terdapat rata-rata sejumlah 1000 pasien/bulan yang berkunjung ke poli jantung dan pasien yang terdiagnosa jantung koroner adalah

sekitar 40 orang/bulan (Shelda, 2017). Penderita penyakit jantung koroner di Kota Malang tahun 2014 hingga 2015 berjumlah sekitar 730 pasien dengan kasus jantung koroner baru (Dinkes Kota Malang, 2015).

2.2.3 Faktor risiko Penyakit Jantung Koroner

Terdapat banyak faktor risiko yang dapat memicu terjadinya PJK. Risiko terjadi PJK dapat meningkat seiring tipe dan jumlah faktor risiko yang dimiliki serta seberapa besar pengaruh faktor tersebut. Faktor risiko PJK terdiri dari faktor risiko yang dapat dimodifikasi dan yang tidak dapat dimodifikasi (Riskesdas, 2013). Beberapa faktor risiko saling berhubungan dan jika faktor risiko dieliminasi akan mengurangi insidensi PJK. Lebih dari 3/4 kasus PJK dapat dicegah dengan perubahan gaya hidup dan fokus terhadap faktor risiko sejak dini (Setyaji *et al.*, 2018).

Faktor-faktor yang masuk ke dalam faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi, antara lain:

a. Usia, berbanding lurus dengan kejadian PJK

Pada pria, risiko mengalami PJK meningkat pada usia ≥ 45 tahun. Sebelum menopause, wanita memiliki risiko lebih rendah daripada pria, dan menjadi sama setelah wanita menopause (≥ 55 tahun). Kondisi ini dipengaruhi oleh penurunan efek hormon estrogen yang protektif pada wanita setelah menopause (NHLBI, 2019).

b. Riwayat keluarga

c. Jenis kelamin

Wanita berisiko 2 sampai 3 kali mengalami PJK setelah menopause dibandingkan dengan wanita usia sama yang belum mengalami menopause. Kejadian ini berhubungan dengan penurunan produksi hormon seks, estrogen, progesteron, dan androgen (Williams dan Suparto, 2004). Bagaimanapun, setelah dekade kelima, perbandingan faktor risiko mengalami PJK antara pria dan wanita adalah sama karena efek penuaan pada arteri (wanita juga lebih berisiko mengalami infark miokard 10 tahun ke depan daripada pria (International Atherosclerosis Society, 2009)

d. Etnis dan ras

Di negara Inggris, PJK menjadi penyebab utama kematian pada sebagian besar ras dan etnis, termasuk ras Afrika Amerika, hispanik, dan ras kulit putih. Orang Amerika memiliki faktor risiko seperti obesitas, kurang aktivitas fisik, merokok, tekanan darah tinggi, diabetes, dan hiperkolesterolemia. Faktor-faktor ini sebagian besar dialami oleh ras kulit putih (NHLBI, 2019).

Sedangkan, faktor-faktor yang dapat dimodifikasi antara lain:

a. Gaya hidup tidak sehat

Seiring berjalannya waktu, gaya hidup sehari-hari yang tidak sehat dapat meningkatkan risiko mengalami PJK karena dapat memicu terbentuknya plak pada pembuluh darah. Gaya hidup yang termasuk kategori tidak sehat menurut *National Heart, Lung, Blood Institution* (2019) adalah:

1. Aktivitas fisik yang kurang dapat meningkatkan kadar kolesterol dan trigliserida, tekanan darah, risiko diabetes dan prediabetes, berat badan berlebih dan obesitas.

2. Merokok, baik perokok aktif maupun pasif.
3. Stres dapat memicu ketegangan arteri, sehingga meningkatkan risiko terjadi iskemia, khususnya pada arteri yang kecil atau mikrovaskular. Stres secara tidak langsung juga berpengaruh pada preferensi makanan yang tinggi gula dan lemak sehingga dapat memicu terjadinya aterosklerosis dan PJK.
4. Pola makan tidak sehat. Mengonsumsi makanan olahan, siap saji, tinggi lemak, daging merah dan makanan manis memiliki risiko lebih tinggi terkena PJK dibandingkan dengan mengonsumsi makanan alami seperti sayuran, buah-buahan, ikan, biji-bijian, kacang-kacangan dan daging unggas (Shikany *et al.*, 2015).

b. Hipertensi

Berikut adalah klasifikasi hipertensi menurut *European Society of Cardiology* (2012):

Tabel 2.3. Klasifikasi hipertensi

Kategori	Sistol		Diastol
Optimal	<120	dan	<80
Normal	120-129	dan/atau	80-84
Meninggi	130-139	dan/atau	85-89
Derajat I	140-159	dan/atau	90-99
hipertensi			
Derajat II	160-179	dan/atau	100-109

hipertensi

Derajat III	>180	dan/atau	>110
-------------	------	----------	------

hipertensi

<i>Isolated</i>	>140	dan	<90
-----------------	------	-----	-----

Systolic

Hypertension

(Sumber: *European Society of Cardiology*, 2012)

c. Obesitas

Obesitas bukan termasuk dalam faktor mayor penyakit jantung, namun menurut Framingham Heart Study yang dilakukan oleh *National Heart, Lung, Blood Institution* menunjukkan bahwa obesitas berkontribusi dalam terjadinya faktor mayor yang lain diantaranya kadar lipid, hipertensi dan diabetes melitus (International Atherosclerosis Society, 2009). Obesitas dapat meningkatkan tekanan darah, kadar trigliserida, kolesterol, resistensi glukosa, serta penggumpalan darah. Peningkatan tekanan darah membuat pembuluh darah rentan untuk mengalami penebalan dan penyempitan. Begitu pula, jika terjadi peningkatan kadar trigliserida dan kolesterol, akan memicu munculnya trombosis plak pada pembuluh darah. Hal ini dapat menimbulkan penyakit jantung koroner.

2.2.4 Klasifikasi Penyakit Jantung Koroner

National Heart, Lung, and Blood Institution (2019) membagi PJK menjadi 3 (tiga) kategori, antara lain:

1. Penyakit arteri koroner obstruktif (*obstructive coronary artery disease*)

Terjadi ketika plak menempel pada arteri yang besar, menyebabkan arteri menyempit secara gradual. Keadaan ini menurunkan suplai darah ke jantung, yang akhirnya menyebabkan jantung kekurangan nutrisi dan oksigen (iskemia). Penyakit arteri koroner obstruktif berarti plak memblokir aliran darah hingga >50%. Aliran darah dapat terhalangi secara komplit di satu atau lebih dari tiga arteri koroner utama (NHLBI, 2019).

2. Penyakit arteri koroner non obstruktif (*non obstructive coronary artery disease*)

Plak pada jenis ini tidak memblokir aliran darah sebanyak yang terjadi pada penyakit arteri koroner obstruktif (<50%). Kondisi ini bisa terjadi karena penyakit atau trauma pada dinding arteri utama, yang akhirnya mempengaruhi kemampuan arteri untuk melebar secara normal sebagai respon terhadap sinyal fisik, kimiawi, atau elektrik. Normalnya, arteri akan merespon dengan menstimulasi lebih banyak darah untuk mengalir ke dalam jantung. Kerusakan pada dinding dalam arteri koroner dapat menyebabkan spasme, yang akhirnya menyebabkan penurunan aliran darah sehingga dapat jatuh dalam kondisi iskemia (NHLBI, 2019).

3. Penyakit mikrovaskular koroner (*coronary microvascular disease*)

Terjadi pada arteri-arteri yang kecil pada jantung. Penyakit jenis ini dapat terjadi tanpa atau dengan disertai penyakit jenis obstruktif atau non obstruktif atau penyakit jantung lainnya. Sering terjadi ketika ada perubahan molekular

pada sistem mikrovaskular jantung yang mengakibatkan aliran darah ke arteri yang kecil tidak normal (NHLBI, 2019).

Selain 3 (tiga) jenis di atas, beberapa literatur juga menyebutkan beberapa klasifikasi PJK, antara lain:

1. Angina Pectoris Stabil (APS)

Disebut stabil karena penyempitan masih sangat minimal, belum terjadi kerusakan miokardium dan obstruksi koroner. Nyeri yang ditimbulkan berdurasi singkat namun berulang dalam periode yang lama dengan intensitas dan durasi yang sama. Sindrom klinik yang ditandai dengan rasa tidak enak di dada, rahang, bahu, punggung ataupun lengan. Biasanya gejala dicetuskan oleh aktivitas fisik atau stres emosional. Keluhan dapat berkurang setelah istirahat atau dengan obat nitroglicerine (PERKI, 2018).

2. Angina Prinzmetal.

Angina yang disebabkan karena spasme arteri koroner, sering timbul pada waktu istirahat, tidak berkaitan dengan aktivitas fisik dan kadang-kadang siklik (terjadi pada waktu yang sama tiap harinya) (PERKI, 2018).

3. *Acute Coronary Syndrome* (ACS)/Sindrom Koroner Akut (SKA)

Acute Coronary Syndrome (ACS) atau sindrom koroner akut merupakan kumpulan gejala yang berhubungan dengan derajat penyempitan berat dengan trombotik hingga obstruksi arteri koroner. Nyeri dada adalah gejala yang paling umum di samping mual, muntah, dan diaforesis (PERKI, 2018).

- a. Angina Pectoris Tidak Stabil (APTS)

Ditandai dengan nyeri dada mendadak dan lebih berat. Serangan lebih lama (>20 menit) dan sering. Merupakan angina yang baru timbul (<1 bulan). Angina yang timbul dalam satu bulan setelah serangan infark juga termasuk golongan angina pektoris tidak stabil (PERKI, 2018).

b. Non STEMI Akut (*Acute Non ST Elevated Myocardial Infarction/NSTEMI*)/nonQ MI

Obstruksi arteri koroner sudah terjadi secara total oleh trombosis akut dan proses vasokonstriksi. Proses trombosis akut diawali dengan rupturnya plak yang tidak stabil. NSTEMI menyebabkan enzim jantung mengalami peningkatan (PERKI, 2018).

c. STEMI Akut (*Acute Non ST Elevated Myocardial Infarction*)/gelombang Q MI

Infark miokard akut dengan ST elevasi merupakan indikator kejadian oklusi total pembuluh darah arteri koroner. Keadaan ini memerlukan tindakan revaskularisasi untuk mengembalikan aliran darah dan reperfusi miokard secepatnya; secara medikamentosa menggunakan agen fibrinolitik atau secara mekanis melalui intervensi koroner perkutan primer (PERKI, 2018).

2.2.5 Manifestasi Klinis

Manifestasi PJK bervariasi tergantung dari derajat penyempitan aliran arteri koroner. Bila suplai oksigen dan nutrisi masih mencukupi, maka manifestasi klinis tidak timbul. Manifestasi klinis yang berarti biasanya muncul apabila penyempitan

sudah melebihi 50%. Manifestasi klinis juga dipengaruhi tingkat kebutuhan oksigen dan nutrisi miokardium (Hanson, 2013).

Manifestasi klinik PJK yang klasik adalah angina pektoris, yaitu suatu sindroma klinis dimana didapatkan nyeri dada yang timbul saat melakukan aktivitas karena adanya iskemia miokard. Hal ini menunjukkan bahwa telah terjadi >70% penyempitan arteri koronaria. Angina pektoris dapat muncul sebagai angina pektoris stabil (*APS/stable angina/angina tipikal*) dan angina pektoris tidak stabil (*APTS/unstable angina/atipikal/ekuivalen*). Angina pektoris stabil biasa berkembang menjadi lebih berat dan menimbulkan Sindroma Koroner Akut (SKA) atau dikenal sebagai serangan jantung mendadak (*heart attack*) yang bisa menyebabkan kematian (PERKI, 2018). Perlu dicermati apakah nyeri dada berasal dari jantung atau dari luar jantung. Riwayat penyakit juga perlu ditanyakan apakah pasien memiliki riwayat infark miokard atau tidak dan perlu diperhatikan juga faktor risiko yang dapat menyebabkan infark seperti riwayat hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, merokok, stres dan riwayat sakit jantung pada keluarga. Angina tidak selalu muncul dengan rasa nyeri namun juga terasa seperti cengkraman, terbakar (panas), sesak, lokasi nyeri berada pada sternum yang menjalar ke sebelah kiri dada, lengan kiri, leher, hingga rahang atau ulu hati. Nyeri dada dapat disertai ansietas, takikardi/bradikardi, sesak nafas, mual, pusing dan pingsan (Kabo, 2014).

2.2.6 Kriteria Diagnosis Penyakit Jantung Koroner

2.2.6.1 Anamnesis

Pada anamnesis didapatkan beberapa kriteria yang membedakan dengan gejala satu sama lain, antara lain:

a) Angina Pektoris Stabil (APS/*stable angina*/tipikal)

Keluhan berupa rasa tertekan/berat daerah retrosternal, menjalar ke lengan kiri, leher, rahang, area interskapular, bahu, atau epigastrium. Keluhan ini dapat berlangsung intermiten (beberapa menit) atau persisten (>20 menit). Keluhan angina biasa disertai diaforesis (keringat dingin), mual dan muntah, nyeri abdominal, dan sinkop (PERKI, 2018).

b) Angina Pektoris Tidak Stabil (ATPS/*unstable angina*/atipikal/ekuivalen)

Keluhan yang sering dijumpai antara lain nyeri daerah penjaran angina stabil, gangguan pencernaan (indigesti), sesak napas yang tidak jelas sebabnya, atau rasa lemah mendadak yang sulit dijelaskan. Keluhan atipikal ini lebih sering dijumpai pada pasien usia muda (25-40 tahun) atau usia lanjut (>75 tahun), wanita, penderita DM, gagal ginjal kronik, atau demensia. Walaupun keluhan angina atipikal muncul pada saat istirahat, keluhan yang berhubungan dengan aktivitas terutama pada pasien dengan riwayat PJK juga patut dicurigai sebagai angina atipikal. Hilangnya keluhan angina setelah terapi nitrat sublingual tidak prediktif terhadap diagnosis sindrom koroner akut (SKA) (PERKI, 2018).

c) Infark Miokard Akut (IMA) dengan elevasi ST (STEMI)

Keluhan utama IMA adalah sakit dada seperti tertekan, diremas-remas, rasa berat atau panas. Nyeri terutama dirasakan di daerah sternum, tetapi bisa menjalar ke dada kiri atau kanan, ke rahang, ke bahu kiri dan kanan

dan pada satu atau kedua lengan. Walaupun sifatnya ringan sekali, tapi rasa sakit itu biasanya berlangsung lebih dari setengah jam dan jarang ada hubungannya dengan aktivitas serta tidak hilang dengan istirahat atau pemberian nitrat. Pada beberapa penderita, sakit tertutupi oleh gejala lain, misalnya sesak nafas atau sinkop (PERKI, 2018).

d) Infark Miokard Akut (IMA) tanpa elevasi ST (NSTEMI)

Nyeri dada dengan lokasi khas substernal atau kadangkala di epigastrium dengan ciri seperti diperas, perasaan seperti diikat, perasaan terbakar. Nyeri tumpul, rasa penuh, berat atau tertekan, menjadi presentasi gejala yang sering ditemukan. Analisis berdasarkan gambaran klinis menunjukkan bahwa mereka yang memiliki gejala dengan onset baru angina berat memiliki prognosis lebih baik dibandingkan dengan yang memiliki nyeri pada waktu istirahat. Walaupun gejala khas rasa tidak enak di dada (iskemia pada NSTEMI) telah diketahui dengan baik, gejala tidak khas seperti dispneu, mual, diaphoresis, sinkop atau nyeri di lengan, epigastrium, bahu atas atau leher juga terjadi dalam kelompok yang lebih besar pada pasien-pasien berusia lebih dari 65 tahun (PERKI, 2018).

2.2.6.2 Pemeriksaan fisik

Pada fase awal serangan jantung, pasien terlihat stres dan dapat berkeringat dingin. Keadaan umum penderita membaik bila rasa sakit sudah dikendalikan dan sering sekali dalam beberapa jam penderita terlihat baik. Volume dan laju denyut nadi bisa normal, tetapi pada kasus yang berat, nadi kecil dan cepat, aritmia dan

bradikardia juga sering dijumpai. Tekanan darah biasanya menurun selama beberapa jam atau hari dan pelan-pelan kembali ke keadaan normal dalam dua atau tiga minggu, tetapi juga dapat menurun sampai terjadi hipotensi berat atau renjatan kardiogenik. Kadang-kadang bisa juga terjadi hipertensi transien karena sakit dada yang hebat (Crawford, 2009).

Pada fase awal infark miokard, tekanan vena jugularis biasanya normal atau sedikit meningkat dan dapat juga sangat meningkat pada infark ventrikel kanan. Pulsasi apeks sulit diraba dan bunyi jantung pertama dan kedua lemah. Bunyi jantung keempat (S4) dapat terdengar pada kebanyakan kasus, sedangkan bunyi jantung ketiga (S3) dapat ditemui bila terjadi gagal jantung. Sering terdengar bising pansistolik di apeks yang disebabkan oleh regurgitasi melalui katup mitral akibat disfungsi *m. papilaris*, atau sekunder karena dilatasi ventrikel kiri. Bising sistolik yang kasar yang disebabkan oleh ruptur septum interventrikuler terdengar di linea sternalis kiri dan bila di apeks disebabkan oleh ruptur musculus papilaris (Crawford, 2009).

2.2.6.3 Pemeriksaan Penunjang

- a) Elektrokardiogram
- b) Cardiac Biomarker
- c) Creatinin Kinase (CK)
- d) Troponin I dan T
- e) Ekokardiogram dan Angiografi koroner

Pada kebanyakan kasus, diagnosis didasarkan atas karakter, lokasi dan lamanya sakit dada. Sakit dada yang lebih dari 20 menit dan tidak ada hubungan dengan aktifitas atau latihan, serta tidak hilang dengan nitrat biasanya dipakai untuk membedakannya dengan angina pectoris (NHLBI, 2019).

2.2 Aterosklerosis

2.2.1 Struktur umum pembuluh darah

Pembuluh darah biasanya terdiri atas lapisan-lapisan sebagai berikut:

1. Tunika intima (tunica interna): terdiri atas selapis sel endotel yang membatasi permukaan dalam. Di bawahnya adalah lapisan subendotel yang terdiri dari jaringan ikat jarang halus yang kadang-kadang mengandung sel otot polos yang berperan untuk kontraksi pembuluh darah.
2. Tunika media: terdiri dari sel-sel otot polos yang tersusun melingkar (sirkuler). Pada arteri, tunika media dipisahkan dari tunika intima oleh suatu membrane elastik interna. Membran ini terdiri atas elastin, biasanya berlubang-lubang sehingga zat-zat dapat berdifusi melalui lubang-lubang yang terdapat dalam membran dan memberi nutrisi pada sel-sel yang terletak jauh di dalam dinding pembuluh. Pada pembuluh yang lebih besar, sering ditemukan membrana elastika eksterna yang lebih tipis yang memisahkan tunika media dari tunika adventitia yang terletak di luar.
3. Tunika adventitia: terdiri atas jaringan ikat dengan serabut-serabut elastin. Pada pembuluh yang lebih besar, vasa vasorum bercabang-cabang luas dalam adventitia.

4. Vasa vasorum: berperan dalam memberikan metabolit-metabolit untuk adventitia dan tunika media pembuluh-pembuluh besar, karena lapisan-lapisannya terlalu tebal untuk diberi makanan oleh difusi dari aliran darah.

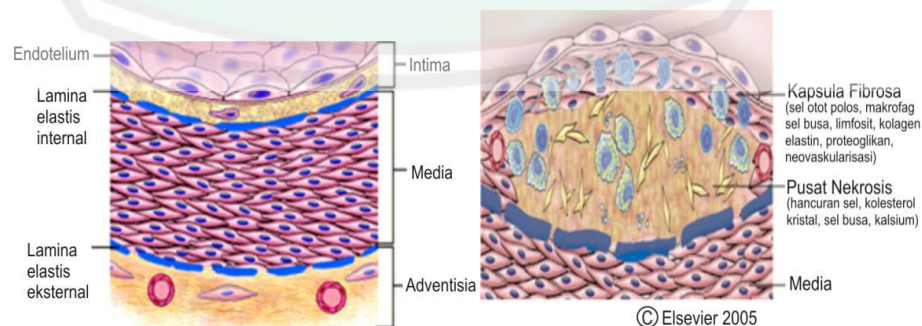
2.2.2 Patofisiologi aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan hasil dari keadaan hiperlipidemia dan oksidasi lipid dan hampir selalu menjadi sebab kematian pada negara-negara berkembang. Aterosklerosis terjadi pada tunika intima, dimana semua sistem vaskular dari aorta ke arteri koroner dapat terlibat dan dicirikan dengan adanya plak pada tunika intima (Cheraghi dan Asadi-Samani, 2017).

Aterosklerosis berasal dari bahasa Yunani, yang berarti penebalan pada tunika intima arteri dan akumulasi lemak. Lemak ini terkonsentrasi pada inti plak dan terselubungi oleh kapsula fibrosa (*fibrous cap*). Aterosklerosis terdiri dari dua kata, *atherosis* yang berarti akumulasi lemak yang terdiri dari makrofag-makrofag, dan *sclerosis* yang berarti lapisan fibrosis yang mengandung sel otot polos (SMC), leukosit, dan jaringan ikat (Rafieian dan Kopaei *et al.*, 2014).

Ross (1999) mendefinisikan aterosklerosis sebagai pengerasan dan penyempitan arteri secara progresif akibat timbunan lemak dan disertai peradangan. Adanya inti nekrosis yang berisi sel-sel busa, kristal kolesterol, kalsium menyebabkan pengerasan arteri ini. Inti nekrosis diselubungi oleh kapsula fibrosa yang berisi sel-sel otot polos, makrofag, sel busa, kolagen, elastin, proteoglikan, dan neovaskularisasi.

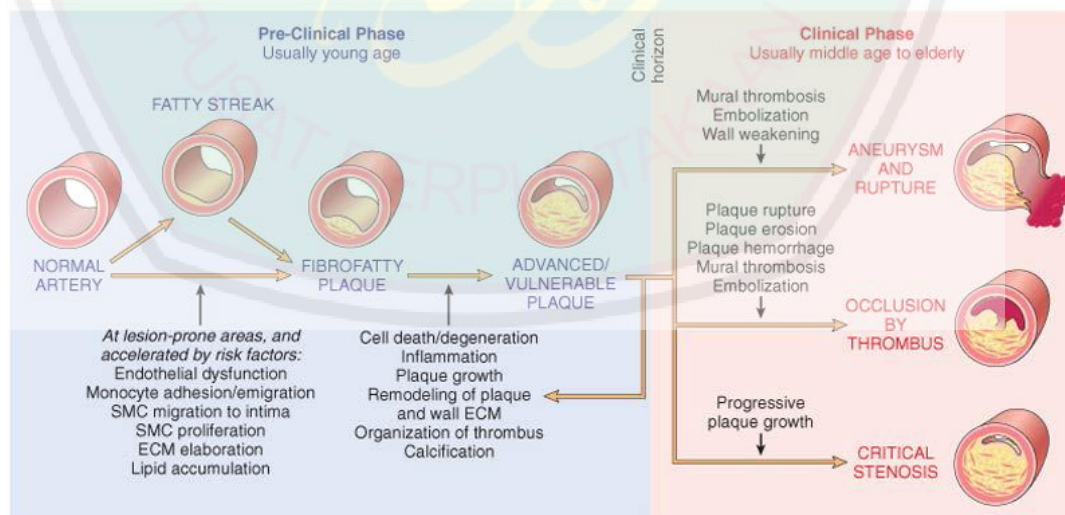
Pengertian mengenai aterosklerosis mulai berkembang setelah adanya hipotesis *response to injury* dan hipotesis kelainan lipid. Aterosklerosis adalah perubahan dinding arteri yang ditandai dengan adanya akumulasi lipid ekstrasel, rekrutmen dan akumulasi leukosit, pembentukan sel busa, migrasi dan proliferasi sel otot polos, deposit matriks ekstraselular akibat pemicuan multifaktor berbagai patogenesis yang bersifat kronik progresif, fokal atau difus, bermanifestasi akut maupun kronis, serta menimbulkan penebalan dan kekakuan arteri (Sargowo, 2015). Daerah yang menjadi predileksi lesi aterosklerosis adalah di daerah dengan rangsangan mekanis (*shear stress*) rendah, yaitu di dekat percabangan dan kurvatura dalam jantung. Selain itu, lesi juga sering ditemukan di aorta abdominal, arteri koroner, arteri iliofemoral, dan bifurkasio karotis (Bentzon *et al.*, 2014). Penampakan arteri yang normal terlihat pada gambar 2.1A, dibandingkan dengan arteri yang mengalami aterosklerosis pada gambar 2.1B. Beberapa proses berhasil diidentifikasi sebagai komponen penting yang berkontribusi pada proses inflamasi aterosklerosis, yaitu (1) disfungsi endotel, (2) akumulasi lipid di dalam intima, (3) migrasi monosit dan sel-sel otot polos ke dalam dinding endotel, (4) pembentukan sel busa, (5) deposisi dari matriks ekstraseluler (Libby, 2012).



Gambar 2.5A. Diagram melintang arteri normal yang terdiri dari tunika intima, tunika media, dan tunika adventisia. **Gambar 2.1B.** arteri yang mengalami aterosklerosis yang ditunjukkan dengan penebalan tunika intima berisikan pusat nekrosis dan kapsula fibrosa

(sumber: Kumar *et al.*, 2007)

Aterogenesis merupakan segmentasi perkembangan plak aterosklerosis, mulai dari arteri normal, yang kemudian berkembang menjadi garit lemak (*fatty streak*), ateroma atau plak fibrosa (*fibrous plaque*), dan komplikasi lesi. Bercak ateroma bersifat progresif, terus menerus berubah menjadi lebih besar dan dapat menimbulkan komplikasi bercak yang kemudian menimbulkan manifestasi klinik pada usia pertengahan dan usia lanjut (Insull, 2009). Literatur juga membagi fase aterosklerosis menjadi fase praklinik dan fase klinik. Fase praklinik yaitu mulai dari terbentuknya *fatty streak* pada dekade pertama sampai terbentuk bercak ateroma pada dekade ketiga. Sedangkan fase klinik, yaitu ketika lesi ateroklerosis ini menimbulkan manifestasi klinik (Kumar *et al*, 2007).



Gambar 6.2. Fase praklinik dan klinik pada aterosklerosis

(Sumber: Kumar *et al*, 2007)

Proses awal dari aterogenesis ialah *trapping* lipoprotein pada lokasi lesi, pengaktifan endotel, serta perekrutan sel T dan monosit (Hansson, 2009). Partikel lipoprotein terdiri atas protein, fosfolipid, dan juga lipid seperti kolesterol dan trigliserida. Satu komponen penting lipoprotein yang bersifat aterogenik ialah LDL-C (*cholesterol-rich low density lipoprotein*) (Rafieian-Kopaei *et al.*, 2014). Pada kondisi normal, terdapat keseimbangan antara konsentrasi LDL plasma dan LDL intraselular dinding arteri. Apabila plasma lipid meningkat, partikel-partikel tersebut terjebak dalam tunika intima (karena proteoglikan ekstraselular yang meningkat menyebabkan afinitas terhadap LDL juga meningkat) (Tavafi, 2013). Terdapat korelasi antara konsentrasi LDL plasma dengan jumlah lipoprotein yang terjebak dalam tunika intima, sehingga profil darah dapat dijadikan indikator terjadinya aterogenesis (Rafieian-Kopaei *et al.*, 2014).

LDL mempunyai kemampuan endositosis dan adhesi dengan komponen matriks ekstraselular (proteoglikan) sehingga mampu melewati *junction* padat dari dinding endotel. Karena kemampuannya ini, ketika level LDL semakin meningkat, LDL akan mengalami retensi dan terakumulasi di tunika intima (Rafieian-Kopaei *et al.*, 2014). Lesi awal biasanya disebabkan karena meningkatnya lipoprotein secara fokal pada tunika intima arteri (Tavafi, 2013). Pada lokasi lesi, keseimbangan komponen dari matriks terganggu. Diantara tiga komponen utama proteoglikan, molekul heparin sulfat yang lebih tinggi daripada keratin sulfat dan kondroitin sulfat dapat mengakibatkan adhesi lipoprotein. Kondisi ini akan memperlambat proses pengeluaran lipoprotein yang akhirnya menyebabkan lipoprotein semakin terakumulasi (Nayer dan Ortega, 2014).

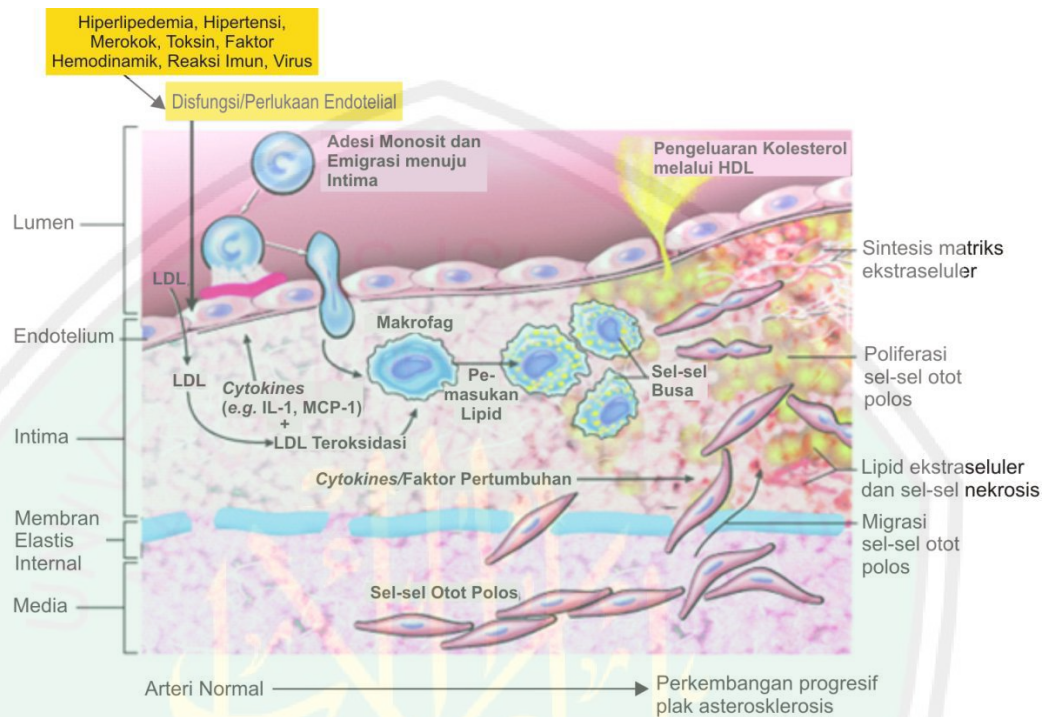
LDL yang terakumulasi selanjutnya akan teroksidasi menjadi LDL-teroksidasi (Ox-LDL). Proses modifikasi atau LDL teroksidasi ini berkaitan dengan peristiwa yang berperan dalam perkembangan aterosklerosis. LDL dapat teroksidasi dengan bantuan enzim yang berada dalam lesi aterosklerosis seperti lipoksigenase dan mieloperoksidase. Lipoksigenase merupakan enzim intraselular yang menginduksi peroksidase asam lemak tak jenuh dan menyebabkan produk lipid yang aktif teroksidasi secara biologi. Mieloperoksidase diproduksi makrofag dan dapat meningkatkan peroksidase lipid (Sargowo, 2015).

LDL yang teroksidasi juga dikenal dengan nama *minimal modified LDL*. Proses ini terjadi karena adanya apolipoprotein B-100 (apoB-100) yang merupakan komponen utama kolesterol LDL (Djohari, 2009). ApoB-100 merupakan protein yang terdapat pada partikel-partikel lipoprotein yang bersifat aterogenik dan >90% apoB terdapat pada LDL. Ox-LDL ini lalu menstimulasi sel endotel dan sel-sel otot polos untuk memproduksi molekul proinflamasi, seperti molekul adhesi endotel (contoh: E-selektin, P-selektin, *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) dan *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1)), molekul adhesi leukosit (contoh: L-selektin, integrin, *platelet endothelial cell adhesion molecule* (PECAM-1)), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) dan faktor pertumbuhan (contoh: *macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF) dan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF)) (Lusis, 2000). Keadaan ini mengakibatkan permeabilitas pembuluh darah berubah dan makro molekul cenderung lebih mudah menempel pada dinding pembuluh darah, sehingga mengakibatkan jejas pada endotel atau disfungsi endotel (Soehnlein, 2012).

Sel endotel mempunyai fungsi sebagai vasodilator, antitrombotik, dan antiinflamasi. Sel endotel mensintesis paling sedikit tiga faktor vasodilator yang berbeda, antara lain nitrit oksida (NO), prostasiklin (PGI₂), dan EDHF (*endothelium-derived hyperpolarizing factor*) (Rafieian-Kopaei *et al.*, 2014). NO merupakan oksidan yang poten dan diproduksi oleh sel endotel dan makrofag, bisa berfungsi sebagai pelindung maupun pencetus aterogenesis, tergantung dari tempat produksinya. NO yang diproduksi sel endotel (eNOS) mempunyai efek vasodilator yang bersifat protektif terhadap aterosklerosis. Sedangkan yang dihasilkan oleh makrofag (iNOS) berfungsi sebagai antimikroba dan bersifat oksidatif. Ketika terdapat faktor risiko yang menyebabkan produksi iNOS lebih tinggi, maka memudahkan terbentuknya lesi aterosklerosis (Sargowo, 2015).

Mediator inflamasi dari disfungsi endotel, TNF- α memberikan efek pada endotel melalui reseptornya yakni TNFR. Ikatan TNFR dengan TNF- α mengakibatkan penurunan ekspresi protein dari eNOS dengan cara menekan aktivitas promotornya dan destabilisasi dari mRNA. TNFR menekan aktivitas eNOS dengan mencegah degradasi dari inhibitor endogennya, ADMA (*asymmetric dimethylarginine*). TNFR juga memberikan sinyal untuk menginduksi transkripsi dari faktor NF- κ B untuk meningkatkan ekspresi dari molekul adhesi (ICAM-1; VCAM-1), TNF- α dan Nox1 (NADPH-oksidade-1). Induksi NF- κ B diperantarai oleh ox-LDL, ROS dan ikatan dari berbagai macam ikatan autoantibodi (AECA: *anti-endothelial cell antibodies*; APLA: *antiphospholipid antibodies*; anti-oxLDL: *anti-oxidized LDL antibodies*). Pemisahan eNOS dimediasi oleh ROS kemudian diubah

menjadi NO yang tereduksi. Mekanisme inilah yang menjelaskan awal terjadinya disfungsi endotel (Soehnlein, 2012).

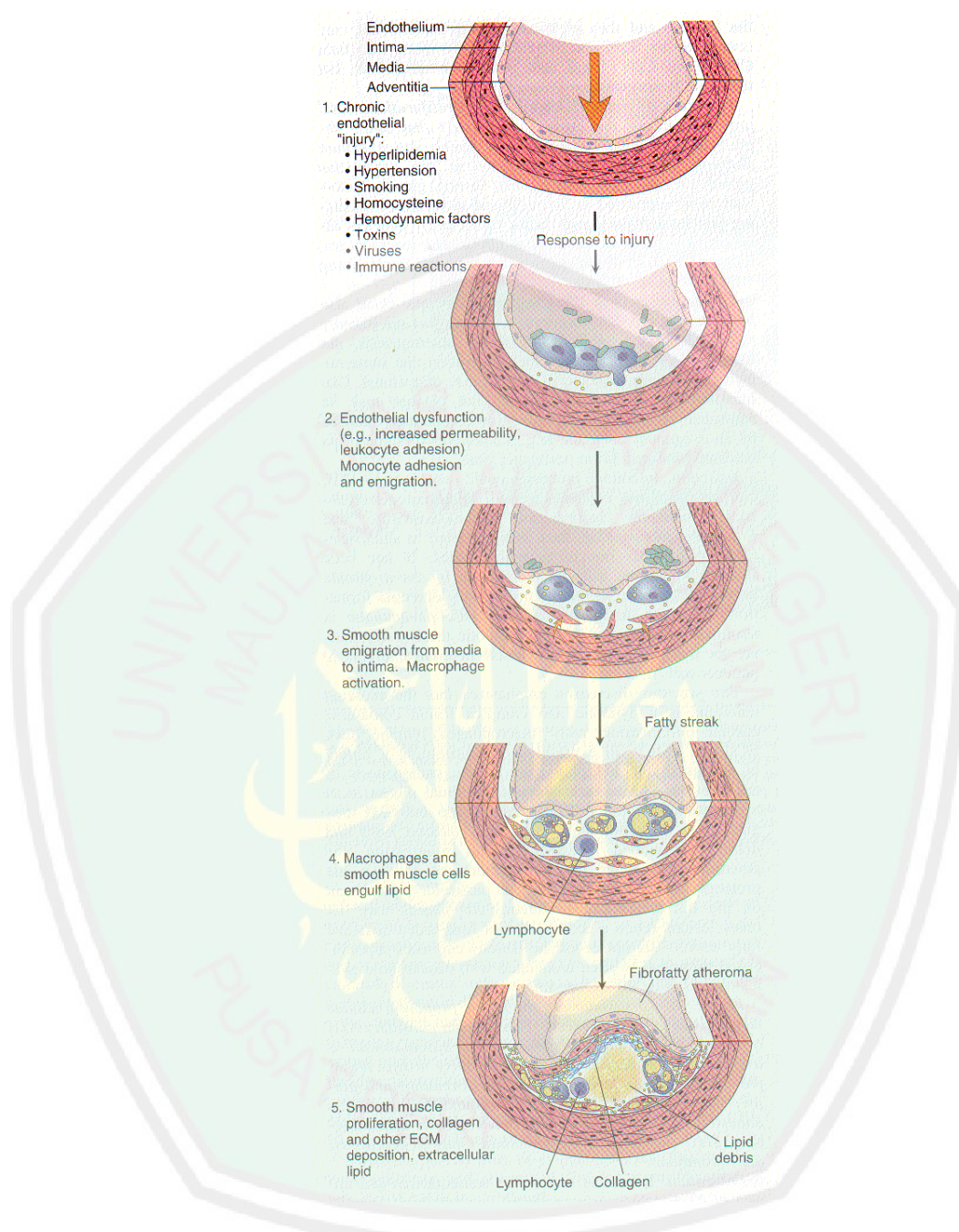


Gambar 2.7. Perkembangan progresif plak aterosklerosis

(Sumber: Ross, 1999)

Ox-LDL kemudian mengaktifkan sel T dan mensekresi sitokin untuk mengaktifkan makrofag, endotel, dan sel otot polos (Rafieian-Kopaei *et al.*, 2014). Molekul-molekul adhesi yang sebelumnya disekresikan oleh sel endotel dan sel otot polos mengikat jenis-jenis leukosit monosit, dan limfosit T yang ditemukan pada awal ateroma. Mereka berinteraksi dengan reseptor pada monosit dan menstimulasi migrasi dan diferensiasi menjadi makrofag dan sel dendritik (Bentzon *et al.*, 2014). Makrofag mengekspresikan *scavenger receptor A* (SRA), SRB1, dan CD-36 untuk kemudian akan memfagosit Ox-LDL lalu membentuk sel busa (*foam cells*). Beberapa

makrofag yang sudah memfagosit lipid meninggalkan dinding arteri dan membuang lipid dari arteri. Namun apabila jumlah lipid yang masuk ke arteri melebihi lipid yang dikeluarkan (lipid yang sudah difagositosis), dapat menyebabkan akumulasi lipid dan semakin tendensi untuk membentuk ateroma (Rafieian-Kopaei *et al.*, 2014). Makrofag selain memiliki fungsi fagositosis dan mengeluarkan molekul proinflamasi, juga berperan dalam resolusi respon inflamasi dalam proses *remodeling* jaringan. Namun apabila makrofag sudah masuk ke dalam lesi, kemampuan migrasi dan resolusi inflamasi cenderung menurun, sehingga akhirnya membentuk plak yang lebih kompleks. Adanya akumulasi kolesterol pada dinding endotel merupakan tanda dari aterosklerosis. Apabila terdapat akumulasi lipid ekstraselular maka stadium *fatty streak* telah dilampaui (Sargowo, 2015; Bobryshev *et al.*, 2016).



Gambar 2.8. Perubahan-perubahan dinding arteri (1) normal, (2) cedera endotel dengan adhesi monosit dan trombosit, (3) migrasi monosit dari lumen pembuluh darah dan otot polos dari tunika media ke tunika intima, (4) proliferasi sel otot polos dalam tunika intima (5) terbentuknya bercak ateroma

(Sumber: Kumar *et al*, 2007)

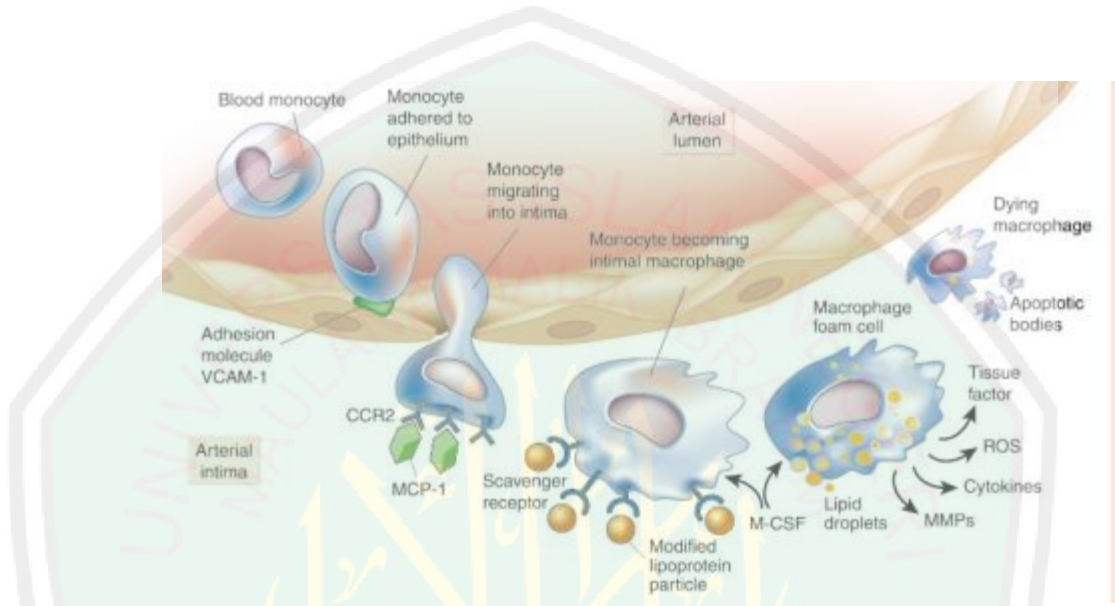
Makrofag yang ada dalam lesi mengeluarkan sitokin proinflamasi tinggi seperti interleukin 1β , IL-6, dan TNF- α , ROS (*reactive oxygen species*) seperti myeloperoksidase yang semakin meningkatkan retensi dan modifikasi LDL, serta enzim-enzim lainnya yang berperan dalam proses aterosklerosis seperti plasminogen, katepsin, dan matriks metalloproteinase (MMP) (Bentzon *et al.*, 2014). Makrofag dengan IL-1 dan TNF dapat meningkatkan adhesi leukosit. Molekul adhesi MCP-1 dapat merekrut lebih banyak leukosit ke dalam bercak ateroma yang semakin menambah radang. Makrofag juga menghasilkan ROS yang lalu menyebabkan LDL teroksidasi dan melepas faktor pertumbuhan *endogen platelet derived growth factor-AA* (PDGF-AA) yang menyokong proliferasi sel-sel otot polos. PDGF-AA menyebabkan stimulasi autokrin dari pertumbuhan sel dan dengan peningkatan jumlah reseptor PDGF sel menjadi lebih responsif terhadap stimulasi PDGF yang dilepaskan makrofag dan sel endotel sekitarnya. Ox-LDL juga bersifat imunogenik dengan menghasilkan autoantibodi dan membentuk kompleks imun yang memfasilitasi penangkapan LDL oleh makrofag (Orehov *et al.*, 2014). Selain itu, limfosit (CD4+ dan CD8+) juga direkrut ke dalam bercak ateroma karena adanya kemoatraktan. Reaksi silang sel-sel T dan makrofag mengakibatkan aktivasi imun seluler dan humoral yang merupakan karakteristik suatu radang kronik (Kattoor *et al.*, 2017). Substansi-substansi tersebut menyebabkan kerusakan yang semakin parah pada endotel. Oksidasi LDL yang semakin banyak akhirnya juga menyebabkan perubahan metabolik (Rafieian-Kopaei *et al.*, 2014). Pada lesi aterosklerosis ditemukan LDL yang lebih elektronegatif dibandingkan dengan LDL natif

(Xiangdong *et al.*, 2011). Sehingga, penting untuk diperhatikan bahwa LDL yang berperan dalam aterogenesis bukan LDL natif melainkan LDL yang termodifikasi.

Sel otot polos yang bermigrasi dari tunika media ke tunika intima arteri akan berproliferasi dan menimbun komponen matriks ekstrasel, yang akan mengubah *fatty streak* menjadi suatu ateroma *fibrofatty* yang matang dan menyokong pertumbuhan lesi aterosklerotik menjadi progresif. Proliferasi sel otot polos ini juga turut membentuk sebuah kapsula fibrosa (*fibrous cap*) (Lintong, 2009; Rafieian-Kopaei *et al.*, 2014). Plak aterosklerosis mempunyai kapsula fibrosa yang tipis serta *lipid core* (inti lipid) yang lebar (Helft *et al.*, 2002). Fibrous cap tersusun atas jaringan kaya kolagen, sel otot polos, makrofag, dan sel limfosit T. Makrofag mensekresi matriks metalloproteinase (MMP) yang menyebabkan lisis matriks ekstraselular, sedangkan sel T memproduksi TNF- α yang mencegah sintesis kolagen dari sel-sel otot polos. Oleh karena komposisi ini, fibrous cap cenderung rentan untuk ruptur. Apabila terjadi, kolagen dan lipid akan terekspos ke aliran darah yang dapat menyebabkan akumulasi dan adhesi dari platelet, lalu membentuk trombus yang sewaktu-waktu dapat terjadi tromboemboli yang akhirnya menyumbat aliran darah ke jaringan, sehingga iskemia (Rafieian-Kopaei *et al.*, 2014). Makrofag dan sel T ditemukan di pinggir plak.

Inti lipid merupakan sebuah massa berwarna kuning pucat karena adanya pigmen karotenoid, dan tersusun atas lesi sel, sel busa, kolesterol ester, dan substansi massa lipid (Baradaran, 2012). Kolesterol ester yang terkandung dalam inti nekrosis dapat menstimulasi respon inflamasi dan diperantarai *signaling pathways* yang berbeda pula tergantung jenis kolesterol ester yang ada. Jalur NF- κ B diaktivasi oleh

7-ketocholesteryl-9-carboxynonanoate dan jalur MAP-Kinase oleh *cholesteryl linoleate*. Derivat kolesterol jenis lain yaitu *oxysterol* dapat menginduksi ekspresi MCP-1 dan *scavenger receptor* CD-36 pada makrofag (Bobryshev *et al.*, 2012).



Gambar 2.9. Sel mononuklear dalam aterogenesis.

Ketika sel endotel teraktivasi inflamasi, mereka meningkatkan ekspresi berbagai macam molekul adhesi leukosit. Saat terjadi rekrutmen monosit ke lesi ateroma, vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) akan diekspresikan oleh sel endotel. Ketika sudah menempel pada lapisan endotel yang teraktivasi, monosit akan diapedesis di antara sel endotel yang intak untuk penetrasi ke dalam tunika intima. Migrasi ini membutuhkan kemoatraktan seperti MCP-1 dengan reseptornya CCR2. Setelah migrasi, monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag. Makrofag akan mengekspresikan scavenger receptors yang mengikat partikel lipoprotein termodifikasi (Ox-LDL). Proses ini menyebabkan peningkatan sel busa dalam arteri. Dalam tunika intima arteri, makrofag mempunyai banyak peran terhadap aterosklerosis dan komplikasinya. Sel busa yang terbentuk akan mensekresi sitokin proinflamasi yang meningkatkan respon inflamasi dalam lesi, begitu juga dengan ROS yang juga meningkat. Fagosit mononuclear yang aktif mempunyai peran penting dalam komplikasi trombotik aterosklerosis dengan memproduksi matriks metalloproteinase (MMP) yang dapat mendegradasi

matriks ekstraselular pada kapsula fibrosa, yang menyebabkan kapsula fibrosa rentan rupture. Ketika plak rupture, terjadi kontak antara darah dengan produk dari makrofag, yang mana bersifat prokoagulan poten. Makrofag memenuhi inti sentral pada kebanyakan plak aterosklerosis, dan juga mengalami apoptosis di lokasi tersebut sehingga terbentuk inti nekrosis pada lesi.

(Sumber: Libby, 2012)

2.2 Hewan Coba Model Aterosklerosis

Penelitian-penelitian saat ini banyak menggunakan model hewan coba untuk mendapatkan representasi yang paling mirip dalam rangka menemukan terapi yang sesuai. Model hewan coba aterosklerosis telah banyak digunakan para peneliti untuk menjelaskan patogenesis aterosklerosis. Pada tahun 1908, seorang peneliti dari Rusia, Alexander Ignatowski mendemonstrasikan model aterosklerosis pada kelinci dengan memberi diet kolesterol yang mengandung susu dan kuning telur (Ignatowski, 1908). Sejak itu, model hewan coba semakin bervariasi termasuk tikus, mencit, marmut, hamster, burung, babi, primata non manusia, sehingga strategi diagnostik dan terapeutik untuk aterosklerosis semakin komprehensif (Xiangdong *et al*, 2012).

Kemudian Chalutow (Anitschkow dan Chalutow, 1913) juga meneliti bahwa dengan memberikan diet tertentu (kolesterol) mampu menginduksi aterosklerosis pada kelinci. Diantara jenis kelinci, kelinci *New Zealand White* (dengan berat badan 2-5 kg) adalah kelinci yang paling banyak digunakan sebagai model penelitian aterosklerosis. Rentang normal kolesterol plasma kelinci *New Zealand White* tergolong rendah (rata-rata 1,3 mmol/L), tetapi ketika kelinci diinduksi aterosklerosis dengan pakan diet tinggi kolesterol, kadar kolesterol plasma pada kelinci jenis ini dapat meningkat 2-8 kali dalam 20 hari pertama (Xiangdong *et al*, 2012). Menurut

Fan *et al.* (2015), kelinci adalah hewan coba yang lebih diunggulkan sebagai model aterosklerosis karena selain penanganannya yang mudah dan perawatan yang relatif murah, kelinci memiliki metabolisme lipoprotein yang paling mirip dengan manusia dan sensitif terhadap diet kolesterol sehingga cepat berkembang menjadi keadaan hiperkolesterolemia. Lesi aterosklerosis pada kelinci dicirikan dengan adanya peningkatan migrasi leukosit, penetrasi endotel, dan pembentukan makrofag sel busa pada tunika intima arteri, khususnya pada arkus aorta dan aorta torakalis. Lesi ini mirip dengan *fatty streak* yang terbentuk pada lesi awal aterosklerosis manusia (Xiangdong *et al.*, 2012).

Selain kelinci, banyak hewan coba yang digunakan sebagai model aterosklerosis, termasuk tikus. Namun, penelitian ini tidak menggunakan tikus sebagai hewan coba dikarenakan memiliki beberapa kekurangan, seperti ukuran tikus yang kecil dan beberapa karakteristik fisiologis tikus yang sangat berbeda dengan manusia. Sebagian besar kolesterol plasma tikus terdiri dari partikel HDL (*high density lipoprotein*), sedangkan pada manusia adalah LDL (*low density lipoprotein*). Perbedaan ini dikarenakan pada tikus tidak terdapat protein CETP (*cholesterol-ester transfer protein*). Selain itu, tikus tidak mencerna diet kolesterol yang diberikan secara signifikan, sehingga proses induksi aterosklerosis bisa menjadi sangat lama (Kapourchali, 2014).

2.4 Lampes (*Ocimum sanctum L.*)

2.4.1 Gambaran umum

Tumbuhan lampes (*Ocimum sanctum* L., *holy basil*, *hairy basil*, tulsi) merupakan salah satu tumbuhan genus *Ocimum* yang selain sebagai sayuran, juga banyak dimanfaatkan untuk keperluan medis. Lampes termasuk dalam tumbuhan yang disucikan dalam agama Hindu, dan pertama kali dikenal dalam kitab Ayurveda di Negara India, yaitu sebuah buku yang berisi tentang sistem obat-obatan tradisional India. Lampes bahkan disebut sebagai “Ratu Herbal” karena melegenda dan disucikan disana. Lampes dipercaya dapat menyeimbangkan berbagai proses yang terjadi dalam tubuh dan mengurangi stres (Pattanayak *et al.*, 2010). Tulsi (nama lain lampes) dalam bahasa Sansekerta berarti “tidak tertandingi” (Kulkarni dan Adavirao, 2018). Selain lampes, spesies lain dalam genus yang sama yang juga banyak digunakan sebagai obat herbal adalah *O. gratissimum* (Ram Tulsi), *O. canum* (Dulal Tulsi), *O. basclicum* (Ban Tulsi), *O. kilimandschricum*, *O. americanum*, *O. camphora* dan *O. micranthum* (Batheja dan Arora, 2012).

Menurut Verma (2016), klasifikasi lampes adalah sebagai berikut:

Kingdom: Plantae

Divisi: Magnoliophyta

Kelas: Magnoliopsida

Ordo: Lamiales

Famili: Lamiaceae

Genus: *Ocimum*

Spesies: *Ocimum sanctum* L.

Nama lain: *Ocimum tenuiflorum*

Lampes tumbuh di daerah beriklim tropis dan hangat, 1800m di atas permukaan laut. Oleh karena itu dalam beberapa tahun terakhir, selain di India, lampes juga telah banyak tersebar di banyak negara tropis, termasuk Indonesia. Lampes memiliki banyak nama di Indonesia. Di Jawa Barat (Sunda), lampes dikenal dengan nama Saraung. Nama lampes sendiri berasal dari Jawa Tengah. Di beberapa daerah lainnya, lampes juga dikenal dengan banyak nama, seperti kemangek (Madura), uku-uku (Bali), dan lufe-lufe (Ternate). Masyarakat Indonesia banyak juga yang mengenali lampes dengan nama kemangi hutan, oleh karena sering dijumpai tumbuh liar di tepi jalan. Selain itu, lampes juga sering disalahkenali sebagai selasih, oleh karena keduanya terlihat mirip dan berasal dari genus yang sama (Rahmat *et al*, 2016). Lampes dapat tumbuh di tepi jalan, tepi kebun atau ladang, sawah kering, hutan terbuka, dan padang rumput. Selama ini lampes diketahui hanya tumbuh sebagai tanaman liar di pinggir jalan atau pinggir kebun (Krishna *et al*, 2014). Perbedaan tempat tumbuh ini meliputi juga tipe tanah dan perubahan cuaca dapat memunculkan permasalahan terjadinya variasi bentuk lampes dan kandungan zat kimia didalamnya (Verma, 2016). Lingkungan tempat tumbuh tanaman akan mempengaruhi kualitas dan kuantitas metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tanaman (Garluci, 2010). Tanaman ini dapat tumbuh secara liar atau dibudidayakan (Krishna *et al*, 2014).

Dikenali dengan ciri khas baunya yang kuat, lampes dipercaya dalam Ayurveda sebagai “ramuan kehidupan” dan dapat memperpanjang usia (Mamun-Or-Rashid *et al.*, 2013). Di Indonesia sendiri, lampes banyak dimanfaatkan sebagai sayuran pendamping makanan utama karena keberadaannya yang mudah dicari.

Selain untuk bahan makanan, ternyata lampes juga dapat digunakan untuk obat herbal. Masyarakat sering menggunakannya untuk menghilangkan bau mulut, meredakan demam, sakit kepala, sakit perut, inflamasi, penyakit jantung, berbagai kasus keracunan dan juga malaria (Rahmat *et al.*, 2016). Secara tradisional, lampes digunakan dalam berbagai bentuk, seperti contoh sebagai teh herbal, daun dikeringkan, atau dalam bentuk daun segar. Daun yang dikeringkan dapat digunakan untuk mengusir serangga (Kalyan *et al.*, 2012). Ini menunjukkan bahwa sebagian besar bagian dari lampes dapat dimanfaatkan.

Lampes mempunyai batang yang tegak, berbulu halus, bercabang banyak, beralur, dengan tinggi 30-60 cm (dewasa) (Krishna *et al.*, 2014). Batang lampes berwarna hijau dan setelah tua berwarna kecoklatan. Lampes beraroma khas dan kuat. Aroma khasnya berasal dari kandungan sitral yang tinggi pada daun dan bunganya (Kurniasih, 2014). Daun lampes berwarna hijau atau ungu. Letak daun berhadapan, berwarna hijau, berbentuk bulat telur dan ujungnya meruncing. Panjang daun bisa mencapai 5 cm. Pertulangan menyirip dan tepi daun bergerigi dan bergelombang. Bunga lampes semu, berwarna keunguan, tersusun majemuk berkarang atau tandan, terminal, panjangnya 2,5-14 cm. Kelopaknya berjumlah 5, berlekatan membentuk bibir, berwarna hijau, berambut, dan bergigi tak beraturan. Daun mahkota berwarna putih, berbibir dua. Tangkai kepala putik berwarna ungu, sedangkan tangkai kepala sari dan tepung sari berwarna putih. Kelopak ikut menyusun buah, buah tegak dan tertekan dengan ujungnya berbentuk kait melingkar. Tangkai dan kelopak buah letaknya tegak, melekat pada sumbu dari karangan bunga. Biji berwarna kuning lobak

sampai cokelat tua, kecil dan keras. Akar tunggang dan berwarna putih kotor (Batheja dan Arora, 2012; Kayastha, 2014).

2.4.2 Kandungan kimia

Kandungan kimia lampes terbilang kompleks. Kandungannya terdiri dari banyak nutrisi dan komponen biologis aktif lainnya. Banyaknya kandungan dari komponen-komponen ini tergantung pada variasi pertumbuhan tanaman, proses memanen, dan kondisi saat penyimpanan (Kumar *et al*, 2012). Masing-masing bagian tumbuhan lampes memiliki kandungan kimia yang juga berbeda dengan variasi konsentrasi kandungan. Daun lampes mengandung 0,7% minyak atsiri, fenol, flavonoid, neolignan, terpenoid, dan derivat asam lemak. Minyak atsiri selain mengandung eugenol sebagai komponen utama (71%) dan metil-eugenol (20%), juga mengandung *carvacrol* dan *sesquiterpine hydrocarbon caryophyllene* (Verma, 2016; Siva *et al*, 2016; Singh dan Chaudhuri, 2018). Biji lampes menjadi sumber utama kandungan minyak lemak seperti *oleic acid*, *stearic acid*, *hexourenic acid*, *palmitic acid*, *linodilinolin* dan *linolenic acid*. Vitamin A dan vitamin C juga ditemukan dalam tumbuhan ini. Vitamin ini dapat menstimulasi produksi antibodi sebanyak 20% untuk menyerang penyakit (Bano *et al*, 2017). Lebih lanjut kandungan kimia lampes tercantum dalam **tabel 2.2**.

Tabel 2.4. Kandungan kimia *Ocimum sanctum L*.

Bagian tanaman	Ekstrak	Kandungan kimia		
Daun/bagian	Ekstrak alkohol	<i>Aesculectin</i> ,	<i>Aesculin</i> ,	<i>Apgenin</i> ,

aerial		<i>Caffieic acid, Chlorgenic acid, Apigenin, Apigenin-o-glucuronide, Triacontanol ferulate, Vicenin-2, Circineol, Gallic acid, Galuteolin, Isorientin, Isovitexin, Isovitexin, Circineol, Luteolin, Molludistin, Orientin, Procatechuic acid, Stigmasterol, Urosolic acid, Vallinin, Viceni, Vitexin, Vllinin acid</i>
Semua bagian	Kandungan vitamin dan mineral	<i>Vitamin C, Vitamin A, Vitamin E, Calcium, Phosphours, Chromium, Copper, Carotene, Zink, Iron, Nickel</i>
Daun	Minyak atsiri	<i>Aromadendrene oxide, Benzaldehyde, Borneol, Bornyl acetate, Camphor, Caryophyllene oxide, cis-α-Terpineol, Veridifloro, Cubenol, Cardinene, D-Limonene, Eicosane, Eucalyptol, Eugenol, Methyl Eugenol, Farnesene, Farnesol, Furaldehyde, Germacrene, Heptanol, Humulene, Limonene, n-butylbenzoate, Ocimene, Oleic acid, Sabinene, Selinene, α-Camphene, α-</i>

		<i>Myrcene, α-Pinene, β-Pinene, α-Thujene, β-Guaiene, β-Gurjunene, Methyl Chavicol, Linalool, Cirsilineol, Circimaritin phytol, Isothymusin, Apigenin, Rosameric acid, Octane, Nonane, Benzene, Iedol, Cadinene, Borneol</i>
Biji	Minyak lemak	<i>Linoleic acid, Linolenic acid, Oleic acid, Palmitric acid, Stearic acid, Sitosterol, Dilinolenolins, Linodilinin, Hexoureic acid</i>
Semua bagian	Metabolit sekunder	<i>Alkanoids, Steroids, Tannins, Phenol compounds, Flavonoids, Resins, Fatty acids, Gums</i>

(Sumber: Mamun-Or-Rashid *et al.*, 2013)

2.4.4 Efek terapeutik lampes

Bagian-bagian dari lampes seperti daun, bunga, batang, akar, dan biji memiliki manfaat terapeutik dan telah banyak digunakan sebagai obat tradisional untuk ekspektoran, analgesik, antikanker, antiasma, antiemetik, antiinflamasi, antioksidan, diaforetik, antimikroba, antidiabetik, antifertilitas, hepatoprotektif, hipotensif, hipolipidemik, serta antistres. Lampes juga dimanfaatkan untuk terapi demam, bronkitis, arthritis, kejang, dan lain sebagainya (Singh *et al*, 2010; Siva *et al*,

2016). Terpenoid dan flavonoid pada lampes terbukti berperan penting dalam aktivitas antikanker. Flavonoid sendiri juga banyak digunakan untuk mengatasi kram pada perut dan meringankan kejang otot (Putra, 2012; Singh dan Chaudhuri, 2018). Asam urosolic pada daun lampes dapat mengembalikan elastisitas kulit dan menghilangkan kerutan pada wajah (Kumar *et al*, 2012). Eugenol dalam penelitian sebelumnya banyak dimanfaatkan sebagai *repellant*.

Tabel 2.5. Efek terapeutik *Ocimum sanctum L.*

Bagian lampes	Aktivitas
Daun	Antistress, hipolipidemik, antioksidan, antihelmintik, antimalarial (<i>Plasmodium vivax</i>), antifungal (<i>ringworm</i> dan penyakit kulit), antifertilitas, antikanker, antiviral.
Akar	Diaforetik pada demam malaria, larvasida, antifungal (<i>Aspergillus niger</i>)
Bunga	Agen antispasmodic (relaksan otot polos)
Batang	Kelainan sistem genitourinaria
Biji	Menurunkan level asam pada darah dan asam urin pada kelinci albino
Seluruh bagian	Mengontrol diabetes mellitus, antidot untuk gigitan anjing, kalajengking, dan serangga.

(Sumber: Siva *et al*, 2016)

Ekstrak aqueous, hidroalkoholik, dan metanol lampes menunjukkan aktivitas antioksidan secara *in vivo* dan *in vitro*. Sebagai antioksidan, manfaat ini dapat ditemukan di bagian daun, batang, biji, dan akar lampes. Daun lampes mengandung fenol seperti *eugenol*, *cirsilineol*, *isothymucin*, *apigenin* dan *rosmarinic acid*, dan flavonoid seperti *vicenin* dan *orientin*. Flavonoid dan fenol, terutama *eugenol* memiliki efek sebagai antioksidan. ROS dapat merusak membran lipid, protein, DNA, dan karbohidrat. Kerusakan ini dapat mengakibatkan berbagai penyakit seperti sirosis hepatis, aterosklerosis, kanker, diabetes, dan lain sebagainya. Antioksidan mempunyai efek protektif terhadap ROS yang terbentuk. Selain itu, senyawa ini juga dapat menurunkan peroksidasi lipid dengan cara meningkatkan kadar glutathione (GSH), *GSH-peroxidase* dan *reductase* serta *superoxide dismutase* (SOD) (Siva *et al.*, 2016). Kandungan antioksidan pada lampes bermanfaat untuk kesehatan dan dapat mencegah kemungkinan terjadi penyakit jantung dan penyakit-penyakit lain yang mekanisme patofisiologinya berdasar pada keadaan stres oksidatif (Singh *et al.*, 2010).

Selain sebagai antioksidan, lampes juga banyak dimanfaatkan sebagai agen antiinflamasi. Efek antiinflamasi lampes sebanding dengan ibuprofen, naproxen, dan aspirin (Batheja dan Arora, 2012). Penelitian oleh Saputri *et al.* (2016) menemukan bahwa kandungan minyak atsiri lampes mempunyai efek antiinflamasi saat mengukur pengurangan volume udem yang terbentuk pada tikus wistar yang diteliti. Selain itu, kandungan flavonoid, *eugenol*, asam ursolic, *rosmarinic acid*, isotimusin, isotimonin, *cirsimaritin*, *cirsineol* pada lampes juga terbukti memiliki aktivitas antiinflamasi dengan cara menghambat enzim siklooksigenase-1 (COX-1),

siklooksigenase-2 (COX-2) serta lipooksigenase sehingga dapat menghambat akumulasi leukosit di daerah inflamasi (Shah *et al.*, 2011; Singh dan Chaudhuri, 2018). Flavonoid dapat mengaktifkan IL-12 yang mampu meningkatkan proliferasi sel limfosit dan merangsang aktivasi sel Th1. Sel Th1 yang teraktivasi akan mengekspresikan sitokin IFN- γ yang dapat mengaktifkan makrofag. Makrofag yang teraktivasi kemudian akan memperkuat proses fagositosis dengan memproduksi *nitric oxide*. Flavonoid sebagai imunostimulan dapat memberikan rangsangan intraseluler seperti sel makrofag dan sel T agar bekerja lebih baik. Minyak atsiri lampes juga menghambat inflamasi yang diinduksi leukotriene dan asam arakidonat via inhibisi jalur siklooksigenase dan lipooksigenase pada metabolisme asam arakidonat (Singh dan Chaudhuri, 2018).

Sebagai agen hipolipidemik, lampes bekerja dengan cara menormalkan kadar lipid dan menginhibisi proses peroksidasi lipid (Bano *et al.*, 2017). Selain itu juga mensupresi sintesis lipid oleh organ hati dan karena kandungan fenilpropanoid pada minyak atsiri lampes. Minyak atsiri pada lampes memiliki efek hipolipidemik sebanding dengan obat simvastatin sehingga bermanfaat untuk terapi preventif dan kuratif aterosklerosis dan penyakit jantung lainnya (Singh dan Chaudhuri, 2018). Penelitian yang dilakukan oleh Pattanayak *et al.* (2010) menunjukkan efek penurunan kadar kolesterol, VLDL, dan *triacylglycerol* serta meningkatkan kadar HDL dan total sterol fekal saat pemberian daun lampes dan minyak biji lampes pada tikus dan kelinci. Kandungan beta karoten dan flavonoid pada lampes diketahui dapat menurunkan kadar kolesterol, trigliserida, LDL dan meningkatkan kadar HDL karena mampu menghambat HMG-CoA reduktase yang berfungsi sebagai katalis dalam

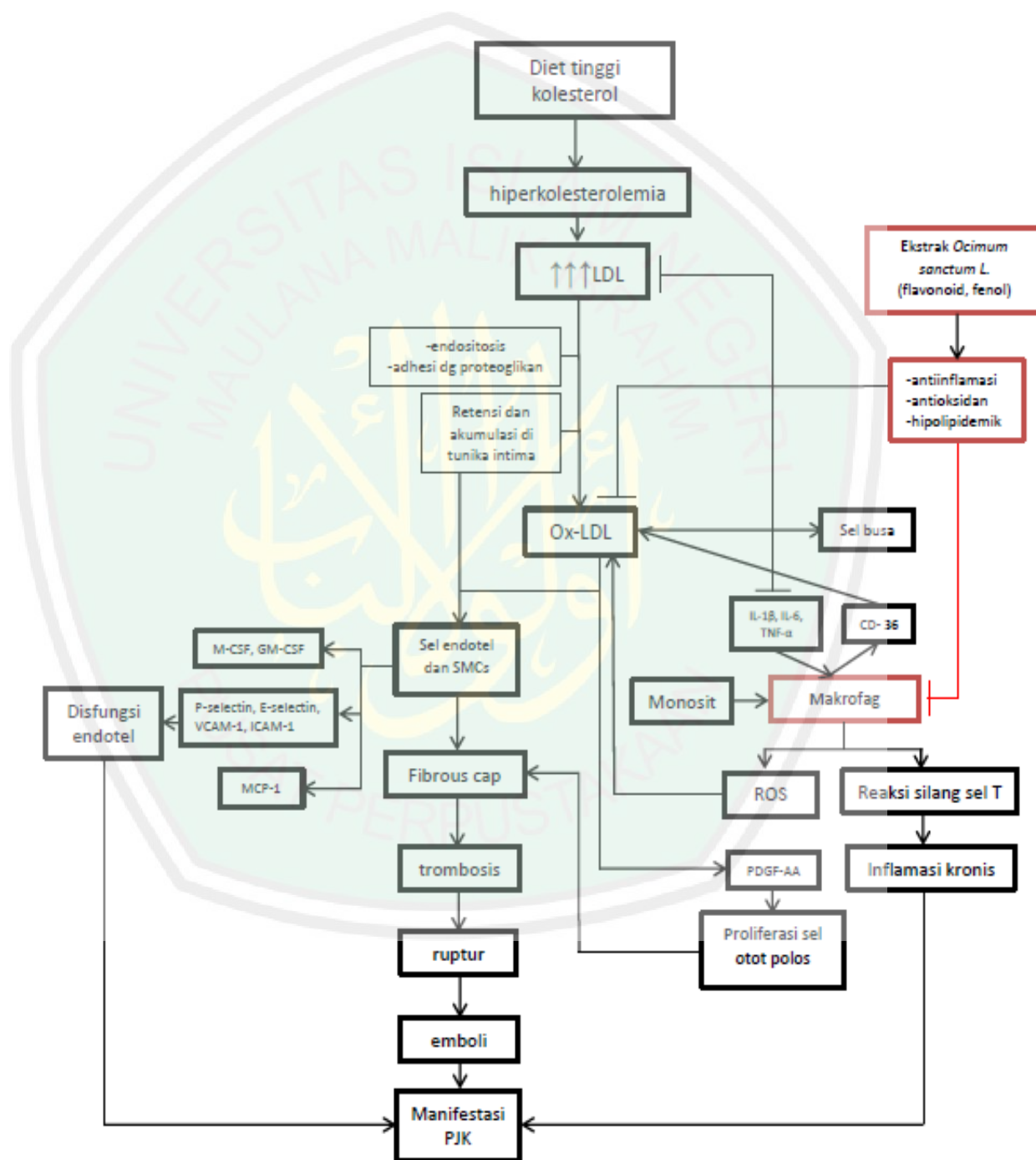
pembentukan kolesterol. Penghambatan HMG-CoA reduktase dapat memperlambat sintesis kolesterol, trigliserida, dan LDL. Selain itu, flavonoid juga berfungsi dalam peningkatan aktivitas *lechitin cholesterol acyl transferase* (LCAT). LCAT merupakan enzim yang mampu mengubah kolesterol bebas menjadi ester kolesterol yang lebih hidrofobik, sehingga ester kolesterol dapat mengikat partikel inti dari lipoprotein yang berfungsi dalam pembentukan HDL baru dan kadar HDL serum akan meningkat (Rachmawati *et al.*, 2019).



BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep



KETERANGAN:

: variabel yang tidak diteliti



: variabel yang diteliti



: berpengaruh



: menghambat

Diet tinggi kolesterol yang diberikan akan meningkatkan kadar LDL dalam sirkulasi, atau disebut keadaan hiperkolesterolemia. LDL mempunyai kemampuan endositosis dan adhesi dengan komponen matriks ekstraselular (proteoglikan) sehingga mampu melewati *junction* padat dari dinding endotel. Karena kemampuannya ini, ketika level LDL semakin meningkat, LDL akan mengalami retensi dan terakumulasi di tunika intima. LDL yang terakumulasi ini cenderung akan teroksidasi dan menjadi LDL teroksidasi atau yang disebut Ox-LDL. Ox-LDL akan memicu sel endotel dan sel otot polos (SMC) untuk mensekresi molekul-molekul proinflamasi, seperti molekul adhesi endotel (E-selektin, P-selektin, *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1) dan *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1)), molekul adhesi leukosit (L-selektin, integrin, *platelet endothelial cell adhesion molecule* (PECAM-1)), *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) dan faktor pertumbuhan (*macrophage colony-stimulating factor* (M-CSF) dan *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF)). Molekul-molekul ini berpengaruh pada permeabilitas endotel sehingga akhirnya akan menyebabkan disfungsi endotel. Selain itu, Ox-LDL akan menstimulasi migrasi monosit menjadi makrofag ke dalam

tunika intima. Makrofag ini akan mensekresi faktor proinflamasi seperti IL-1 β , IL-6, dan TNF- α untuk selanjutnya memicu respon inflamasi. Selain itu juga makrofag akan mengekspresikan *scavenger receptor* CD-36 dan memfagositosis Ox-LDL sehingga terbentuk sel busa. Makrofag menghasilkan ROS yang juga menyebabkan LDL teroksidasi dan lalu melepas faktor pertumbuhan *endogen platelet derived growth factor-AA* (PDGF-AA) yang menyokong proliferasi sel-sel otot polos yang berkontribusi akan terbentuknya kapsula fibrosa pada lesi aterosklerosis. Selain itu, reaksi silang sel-sel T dan makrofag akan mengaktifasi imun seluler dan humoral yang merupakan karakteristik suatu inflamasi kronis. Kapsula fibrosa bersifat rentan ruptur sehingga jika terjadi, akan menyebabkan tromboemboli yang akhirnya menimbulkan manifestasi penyakit jantung koroner. Ekstrak daun lampes (*Ocimum sanctum L.*) mempunyai kandungan flavonoid dan fenol yang dipercaya mempunyai efek antiinflamasi, antioksidan, serta hipolipidemik sehingga dapat membantu menurunkan kadar LDL sirkulasi, menghambat terbentuknya LDL teroksidasi serta diferensiasi monosit menjadi makrofag lesi.

3.2 Hipotesis Penelitian

- 3.2.1 H₀: Tidak ada pengaruh ekstrak daun lampes (*Ocimum sanctum L.*) terhadap jumlah makrofag pada aorta kelinci model aterosklerosis.
- 3.2.2 H₁: Ada pengaruh ekstrak daun lampes (*Ocimum sanctum L.*) terhadap penurunan jumlah makrofag pada aorta kelinci model aterosklerosis.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain penelitian sederhana (*post test only control group*). Dalam desain ini, terdapat dua kelompok yang dipilih secara acak. Satu kelompok bertindak sebagai kelompok kontrol dan kelompok lain sebagai kelompok eksperimen. Kelompok eksperimen merupakan kelompok yang diberi perlakuan, sedangkan kelompok kontrol adalah kelompok yang tidak diberi perlakuan. Setelah perlakuan selesai, dua kelompok dibandingkan efeknya. Perbandingan hasil antara kedua kelompok menunjukkan efek dari perlakuan yang telah diberikan. Penelitian ini dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok 1 dan 2 adalah kelompok kontrol, kelompok 3-5 adalah kelompok eksperimen dengan pemberian ekstrak etanolik daun lampes (EEDL).

4.2 Variabel Penelitian

4.2.1 Variabel independen dalam penelitian ini adalah pemberian dosis terapi EEDL.

4.2.2 Variabel dependen dalam penelitian ini adalah jumlah makrofag pada tunika intima aorta kelinci model aterosklerosis.

4.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan selama 4 bulan mulai dari bulan November 2019 hingga Februari 2020. Penelitian ini dilaksanakan di beberapa tempat, antara lain:

- Adaptasi dan perawatan hewan coba dilakukan di ruang *Animal House* Program Studi Pendidikan Dokter FKIK UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Pembuatan ekstrak etanol daun lampes (*Ocimum sanctum L.*) dilakukan di ruang fitokimia Program Studi Farmasi FKIK UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Pembuatan preparat aorta kelinci bertempat di Laboratorium Patologi Anatomi FK RSU dr. Soetomo, Surabaya.
- Pewarnaan H&E dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi FK Universitas Brawijaya

4.4 Sampel Penelitian

Sampel yang digunakan dalam penelitian ini diambil secara acak dari populasi terjangkau, yaitu kelinci yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi meliputi (1) Kelinci jenis *New Zealand White*, (2) Jenis kelamin jantan, (3) Umur 4-6 bulan, (4) Berat badan 1,5-3 kg, (5) Kelinci hidup hingga akhir penelitian. Sedangkan untuk kriteria eksklusi dalam penelitian ini yaitu kelinci sakit dan mati sebelum penelitian berakhir.

Besar sampel dalam setiap kelompok dihitung berdasarkan rumus *Federer* untuk uji eksperimental, yaitu:

$$(t-1)(n-1) \geq 15$$

dimana (t) adalah kelompok perlakuan, sedangkan (n) merupakan jumlah sampel setiap kelompok perlakuan.

$$(5-1)(n-1) \geq 15$$

$$4n-4 \geq 15$$

$$4n \geq 19$$

$$n \geq 4,75$$

Berdasarkan rumus diatas, banyak sampel setiap kelompok yaitu 5 ekor sehingga total jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 25 ekor kelinci.

4.5 Bahan Penelitian

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain sebagai berikut:

- Bahan ekstrak : Etanol 96%, simplisia daun lampes, air, kertas saring, *aluminium foil*
- Bahan pakan normal hewan : Kangkung, wortel, pelet merk *Natural Rabbit Feed*
- Bahan diet hiperlipid sebagai induksi aterosklerosis: (Fan *et al*, 2015)
 - ✓ Kolesterol 0,3-2% dari pakan kelinci. Kebutuhan pakan kelinci per hari adalah 120 mg, sehingga kolesterol yang terkandung di dalamnya adalah 0,36-2,4 gram. Setiap 10 gram otak sapi mengandung 2,1 gram kolesterol.
 - ✓ Pelet NOVA yang mengandung lemak 4-8%
- Bahan pembuatan preparat : *Neutral Buffer Formalin* (NBF) 10%, alcohol 70%, 80%, 90%, 95% dan alcohol absolut, xylol I dan xylol II, dan paraffin histoplast.

-Bahan pewarnaan preparat : Zat pewarna hematoksin dan eosin, xylol I dan II, alkohol 80%, alkohol 90%, alkohol 100%, HCL 0,6%, entelan.

4.6 Alat Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain:

- Alat ekstraksi: *Beaker glass*, batang pengaduk, corong, kaca arloji, sendok tanduk, cawan porselen, kertas saring, tabung erlenmeyer, *rotary vacuum evaporator*, *ultrasonic cleaner*, oven, dan neraca analitik.
- Alat perawatan hewan coba: 25 kandang, 25 botol minum, 25 tempat makan
- Alat terminasi dan diseksi: Papan bedah, pin, pot organ yang berisi formalin 10%, eppendorf (darah), gunting bedah, pinset, gelas arloji, cawan petri, *beaker glass*, dan kertas label.
- Alat pembuatan preparat: Talenan, pisau *scalpel*, saringan, *tissue casset*, mesin *processor* otomatis, mesin *vacuum*, mesin bloking, freezer (-20°C), mesin *microtome*, pisau *microtome*, *water bath* 46°C, kaca objek, kaca penutup, rak khusus untuk pewarnaan, dan oven 60°C.
- Alat pengamatan preparat: Mikroskop cahaya binokuler merk *Nikon Eclipse 200*.

4.7 Definisi Operasional

1. Kelinci *New Zealand White*

Kelinci jenis *New Zealand White* diperoleh dari Fakultas Peternakan Universitas Brawijaya. Kelinci ini mempunyai karakteristik bulu berwarna putih bersih, mata berwarna merah, dada penuh, badan medium, kaki depan agak pendek, kepala besar, telinga besar, tebal dan berwarna merah muda.

2. *Ocimum sanctum L.*

Daun lampes (*Ocimum sanctum L.*) diperoleh dari Toko Herbal Materia Medika, Batu berupa simplisia. Kemudian dilakukan ekstraksi menggunakan larutan etanol 96% dengan alat *ultrasonic cleaner* dan metode *Ultrasound-assisted Extraction* (UAE). Lalu dilanjutkan evaporasi dengan *rotary vacuum evaporator* dan dikeringkan menggunakan oven. Ekstraksi dilakukan di laboratorium fitokimia Farmasi UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.

3. Makrofag

Makrofag yang dianalisis dalam penelitian ini adalah dengan membandingkan jumlah makrofag pada tunika intima aorta kelinci sebelum dan setelah diberikan perlakuan EEDL. Preparat dilihat dengan metode *blind methods* dengan 10 lapang pandang pengamatan menggunakan mikroskop merk *Nikon Eclipse 200* dengan pembesaran 400X, kemudian dihitung jumlah makrofagnya.

4. Model aterosklerosis

Model aterosklerosis dibuat dengan cara memberikan hewan coba diet hiperlipid aterogenik berupa pakan dengan komposisi lemak 4-8% dan kolesterol 0,3-2% dari jumlah pakan harian. Berdasarkan penelitian Fan *et al.*

(2015), komposisi pakan ini dapat membentuk lesi awal aterosklerosis selama 45 hari.

5. Arkus aorta

Arkus aorta dimulai saat aorta ascenden muncul dari cavitas pericardialis dan berjalan ke atas, ke belakang, dan ke sisi kiri melewati mediastinum superior, berakhir di sisi kiri vertebra torakalis IV atau V. Cabang pertama arkus aorta adalah trunkus branchicephalica, kedua adalah arteri karotis komunis sinistra, dan ketiga adalah arteri subklavia sinistra.

6. Tunika intima

Tunika intima terdiri atas selapis sel endotel yang membatasi permukaan dalam pembuluh. Di bawahnya terdapat lapisan subendotel yang terdiri atas jaringan ikat longgar halus yang kadang mengandung sel otot polos yang berperan untuk kontraksi pembuluh darah. Endotel pada aorta berupa sel yang berbentuk poligonal selapis. Subendotelnya terdiri atas serabut elastis, kolagen, fibroblas, dan sel-sel otot polos. Serabut elastis membentuk membrana elastika interna, dan terlihat berlubang-lubang.

4.8 Prosedur Penelitian

4.8.1 Langkah-langkah Penelitian

4.8.1.1 Adaptasi Hewan Coba

Hewan coba ditempatkan di suhu ruangan 22-23°C dengan suhu siang/malam (siklus 12/12 jam) di dalam kandang *polyethylene* yang masing-masing berisi 1 ekor

kelinci. Pada tahap adaptasi, semua hewan coba diberikan akses bebas untuk makan dan minum selama 21 hari dan dilakukan pemantauan berat badan setiap 7 hari.

Pakan yang diberikan selama adaptasi hewan coba yaitu sebanyak 60 mg/kgBB dengan kandungan *dry matter* 91,16%, *ash* 10,03%, *digestible energy* 2600 kcal/kg, *crude protein* 19,09%, *crude fat* 3,03%, kalsium 12 g/kg, *phosphorus* 6g/kg, *dl-methionine* 6 g/kg, *l-lysine* 8,2 g/kg, vitamin A 10000 IU/kg, vitamin D 150 IU/kg, vitamin E ≥ 50 mg/kg, vitamin K 2 mg/kg. Setelah 21 hari, satu kelompok kelinci (kontrol negatif) tetap diberikan pakan normal sementara 4 kelompok lainnya diberikan diet hiperlipid. Di akhir penelitian sebelum terminasi, semua kelinci tidak diberi makan selama 1 malam (12 jam).

4.8.1.2 Pembuatan Hewan Coba Model Aterosklerosis

Hewan coba dibuat menjadi model aterosklerosis dengan cara diberi diet aterogenik selama 45 hari menggunakan pakan yang mengandung lemak 4-8% dan kolesterol sebesar 0,3-2% dari jumlah pakan harian berdasarkan jurnal Fan *et al* (2015).

4.8.1.3 Pembuatan Ekstrak Etanol Daun Lampes (*Ocimum sanctum*) (EEDL)

Bahan utama yang digunakan adalah simplisia daun lampes (*Ocimum sanctum* L.) kering yang diperoleh dari toko herbal Materia Medika, Batu. Selanjutnya, dilakukan pembuatan ekstrak dengan cara sampel ditimbang menggunakan neraca analitik, lalu dimasukkan ke dalam *beaker glass* dan dilarutkan menggunakan etanol 96%, dengan perbandingan antara simplisia dan etanol adalah 1:10. Simplisia yang telah dilarutkan kemudian diekstraksi dengan menggunakan alat *ultrasonic cleaner*

dan metode UAE (*Ultrasonic Assisted Extraction*) selama 2 menit sebanyak 3 kali dengan panjang gelombang 20-2000 Hz.

Hasil proses sonikasi adalah pengambilan lapisan atas (supernatan) yang merupakan campuran etanol dengan zat aktif. Kemudian supernatan disaring dengan menggunakan kertas saring untuk mendapatkan filtrat. Semua filtrat hasil sonikasi dikumpulkan dan dimasukkan ke dalam labu evaporasi. Pemisahan antara pelarut etanol 96% dengan ekstrak dilakukan menggunakan alat *rotary vacuum evaporator* pada suhu 45,4°C, dan didapatkan padatan ekstrak etanolik daun lampes yang *oily*. Ekstrak kemudian dikeringkan dalam oven pada suhu 40 °C. Ketika akan diberikan kepada kelinci, ekstrak yang sudah kering diencerkan terlebih dahulu dengan air.

4.8.1.4 Perlakuan dengan Pemberian EEDL

Perlakuan dalam penelitian ini menggunakan rancangan acak lengkap yang dibagi menjadi 5 kelompok. Kelompok 1 (kontrol negatif) adalah kelompok kelinci tanpa diet hiperlipid dan tanpa EEDL, kelompok 2 (kontrol positif) diberi diet hiperlipid dan tanpa EEDL, kelompok 3 (dosis 1) adalah kelompok kelinci dengan diet hiperlipid dan EEDL sebanyak 10 mg/kgBB, kelompok 4 (dosis 2) merupakan kelinci dengan diet hiperlipid dan EEDL sebanyak 25 mg/kgBB, dan kelompok 5 (dosis 3) merupakan kelinci dengan diet hiperlipid dan EEDL 50 mg/kgBB. Ekstrak daun lampes dimasukkan ke dalam kapsul, dan lalu diberikan kepada kelinci selama 45 hari (Samak *et al.*, 2007).

4.8.1.5 Terminasi dan Pembedahan Hewan Coba

Pada hari ke-47 setelah diberi diet hiperlipid dan EEDL, kelinci diterminasi menggunakan anestesi pentobarbital 25 mg/kgBB. Kelinci yang sudah mati selanjutnya difiksasi pada papan bedah menggunakan pin. Setelah itu dilakukan pembedahan yang dimulai dari mencukur bulu kelinci bagian perut dan dibersihkan dengan air. Lalu dibuat sayatan pada bagian perut hingga dada dengan menggunakan gunting bengkok. Setelah organ dalam terlihat, langkah selanjutnya adalah mengambil arkus aorta.

4.8.1.6 Pengambilan Sampel Aorta Hewan Coba

Setelah hewan coba diterminasi, sampel aorta diambil melalui torakotomi. Arkus aorta yang telah diambil selanjutnya dibersihkan dengan cara dicuci menggunakan akuades dan NaCl 0,9%. Selanjutnya, aorta ditiriskan di atas kertas saring dan dipotong menjadi cincin dengan lebar 2 mm. Cincin aorta kemudian diinkubasi dengan segera di dalam PBS (*Phosphat Buffer Saline*) lalu dipindahkan ke dalam PBS+formalin 10%.

4.8.1.7 Pembuatan Preparat Histopatologi

Terdapat beberapa tahap pembuatan preparat histopatologi. Pertama, yaitu fiksasi dengan *neutral buffer formalin* (NBF) 10%. Kedua, yaitu mengiris-iris jaringan menjadi lebih kecil (*trimming*) yang bertujuan agar bisa dimasukkan dalam *tissue cassette* untuk proses selanjutnya yaitu dehidrasi. Saat dehidrasi, dilakukan perendaman dalam *tissue processor*. Kemudian jaringan dimasukkan dalam paraffin cair untuk dibuat blok yang padat (*embedding*) untuk kemudian dicetak (parafinisasi). Setelah parafin mengeras, blok-blok parafin kemudian dipotong tipis setebal 5

mikrometer dengan menggunakan mikrotom. Hasil potongan yang berbentuk pita (*ribbon*) tersebut dibentangkan di atas air hangat dan langsung diangkat untuk meregangkan potongan agar tidak berlipat. Sediaan tersebut kemudian diangkat dan diletakkan di atas gelas objek dan dikeringkan semalaman dalam inkubator sehingga dapat dilakukan pewarnaan menggunakan *Hematoxyllin-Eosin* (HE).

4.8.1.8 Pewarnaan Preparat

Pertama dilakukan deparafinisasi preparat yang telah kering dalam xylol I dan II sebanyak 2-3 celup. Kemudian rehidrasi dengan memasukkan preparat secara berurutan ke dalam alkohol 100%, 90%, 80% masing-masing sebanyak 10 celup. Cuci dengan air mengalir sampai alkohol hilang. Pewarnaan dilakukan dengan memasukkan preparat ke dalam cat hematoksilin selama 1-5 menit. Cuci dengan air mengalir sampai tidak luntur. Celupkan ke dalam HCl 0,6% sebanyak 1-2 kali celup untuk dekolorisasi. Cuci kembali dengan air mengalir. Rendam di dalam air sebentar sampai warna menjadi biru. Kemudian dilakukan pewarnaan kedua dengan memasukkan preparat ke dalam cat eosin selama 3-5 menit. Cuci dengan air mengalir. Setelah itu, dehidrasi dengan memasukkan secara berurutan ke dalam larutan alkohol 80%, 90%, dan 100%. Cuci dengan air mengalir. Tekan preparat dengan kertas, lap dengan kapas. Masukkan ke dalam xylol I dan II sebanyak 2-3 celup. Tekan kembali preparat dengan kertas, lap dengan kapas. Kemudian dilakukan *mounting* dengan entelan sebanyak 1-2 tetes, dan ditutup oleh *cover glass* agar tidak terdapat gelembung. Terakhir beri nomor laboratorium. Preparat kemudian diamati di atas mikroskop cahaya.

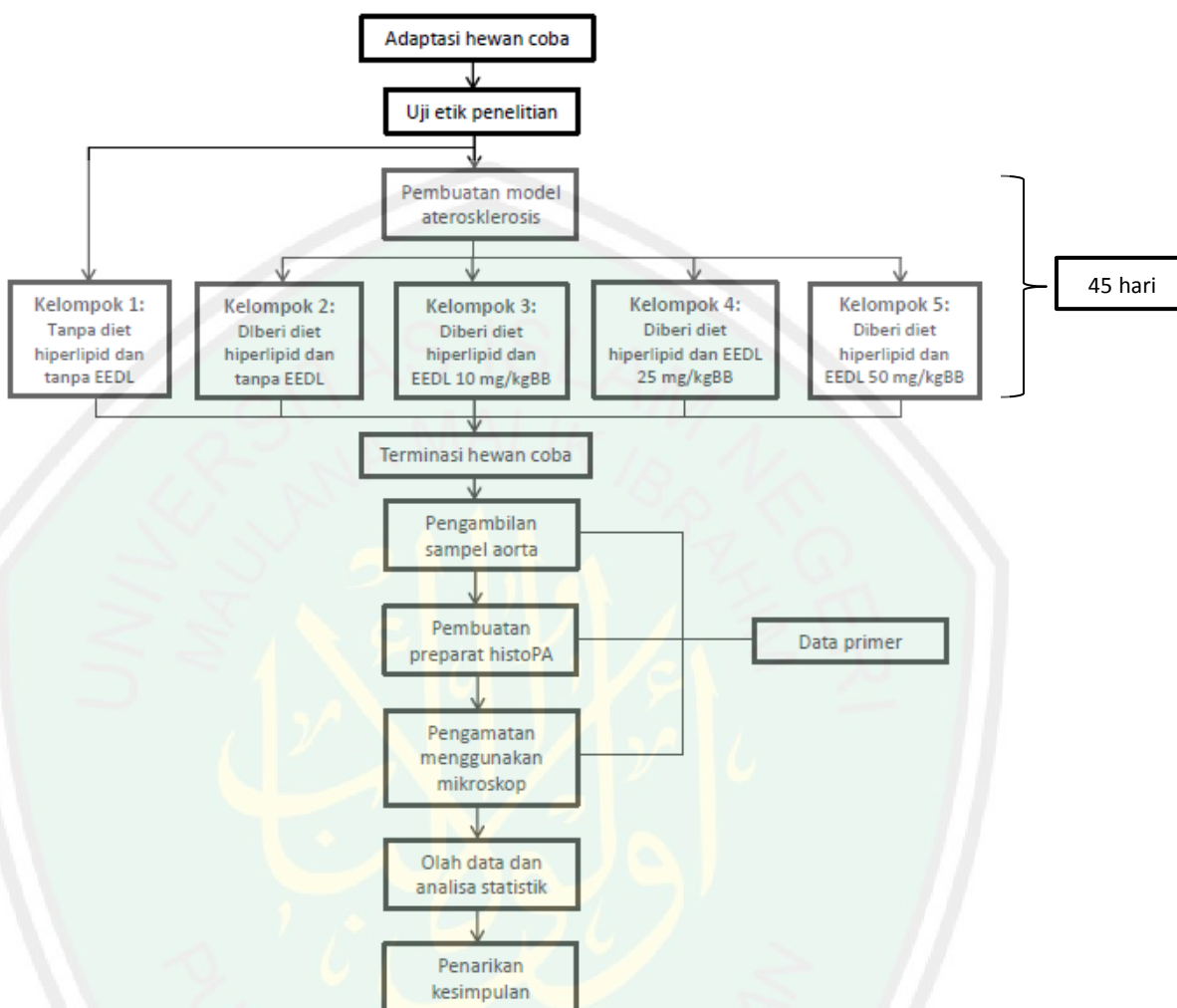
4.8.1.9 Perhitungan Jumlah Makrofag di Tunika Intima Aorta Model Aterosklerosis

Parameter dalam penelitian ini diukur dengan membandingkan jumlah makrofag pada tunika intima aorta kelinci sebelum dan setelah diberikan perlakuan EEDL. Preparat dilihat dengan metode *blind methods* dalam 10 lapang pandang. Pengamatan menggunakan mikroskop merk *Nikon Eclipse 200* dengan pembesaran 400X, kemudian dihitung jumlah makrofag yang terlihat.

4.8.2 Metode Pengumpulan Data

Penelitian ini menggunakan metode pengumpulan data berupa observasi serta jenis data kuantitatif dengan skala rasio berupa jumlah makrofag pada aorta kelinci model aterosklerosis.

4.9 Alur Penelitian



Catatan:

Diet hiperlipid dan pemberian EEDL dilakukan secara bersamaan, yaitu selama 45 hari dengan tujuan untuk mengetahui efek EEDL terhadap jumlah makrofag.

4.10 Teknik Analisis Data

Data disajikan secara deskriptif dan analitik. Data deskripsi disajikan dalam bentuk $\text{mean} \pm \text{standar deviasi}$ setiap masing-masing kelompok. Hipotesis dibuktikan dengan menggunakan uji analisis. Sebelum melakukan uji analisis, dilakukan uji normalitas untuk mengetahui apakah data terdistribusi normal atau tidak. Jika didapatkan data terdistribusi normal, maka dapat dilakukan uji hipotesis *One Way ANOVA*. Setelah uji hipotesis, dilakukan uji lanjut (*post-hoc test*). Uji korelasi *Pearson Product Moment* dilakukan untuk mengetahui korelasi antar variabel.

Uji normalitas digunakan untuk mengetahui apakah data penelitian terdistribusi dengan normal atau tidak. Jika nilai Sig. $>0,05$, maka data berdistribusi normal (H_0 diterima). Sedangkan jika nilai Sig. $<0,05$, maka data tidak terdistribusi normal. Uji normalitas pada penelitian ini menggunakan teknik *Shapiro Wilk* karena jumlah sampel kurang dari 50.

Selanjutnya dilakukan uji homogenitas untuk mengetahui apakah dua atau lebih kelompok data sampel berasal dari populasi yang memiliki varians sama atau tidak. Uji homogenitas yang digunakan dalam penelitian ini berupa uji *Levene*. Jika nilai Sig $>0,05$, maka setiap kelompok data berasal dari populasi dengan varians yang sama. Sebaliknya, jika nilai Sig. $<0,05$ maka setiap kelompok data berasal dari populasi dengan varians yang berbeda.

Data terdistribusi normal yang telah dilakukan uji *One Way ANOVA*, jika menunjukkan hasil yang signifikan, maka dapat dilakukan uji *Post Hoc* berupa uji *Least Significance Different* (data homogen) atau uji *Games-Howell* (data tidak

homogen). Adapun data terdistribusi tidak normal yang telah dilakukan uji *Kruskal Wallis*, dapat dilakukan uji *Post Hoc* berupa uji *Mann-Whitney*. Seluruh pengolahan data statistik dalam penelitian ini dilakukan menggunakan program SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) 25.0.

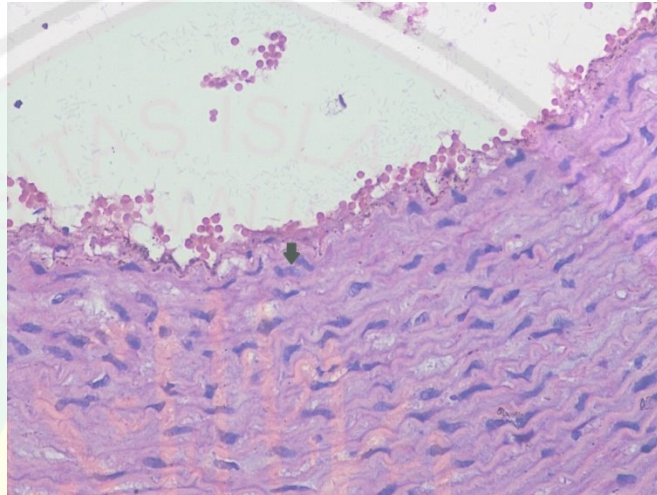


BAB V

HASIL DAN PEMBAHASAN

5.1 Jumlah Makrofag Kelinci Model Aterosklerosis

5.1.1 Gambaran Mikroskopis Makrofag di Tunika Intima Aorta



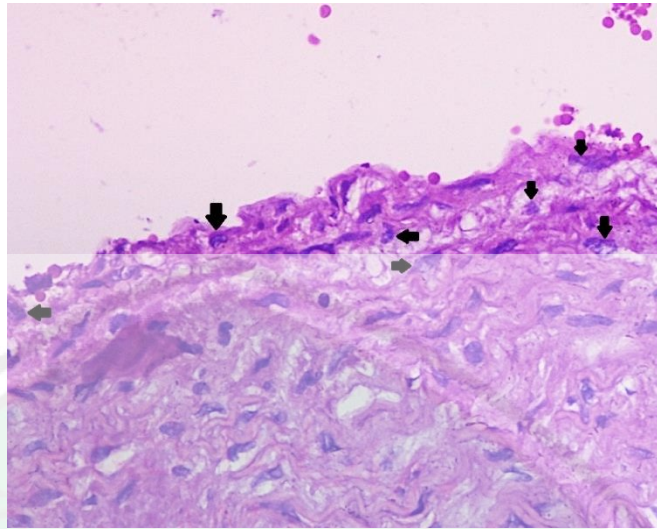
Gambar 5.1. Makrofag pada kelompok kontrol negatif (perbesaran 400x)

Pada gambar histopatologi aorta diatas, terdapat gambaran aterosklerosis yang di dalamnya terdapat akumulasi makrofag (tanda panah), sel busa, dan beberapa lipid intrasel otot polos. Adanya gambaran aterosklerosis pada kelompok kontrol negatif tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Samak *et al.*, (2007) yang menunjukkan gambaran histopatologi aorta yang normal pada kelinci kelompok kontrol negatif, tidak terdapat gambaran lesi aterosklerosis serta tidak ada akumulasi makrofag, sel busa, dan lipid intrasel otot polos (Samak *et al.*, 2007).

Namun demikian, terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan adanya pembentukan lesi aterosklerosis pada kelompok kontrol pemberian pakan standar. Panjaitan (2018) memperlihatkan frekuensi pembentukan lesi aterosklerosis pada

kelompok kontrol pakan standar cenderung lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol yang diberi diet aterogenik dan perlakuan. Penelitian lain oleh Tambunan *et al.*, (2014) menunjukkan hasil adanya lesi aterosklerosis berupa akumulasi makrofag, sel busa serta lipid intrasel otot polos pada beberapa sampel aorta tikus wistar *Rattus novergicus* yang diberikan pakan standar selama 12 minggu. Sejalan dengan ini adalah penelitian oleh Maramis *et al.* (2014) yang pada pengamatan histopatologi didapatkan gambaran lesi aterosklerosis berupa makrofag dan sel busa pada aorta kelompok kontrol dengan pemberian pakan standar.

Pembentukan lesi aterosklerosis pada kelompok kontrol negatif dapat disebabkan karena kelinci merupakan hewan yang sangat mudah membentuk endapan lipid (Mahfouz dan Kummerow, 2000). Lesi dapat terbentuk sekalipun pada kelompok kontrol dengan pakan standar, karena kemungkinan adanya kandungan lipid pada pakan yang lebih dari kebutuhan kelinci. Kepekaan pembentukan lesi aterosklerosis terjadi karena kelinci tidak mampu meningkatkan ekskresi sterol sehingga terjadi peningkatan pengeluaran hasil metabolit hati yang kaya akan lipoprotein ke dalam sirkulasi, sehingga plak ateroma akan mudah terjadi (Zulfikar, 2009). Selain itu, faktor risiko seperti obesitas, kurang gerak, stres, kelinci sakit, hiperkolesterolemia, kelainan genetik, hiperhomosisteinemia, jenis pakan, kesalahan dalam pemberian pakan, takaran yang berlebih atau kurang, serta ketidaktepatan waktu pemberian pakan juga turut berperan dalam terbentuknya lesi aterosklerosis (Kumar, 2012).

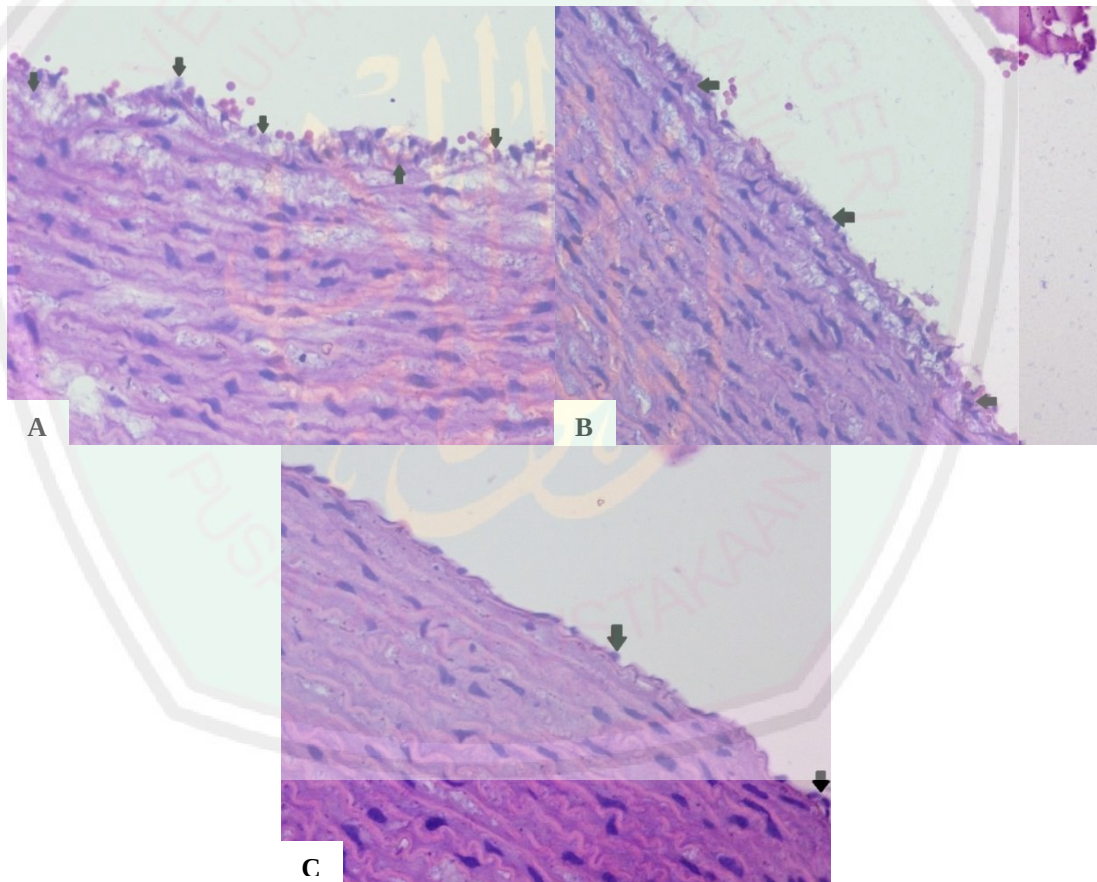


Gambar 5.2. Makrofag pada kelompok kontrol positif (perbesaran 400x)

Selanjutnya, pada gambaran histopatologi kelompok kontrol positif didapatkan gambaran berupa lesi aterosklerosis yang terdiri dari akumulasi makrofag (tanda panah), sel busa, lipid intrasel otot polos, serta lipid ekstrasel otot polos. Terdapat perbedaan dengan kelompok kontrol negatif yaitu adanya akumulasi lipid ekstrasel otot polos dan gambaran lesi aterosklerosis yang lebih dominan.

Penelitian sebelumnya oleh Satapathy *et al.* (2013) pada kelinci albino dengan pemberian diet aterogenik selama 8 minggu dari gambaran histopatologi didapatkan lesi aterosklerosis yang terdiri dari makrofag, sel busa, dan fatty streak dengan lesi tipe II serta nampak penebalan endotel di tunika intima atau fibroateroma. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Oikonomidis *et al.* (2016) pada kelinci jantan *New Zealand White* dengan diet aterogenik selama 8 minggu terdapat gambaran histopatologi berupa akumulasi makrofag sel busa dan telah terbentuk ateroma pada aorta kelinci. Pemberian diet aterogenik selama 45 hari menggunakan pakan yang mengandung lemak 4-8% dan kolesterol sebesar 0,3-2% dari jumlah pakan harian

menurut Fan *et al.* (2015) sudah mampu untuk membentuk lesi aterosklerosis pada kelinci. Diet aterogenik yang diberikan pada penelitian ini berupa otak sapi yang diblender dan pelet NOVA. Otak sapi merupakan salah satu makanan yang mengandung kadar kolesterol dan asam lemak jenuh yang tinggi. Kandungan kolesterol dalam 10 g otak sapi adalah 2100 mg dan kandungan asam lemak jenuhnya 1,8 g/ons. Sedangkan kandungan lemak 4-8% didapat dari pelet NOVA yang diberikan (Satapathy *et al.*, 2013; Elnovreny, 2015; Fan *et al.*, 2015; Oikonomidis *et al.*, 2016).



Gambar 5.3. Makrofag pada masing-masing kelompok perlakuan pada perbesaran 400x. **(A)** Kelompok P1 (dosis EEDL 10 mg); **(B)** Kelompok P2 (dosis EEDL 25 mg); **(B)** Kelompok P3 (dosis EEDL 50 mg)

Gambar yang selanjutnya (**gambar 5.3**) menunjukkan gambaran lesi aterosklerosis berupa akumulasi lipid intrasel, makrofag, sel busa, dan penebalan endotel tunika intima pada aorta kelinci kelompok perlakuan setelah diberi diet aterogenik dan ekstrak etanolik daun lampes. Gambaran aterosklerosis yang terlihat pada kelompok perlakuan disebabkan karena diet aterogenik yang diberikan, namun masing-masing memiliki jumlah makrofag yang berbeda. Hal ini dimungkinkan karena efek hipolipidemik dari lampes yang memberikan pengaruh menurunkan jumlah makrofag pada tunika intima aorta kelinci.

5.1.2 Pengaruh Pemberian *Ocimum sanctum L.* terhadap Jumlah Makrofag

Berdasarkan penelitian sebelumnya, diet aterogenik dengan otak sapi dapat menimbulkan pembentukan lesi aterosklerosis, termasuk adanya akumulasi makrofag. Hal ini dapat dibuktikan dari perbandingan rata-rata jumlah makrofag antara kelompok kontrol negatif yang tidak diberi otak sapi dengan kelompok kontrol positif yang diberi otak sapi. Data rata-rata jumlah makrofag kelompok perlakuan dengan pemberian EEDL juga disajikan dalam tabel berikut:

Tabel 5.1. Rerata jumlah sel makrofag kelinci model aterosklerosis setelah perlakuan (Mean $\pm$ SD)

Kelompok	Jumlah Makrofag
K(-)	2 $\pm$ 0,26857
K(+)	5 $\pm$ 0,42947
P1	4 $\pm$ 1,01921
P2	4 $\pm$ 0,27822
P3	3 $\pm$ 0,27889

Data diatas kemudian diuji dengan uji statistik *Kolmogorov-Smirnov* dan *Levene's test*, didapatkan data yang normal dan tidak homogen. Data yang tidak homogen tersebut kemudian dianalisis menggunakan analisis alternatif yaitu dengan uji *Brown-Forsythe* dan uji *Welch*, dengan hasil nilai signifikansi $<0,05$. Data tersebut dinyatakan homogen. Selanjutnya, data dianalisis menggunakan analisis statistik parametrik *ANOVA One Way*, untuk mengetahui apakah ada perbedaan yang signifikan antara jumlah makrofag kelompok kelinci kontrol dan perlakuan. Hasilnya adalah ada perbedaan yang signifikan, antara jumlah makrofag kelompok kontrol dan perlakuan (nilai $p = 0,000$).

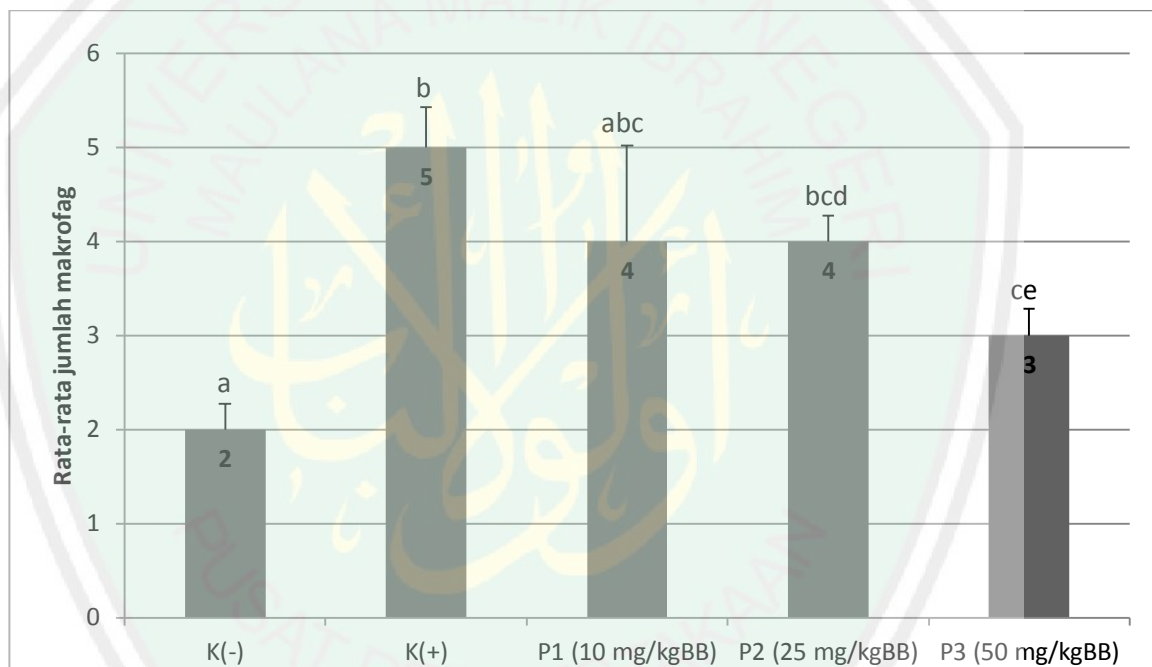
Tabel 5.2. Hasil uji lanjut *Games-Howell* pada jumlah makrofag di setiap kelompok setelah perlakuan

Kelompok	Perbedaan	P	Signifikansi
Perbandingan	Rerata		($p < 0,05$)
K(-) dengan K(+)	-3,02500	0,000	+
K(-) dengan P1	-2,28333	0,070	-
K(-) dengan P2	-2,14167	0,000	+
K(-) dengan P3	-1,25833	0,004	+
K(+) dengan P1	0,74167	0,687	-
K(+) dengan P2	0,88333	0,083	-
K(+) dengan P3	1,76667	0,005	+
P1 dengan P2	0,14167	0,998	-
P1 dengan P3	1,02500	0,436	-
P2 dengan P3	0,88333	0,023	+

Rata-rata jumlah makrofag tertinggi berdasarkan **tabel 5.1** berada di kelompok kontrol positif ($5 \pm 0,42947$) dan terendah di kelompok kontrol negatif ($2 \pm 0,26857$). Kelompok kontrol negatif adalah kelompok yang diberikan pakan standar berupa sayur hijau (kangkung, wortel) dan pelet *Natural Rabbit Feed*, sedangkan kelompok kontrol positif adalah kelompok kelinci dengan diet aterogenik tanpa pemberian ekstrak etanolik daun lampes. Data hasil uji *Post-Hoc* pada **tabel 5.2** menunjukkan perbedaan rata-rata $-3,02500$ dengan nilai $p < 0,05$, yang diinterpretasikan bahwa rata-rata jumlah makrofag pada kelompok kontrol negatif yang diberikan pakan standar lebih rendah daripada rata-rata jumlah makrofag pada kelompok kontrol positif yang mendapatkan diet aterogenik. Ini berarti diet aterogenik pada kelompok kontrol positif berhasil menginduksi lesi aterosklerosis dalam hal ini dilihat dari peningkatan jumlah makrofag. Kemudian rata-rata jumlah makrofag pada kelompok perlakuan dari yang tertinggi ke yang terendah berturut-turut ialah kelompok perlakuan 1, 2, lalu 3.

Hiperkolesterolemia terjadi pada kelompok yang diberikan diet aterogenik (kontrol positif dan perlakuan), dibuktikan dengan sudah terbentuknya lesi aterosklerosis pada gambaran histopatologi aorta di tunika intima kelinci. Hiperkolesterolemia merupakan salah satu agen penyebab teraktivasi sel endotel pembuluh darah. Terjadinya infiltrasi dan retensi LDL di dalam intima akan menginisiasi respon inflamasi terhadap dinding pembuluh darah. Modifikasi LDL oleh oksidasi maupun reaksi enzimatis pada intima pembuluh darah, akan melepaskan fosfolipid yang dapat mengaktifkan sel-sel endotel dalam mengekspresikan molekul adhesi. Partikel LDL termodifikasi kemudian ditangkap reseptor *scavenger* makrofag

dan akhirnya terbentuklah sel-sel busa. Setiap kali terjadi inisiasi aterosklerosis, mediator-mediator radang juga diekspresikan oleh sel-sel otot polos ke dalam plak aterosklerosis, yang meliputi interleukin-1B (IL-1B), tumor necrosis factor (TNF- α), IL-6, M-CSF, MCP-1, IL18, dan CD-40L (Yu *et al.*, 2013; Zhang *et al.*, 2017; Zhao *et al.*, 2012). Molekul M-CSF akan merangsang reseptor *scavenger* pada permukaan sel makrofag, sehingga pengambilan LDL teroksidasi akan meningkat, yang pada akhirnya membentuk sel-sel busa.



Gambar 5.4. Grafik perbandingan jumlah makrofag antara kelompok kontrol dan perlakuan

Kelompok perlakuan merupakan kelompok yang diberikan diet aterogenik dan juga EEDL sebagai pencegahan terbentuknya lesi aterosklerosis. Kelompok ini dibagi menjadi 3 berdasarkan dosis EEDL yang diberikan, P1 adalah kelompok kelinci yang diberi diet aterogenik dan dosis EEDL sebanyak 10 mg/kgBB, P2 adalah kelompok kelinci yang diberi diet aterogenik dan dosis EEDL sebanyak 25 mg/kgBB,

serta P3 yang merupakan kelompok kelinci yang diberi diet aterogenik dan dosis EEDL sebanyak 50 mg/kgBB. Hasil penelitian menunjukkan rerata jumlah makrofag yang berbeda, mulai dari yang tertinggi yaitu P1 dan yang terendah adalah P3. Hal ini menunjukkan korelasi yang negatif (nilai *Pearson correlation*= -0,752) dengan nilai $p=0,001$ berdasarkan uji *Pearson*, yang artinya semakin besar dosis EEDL yang diberikan, maka semakin rendah jumlah makrofag yang terakumulasi dalam tunika intima aorta kelinci. Uji ANOVA juga memperlihatkan adanya pengaruh dosis EEDL yang diberikan terhadap jumlah makrofag ($p=0,000$), sehingga H_0 berhasil ditolak. Hasil ini juga dapat dilihat pada **gambar 5.3**, bahwa jumlah sel makrofag pada tunika intima kelinci kelompok perlakuan lebih rendah dari kelompok kontrol positif. Sehingga dapat disimpulkan bahwa, ekstrak etanolik daun lampes dapat menurunkan jumlah makrofag pada tunika intima kelinci model aterosklerosis.

Hasil uji *Post-Hoc* (**tabel 5.2**) menunjukkan perbedaan rata-rata jumlah makrofag kelompok P1 terhadap kelompok P2 adalah 0,14167 dengan nilai $p>0,05$ yang dapat diinterpretasikan bahwa rata-rata jumlah makrofag kelompok P1 yang diberi dosis EEDL 10 mg/kgBB lebih tinggi daripada kelompok P2 yang diberi dosis 25 mg/kgBB. Kemudian jika dibandingkan dengan kelompok P3, perbedaan rata-ratanya adalah 1,02500 dengan nilai $p>0,05$ yang berarti jumlah makrofag pada kelompok P1 juga lebih tinggi daripada jumlah makrofag pada kelompok P3 yang diberi dosis EEDL 50 mg/kgBB. Kelompok P2 dengan kelompok P3 memiliki perbedaan rata-rata jumlah makrofag sebesar 0,88333 dengan nilai $p<0,05$ yang diinterpretasikan bahwa rata-rata jumlah makrofag pada kelompok P2 lebih tinggi daripada rata-rata jumlah makrofag pada kelompok P3. Akan tetapi, perbedaan

bermakna hanya terdapat pada perbandingan dosis 25 mg/kgBB dan 50 mg/kgBB ($p < 0,05$). Kemudian, jika semua kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol positif, perbedaan rata-rata jumlah makrofagnya selalu lebih tinggi daripada kelompok perlakuan, namun hasil yang signifikan hanya ditemukan pada kelompok perbandingan kontrol positif dan P3 (dosis 50 mg/kgBB), sehingga dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun lampes dapat menyebabkan penurunan rata-rata jumlah makrofag pada kelompok perlakuan (H_1 diterima), walaupun antar dosis dalam penelitian ini tidak menghasilkan perbedaan rata-rata jumlah makrofag yang bermakna.

Hasil yang tidak signifikan pada dosis 10 mg/kgBB dan 25 mg/kgBB menunjukkan bahwa kedua dosis tersebut memiliki efek yang sama dalam menurunkan jumlah makrofag. Hasil yang signifikan dalam penelitian ini hanya terdapat pada kelompok dosis 50 mg/kgBB, sehingga kemungkinan diperlukan rentang dosis yang lebih besar dalam penelitian selanjutnya untuk mengetahui dosis yang efektif dalam menurunkan jumlah makrofag pada tunika intima aorta model aterosklerosis (Winarti dan Wantiyah, 2011; Tari *et al.*, 2019).

Penelitian oleh Samak *et al.* (2007) menunjukkan bahwa ekstrak etanolik daun lampes mampu mencegah pembentukan lesi aterosklerosis pada aorta kelinci yang diamati secara histopatologi. Ekstrak etanolik daun lampes dapat mencegah pembentukan lesi aterosklerosis aorta kelinci pada dosis 10, 25 dan 50 mg/kgBB. Hal ini dikarenakan ekstrak daun lampes memiliki sifat anti-aterogenik yang kuat, sifat antioksidan dan antilipidperoksidatif. Mekanisme kerja dari sifat antioksidan dan antilipidperoksidatif dari daun lampes adalah dengan meningkatkan regulasi enzim

antioksidan endogen dan melindungi LDL dari modifikasi oksidatif. Faktor-faktor ini mencegah penumpukan lemak pada jaringan aorta dan pembentukan aterosclerosis berikutnya (Samak *et al.*, 2007). Efek farmakologis daun lampes utamanya disebabkan kandungan flavonoid polifenol dengan jumlah yang tinggi (Skaltsa *et al.*, 1999). Flavonoid polifenol merupakan antioksidan kardioprotektif dan dapat mencegah proses aterosclerosis dengan menurunkan kolesterol plasma melalui inhibisi oksidasi LDL, menurunkan kemampuan platelet untuk membentuk klot, serta meningkatkan vasodilatasi koroner (Fuhrman *et al.*, 2000). Flavonoid polifenol juga diketahui dapat menghambat proliferasi sel otot polos, migrasi makrofag, dan dapat berperan sebagai antineoplastik, antiinflamasi, dan antilipidperoksidatif (Mojzisoová dan Kuchta, 2001).

Namun demikian, sumber lain menyebutkan bahwa eugenol (*1-hydroxy-2-methoxy-4-allylbenzene*) sebagai konstituen aktif yang terkandung dalam lampes juga berperan besar dalam efek terapeutiknya (Sailaja *et al.*, 2010). Eugenol memiliki aktivitas pembersihan radikal bebas dan berperan sebagai antioksidan untuk menghambat oksidasi LDL dan menurunkan peroksidasi lipid yang dimediasi zat besi (Suanarunsawat *et al.*, 2010).

5.3 Kajian Integrasi Islam

Hubungan antara Allah swt. dan manusia diilustrasikan dalam ayat berikut:

وَلَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ وَنَعْلَمُ مَا تُوَسْوِسُ بِهِ نَفْسُهُ ۖ وَنَحْنُ أَقْرَبُ إِلَيْهِ مِنْ
حَبْلِ الْوَرِيدِ

Artinya: *“Dan sesungguhnya Kami telah menciptakan manusia dan mengetahui apa yang dibisikkan oleh hatinya, dan Kami lebih dekat kepadanya daripada urat lehernya.”* [QS. Al-Qaaf: 16]

Menurut tafsir Ibnu Katsir, وَنَحْنُ أَقْرَبُ إِلَيْهِ مِنْ حَبْلِ الْوَرِيدِ berarti malaikat-malaikat Allah swt. lebih dekat kepada manusia daripada urat lehernya. Bila ditinjau dari segi teks, ayat tidak menunjukkan ke arah pengertian pengetahuan Allah, karena Allah swt. tidak mengatakan, *"Aku lebih dekat kepadanya daripada urat lehernya."* Dan yang Dia katakan hanyalah: *“Dan Kami lebih dekat kepadanya daripada urat lehernya.”* Urat leher disini dalam bahasa medis diartikan vena jugularis, sebuah pembuluh darah yang vital bagi manusia. Dengan memperhatikan pentingnya vena jugularis interna dan hubungannya dengan jantung, para ulama sangat sadar akan vitalitas darah dan jantung untuk keberlangsungan hidup. Diketahui pula bahwa sirkulasi darah mencapai semua bagian tubuh dan merupakan elemen penting bagi kehidupan (Loukas *et al.*, 2009).

Pembuluh darah lain yang juga disebutkan dalam Al Quran adalah Al-Watin atau aorta, dalam QS. Al Haqqah ayat 45-46 sebagai berikut:

لَا خَذْنَا مِنْهُ بِالْيَمِينِ (٤٥) ثُمَّ لَقَطَعْنَا مِنْهُ الْوَتِينَ (٤٦)

Artinya: *“niscaya benar-benar Kami pegang dia pada tangan kanannya. Kemudian benar-benar Kami potong urat tali jantungnya.”* [QS. Al Haqqah: 45-46]

Ayat لَوْتَيْنِ diatas diartikan menjadi beberapa arti, namun mirip, termasuk “aorta”, “arteri kehidupan”, dan “arteri”. Ayat ini menegaskan bahwa: 1) Darah merupakan alat kehidupan, dan 2) Arteri yang menuju langsung ke jantung bersifat

vital untuk kehidupan. Dengan menganalisis perbedaan terjemahan dan penafsiran *أَلْوَتِينَ* dari para ulama, dapat diasumsikan bahwa *أَلْوَتِينَ* adalah aorta (Loukas *et al.*, 2009). Sistem kardiovaskular memiliki fungsi mengalirkan darah ke seluruh tubuh. Saat ada gangguan maupun penyumbatan di kedua bagian tersebut, sirkulasi darah di tubuh dapat terganggu dan bisa menyebabkan timbulnya berbagai penyakit kardiovaskular.

Dalam sebuah hadits yang shohih yang diriwayatkan oleh Imam Muslim dari Jabir bin Abdillah, dia berkata bahwa Rasulullah saw. bersabda,

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ، فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرَأَ بِإِذْنِ اللَّهِ

Artinya: *“Semua penyakit ada obatnya. Bila sebuah obat sesuai dengan penyakitnya, maka akan sembuh dengan seizin Allah Azza wa Jalla.”* [HR. Muslim no. 5705]

Melalui hadits tersebut, Rasulullah saw ingin memberikan informasi kepada kita bahwa *لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ* yang artinya semua penyakit pasti memiliki obat. Yang menjadi masalah adalah tidak semua orang tepat dalam proses penyembuhannya, sehingga tidak sembuh. Ada obatnya, namun tidak semua orang tahu. Kemudian orang yang mungkin memahami namun tidak semua orang mempraktikkannya dengan benar. Maka dari itu kita sebagai makhluk Allah swt., sebagai khalifah di muka bumi hendaknya banyak-banyak muhasabah diri dan giat dalam menggali dan mencari penawar berbentuk obat terhadap rasa sakit yang dialami, tanpa mengabaikan porsi dan perannya masing-masing. Meskipun tidak secara lahiriah disebutkan dalam Al Quran dan Hadits, namun gaya hidup yang didorong oleh para penulis Al Quran yang

menurunkan risiko seseorang terkena penyakit kardiovaskular seperti aterosklerosis, arteriosklerosis, penyakit pembekuan darah antara lain adalah terlibat dalam kegiatan spiritual, mengatur pola makan, aktivitas fisik, mengatur emosi dan iri dengki, menghilangkan sifat serakah, dan menjauhi makanan serta minuman terlarang (Loukas *et al.*, 2009).

Saat ini, ilmu pengetahuan dan teknologi semakin berkembang dan manusia juga semakin pintar. Banyak penemuan-penemuan baru dan inovasi yang telah dilakukan, termasuk dalam hal pengobatan. Manusia berpikir untuk mencari alternatif dari bahan alam yang berpotensi sebagai obat. Ada banyak ciptaan Allah swt. yang bermanfaat untuk kesehatan dan ada pula yang mungkin belum diketahui khasiatnya. Salah satu ayat dalam Al-Qur'an yang menjelaskan tentang berbagai penciptaan Allah swt., termasuk tumbuh-tumbuhan, yaitu dalam QS. Asy-Syu'araa' ayat 7-8 berikut:

أَوَلَمْ يَرَوْا إِلَى الْأَرْضِ كَمْ أَنْبَتْنَا فِيهَا مِنْ كُلِّ زَوْجٍ كَرِيمٍ (٧) إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً
وَمَا كَانَ أَكْثَرُهُمْ مُؤْمِنِينَ (٨)

Artinya: *“Dan apakah mereka tidak memperhatikan bumi, berapakah banyaknya Kami tumbuhkan di bumi itu berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik? Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat suatu tanda kekuasaan Allah, dan kebanyakan mereka tidak beriman.”* [QS. Asy-Syu'araa': 7-8]

Pada QS. Asy-Syuu'ara ayat 7 di atas, menurut tafsir Al Qurthubi ada tiga kata yang ditekankan, yaitu kata يَرْوُا yang artinya memperhatikan, زُوجِ yang artinya tumbuh-tumbuhan dan كَرِيمِ artinya baik dan mulia. Segala sesuatu diciptakan Allah swt. pasti ada maksud di dalamnya. Menurut tafsir Ibnu Katsir, إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً, yaitu yang menunjukkan kekuasaan Tuhan Yang menciptakan segala sesuatu, Yang menghamparkan bumi, dan meninggikan bangunan langit. Sekalipun demikian, kebanyakan manusia tiada yang beriman, bahkan mereka mendustakan rasul-Nya dan kitab-Nya, menentang perintah-Nya dan mengerjakan larangan-Nya. Alam yang terbentang begitu luasnya, dengan berbagai macam makhluk hidup saling membentuk sebuah ekosistem, dan berinteraksi di dalamnya. Dalam ayat tersebut diatas, kita sebagai umat Islam diperintahkan untuk beriman dengan salah satunya ialah melihat dan memaknai apa yang ada di sekitar kita, termasuk di dalamnya adalah tumbuh-tumbuhan yang baik dan mulia yang telah Allah tumbuhkan di muka bumi ini.

Tumbuh-tumbuhan yang baik dapat diartikan yang memiliki berbagai manfaat di dalamnya. Allah swt telah menumbuhkan berbagai macam tumbuh-tumbuhan yang baik dan mulia, salah satunya tanaman lampes (*Ocimum sanctum L.*). Lampes tumbuh di daerah beriklim tropis dan hangat, sehingga lampes banyak tersebar di Indonesia. Lampes sering dijumpai tumbuh liar di tepi jalan, sehingga orang Indonesia sering menyebutnya juga dengan kemangi hutan. Tanaman ini telah banyak dimanfaatkan masyarakat sebagai obat demam, sakit kepala, kelainan gastrointestinal, inflamasi, penyakit jantung, dan berbagai kasus keracunan dan malaria. Lampes dipercaya dapat menyeimbangkan berbagai proses yang terjadi dalam tubuh dan mengurangi stres (Pattanayak *et al.*, 2010). Ekstrak daun lampes mempunyai aktivitas radikal bebas

yang kuat secara in vitro, dan anti peroksidasi lipid secara in vivo. Namun pemanfaatan lampes sebagai tanaman pencegah aterosklerosis dalam hal ini pengaruhnya terhadap jumlah makrofag masih belum banyak diketahui, sehingga peneliti tertarik untuk meneliti tentang tumbuhan ini. Kedepannya, hasil penelitian diharapkan dapat bermanfaat bagi umat dan untuk kemajuan ilmu pengetahuan.

Kita sebagai manusia hendaknya mampu memanfaatkan apa yang telah diciptakan Allah swt. untuk hamba-Nya, dengan terus melakukan pengembangan ilmu dan memperluas wawasan. Hal ini juga merupakan usaha untuk mendekatkan diri kepada Sang Pencipta dengan terus mentadabburi apa yang telah Ia ciptakan.



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

6.1 Kesimpulan

Dalam penelitian ini dapat disimpulkan:

1. Terjadi peningkatan jumlah makrofag pada model kelinci yang diberi diet aterogenik dengan otak sapi dan pelet NOVA dengan komposisi kolesterol 0,3-2% dan lemak 4-8%.
2. Pemberian ekstrak etanol daun lampes (*Ocimum sanctum L.*) terbukti mampu menurunkan jumlah makrofag pada tunika intima aorta kelinci model aterosklerosis ditinjau secara histopatologi.

6.2 Saran

Adapun saran dari penulis agar penelitian ini dapat dikembangkan menjadi lebih baik antara lain sebagai berikut:

1. Perlu adanya perawatan kebersihan kandang dan kesehatan kelinci yang baik dan benar sehingga tidak banyak kelinci yang gugur dalam penelitian.
2. Disarankan untuk melakukan pengidentifikasian makrofag yang lebih baik, misalnya dengan memberi pewarnaan jenis lain, atau melakukan penghitungan sel dengan metode seperti IHC dan flowsitometri untuk mengetahui adanya antibodi spesifik makrofag pada sel.
3. Dapat dilakukan penelitian lanjutan dengan rentang dosis yang lebih besar.
4. Dapat dilakukan uji toksisitas ekstrak etanol daun lampes terhadap hewan coba kelinci.

5. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait potensi dari tanaman lampes sebagai pengobatan yang bersifat kuratif.



DAFTAR PUSTAKA

- American Heart Association. 2019. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update. *Circulation*, 139:e56–e528
- Anitschkow, N., & Chaladow, S. 1913. Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. *Centrbl Allg Pathol Anat.*
- Arrington, L. R., K. C. Kelley. 1976. *Domestic Rabbit Biology and Production*. Gainesville: The University Presses of Florida.
- Bano, N., Ahmed, A., Tanveer, M., Gm, K., & Mt, A. 2017. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability Pharmacological Evaluation of Ocimum sanctum*. 9(3), 387–392. <https://doi.org/10.4172/jbb.1000330>
- Baradaran A. 2012. Lipoprotein(a), type 2 diabetes and nephropathy; the mystery continues. *J Nephropathol*.
- Benjamin, E.J., Blaha, M.J., Chiuve, S.E., Cushman, M., Das, S.R., Deo, R., *et al*. 2017. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>
- Bentzon, J.F., Otsuka, F., Virmani, R., Falk, E., 2014. Mechanisms of Plaque Formation and Rupture. *Circ. Res.* 114, 1852–1866. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302721>
- Bergheanu, S.C., Bodde, M.C., Jukema, J.W., 2017. Pathophysiology and treatment of atherosclerosis: Current view and future perspective on lipoprotein modification treatment. *Neth. Heart J.* 25, 231–242. <https://doi.org/10.1007/s12471-017-0959-2>

- Bhateja, S., & Arora, G., 2012. Therapeutic Benefits of Holy Basil (Tulsi) in General and Oral Medicine: A Review. *Int. J. Res. Ayurveda Pharm.* 3, 761–764. <https://doi.org/10.7897/2277-4343.03611>
- Biswas NP, & Biswas AK. 2005. Evaluation of some leaf dusts as grain protectant against rice weevil *Sitophilus oryzae* (Linn.). *Environ Ecol.*
- Bobryshev, Y. V, Ivanova, E. A., Chistiakov, D. A., Nikiforov, N. G., & Orekhov, A. N. 2016. *Macrophages and Their Role in Atherosclerosis: Pathophysiology and Transcriptome Analysis*. <https://doi.org/10.1155/2016/9582430>
- Cheraghi, M., & Asadi-Samani, M., 2016. Atherosclerosis: pathophysiology and promising herbal remedies in traditional Persian medicine.
- Crawford MH. 2009. *A Lange medical book CURRENT Diagnosis & Treatment Cardiology*, ed III. New York: Mc Graw Hill.
- Departemen Agama RI, 2005. *Alquran dan Terjemahannya*. Bandung: Penerbit Jumanatul Ali.
- Dinkes Kota Malang. 2015. *Profil Kesehatan Kota Malang*. Malang: Dinas Kesehatan Kota Malang.
- Djohari M, & Syamsu. 2009. Modified Low Density Lipoprotein (LDL) in Atherogenesis Process, *The Indonesian Journal of Medical Science*, 1(8)
- Elnovreny, Jane. 2015. Analisis Perbedaan Komposisi Asam Lemak dan Kadar Kolesterol pada Otak Sapi dan Otak Kambing. [Tesis]. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sumatera Utara Medan.
- European Society of Cardiology (ESC). 2012. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure, *Eur Heart J*.
- Fan, J., Kitajima, S., Watanabe, T., Xu, J., Zhang, J., Liu, E., *et al.* 2015. Rabbit models for the study of human atherosclerosis: From pathophysiological

- mechanisms to translational medicine. *Pharmacol. Ther.* 146, 104–119. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.09.009>
- Fuhrman, B., Rosenblat, M., Hayek, T., Coleman, R., Aviram, M., 2000. Ginger Extract Consumption Reduces Plasma Cholesterol, Inhibits LDL Oxidation and Attenuates Development of Atherosclerosis in Atherosclerosis Apolipoprotein E-Deficient Mice. *J. Nutr.* 130, 1124–1231.
- Fuller, Cindy J., Jialal, Ishwarlal. 1994. Effects of Antioxidants and Fatty Acids on Low-Density-Lipoprotein Oxidation, *Am J Clin Nutr*;60.
- Garluci, Shara. 2010. Kultur Kalus Daun Selasih (*Ocimum gratissium forma caryophyllatum* Back.) dan Uji Aktivitas Antibakteri Fraksi *n*-Heksan Kalus Daun terhadap Bakteri *Escherichia coli* dan *Staphylococcus aureus* dengan Metode Bioautografi. Skripsi. Yogyakarta: Universitas Gadjah Mada.
- Ghani, Lannywati, Susilawati, Dewi Made, Novriani, Harli. 2016. Faktor Risiko Dominan Penyakit Jantung Koroner di Indonesia. *Buletin Penelitian Kesehatan*, 44(3)
- Halvorsen, B., Otterdal, K., Dahl, T.B., Skjelland, M., Gullestad, L., Øie, E., *et al.*, 2008. Atherosclerotic Plaque Stability—What Determines the Fate of a Plaque? *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 183–194. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2008.09.001>
- Hanson MA, Freed MT, Argenio SL, Agunwamba AO, Hanson TR. 2013. Coronary Artery Disease. Elsevier [Internet]. 40(1):1–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23402459>
- Hansson, G.K. 2009. Atherosclerosis—an immune disease: The Anitschkov Lecture 2007. *Atherosclerosis* 202, 2–10.
- Helft, G., Worthley, S.G., Fuster, V., Fayad, Z.A., Zaman, A.G., Corti, R., *et al.*, 2002. Progression and Regression of Atherosclerotic Lesions: Monitoring With

- Serial Noninvasive Magnetic Resonance Imaging. *Circulation*, 993–998.
<https://doi.org/10.1161/hc0802.104325>
- Hidayati, N.A., Listyawati, S., dan Setyawan, A.D. 2008. Kandungan kimia dan uji antiinflamasi ekstrak etanol *Lantana camara* L. pada tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) jantan. *Bioteknologi*.
- Ignatowski, A.C. 1908. Influence of animal food on the organism of rabbits. *Izv Imp Voenno-Med Akad Peter*, 154–173.
- Insull, W., 2009. The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. *Am. J. Med.*, S3–S14.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.10.013>
- International Atherosclerosis Society. 2009. *Risk Factors of Atherosclerosis: Highlights*. USA: Lipid Metabolism Laboratory Tufts University
- Kabo, P. 2014. *Penyakit Jantung Koroner*. Jakarta: Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Kalyan, P., Kumar, M. R., Kavitha, K. 2012. *Pharmacological Actions of Ocimum sanctum – Review Article*. 1(3), 406–414.
- Kapourchali, F.R., 2014. Animal models of atherosclerosis. *World J. Clin. Cases*.
<https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i5.126>
- Kattoor, A.J., Pothineni, N.V.K., Palagiri, D., Mehta, J.L. 2017. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr. Atheroscler. Rep.* <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0678-6>
- Kayastha, B. L. 2014. Studies Queen of herbs tulsi (*Ocimum sanctum*) removes impurities from water and plays disinfectant role, *Journal of Medicinal Plants*, 1–8.

- Kemenkes RI. 2012. *Survei Kesehatan Dasar Indonesia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Khanna, N., Arora, D., Halder, S., Mehta, A.K., Garg, G.R., Sharma, S.B., *et al.*, 2010. Comparative effect of *Ocimum sanctum*, *Commiphora mukul*, folic acid and ramipril on lipid peroxidation in experimentally-induced hyperlipidemia. *Indian J Exp Biol*.
- Krishna, Sai, Ramesh, Bavani, Kumar, Prem. 2014. "Tulsi"-the Wonder Herb (Pharmacological Activities of *Ocimum sanctum*). *American Journal of Ethnomedicine*, 1(1), 089-095
- Kulkarni, K. V., Adavirao, B. V. 2018. A review on: Indian traditional shrub Tulsi (*Ocimum sanctum*). *The unique medicinal plant*. 6(2), 106–110.
- Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. 2012. *Buku Ajar Patologi Edisi 7*. Jakarta: EGC.
- Kumar, Abbas, Fausto, Mitcheel. 2007. *Robbins Basic Pathology, 8th ed*. Singapura: Elsevier.
- Kurniasih. 2014. *Khasiat Dahsyat Kemangi*. Yogyakarta: Pustaka Baru Press.
- Leonard, Lily S,. 2011. *Pathophysiology of Heart Disease 5th ed*. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins.
- Libby, P. 2012. Inflammation in Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2045–2051. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.179705>
- Lintong, Poppy. 2009. Perkembangan Konsep Patogenesis Aterosklerosis, *Jurnal Biomedik*, 1(1), hlm. 12-22.
- Loukas, M., Saad, Y., Tubbs, R. S., & Shoja, M. M. 2010. The heart and cardiovascular system in the Qur'an and Hadeeth. *International Journal of Cardiology*, 140(1), 19-23. doi:10.1016/j.ijcard.2009.05.011

- Lusis, A.J., 2000. Atherosclerosis. *Nature*, 233–241.
<https://doi.org/10.1038/35025203>
- Mahfouz MM, & Kummerow FA, 2000. Cholesterol-Rich Diets Have Different Effect on Lipid Peroxidation, Cholesterol Oxides and Antioxidant Enzymes in Rats and Rabbits. *J Nuir Biochem*, 11 : 293-302.
- Mamun-Or-Rashid, A.N.M., Azam, M., Dash, B.K., Hafiz, F.B., Sen, M.K., 2013. Ethnomedicobotanical Study on *Ocimum sanctum* L. (Tulsi) - A Review 2, 7.
- Mann J, Truswell AS. 2014. *Buku Ajar Ilmu Gizi edisi 4*. Jakarta: EGC.
- Maramis R, Kaseke M, Tanudjadja GN. 2014. Gambaran Histologi Aorta Tikus Wistar dengan Diet Lemak Babi Setelah Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata*). *Jurnal ebiomedik*, 2(2).
- Martinet, W., Schrijvers, D.M., De Meyer, G.R.Y., 2011. Necrotic cell death in atherosclerosis. *Basic Res. Cardiol.*, 749–760. <https://doi.org/10.1007/s00395-011-0192-x>
- Mojzisová, G, & Kuchta, Milan. 2001. Dietary flavonoids and risk of coronary heart disease. *Physiological research/Academia Scientiarum Bohemoslovaca*. 50. 529-35.
- Mosser, D.M., Edwards, J.P., 2008. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat. Rev. Immunol.*, 958–969. <https://doi.org/10.1038/nri2448>
- Nabel, Elizabeth, Braunwald E. 2012. A Tale of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine*, 366:54- 63.
- National Health, Lungs, Blood Institution. 2019. About health topics: Ischemic Heart Disease. Diakses Oktober 2019 dari <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/ischemic-heart-disease>

- Nayer A, Ortega LM. 2014. Catastrophic antiphospholipid syndrome: A clinical review. *J Nephrothol*, 3:9-17.
- Oikonomidis, N., Kavantzias, N., Korou, L. M., Konstantopoulos, P., Pergialiotis, V., Misiakos, E., *et al.* 2016. Pre-treatment with simvastatin prevents the induction of diet-induced atherosclerosis in a rabbit model. *Biomedical reports*, 5(6), 667–674. <https://doi.org/10.3892/br.2016.780>
- Orekhov, A., Bobryshev, Y., Sobenin, I., Melnichenko, A., Chistiakov, D., 2014. Modified Low Density Lipoprotein and Lipoprotein-Containing Circulating Immune Complexes as Diagnostic and Prognostic Biomarkers of Atherosclerosis and Type 1 Diabetes Macrovascular Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 12807–12841. <https://doi.org/10.3390/ijms150712807>
- Pandey, G., Madhuri, S. 2010. *Review Article Pharmacological Activities of Ocimum Sanctum (Tulsi): A Review*. 5(1), 61–66.
- Panjaitan, Risda. 2018. Histologi Aorta dan Kadar Kolesterol Darah Kelinci Jantan Setelah Pemberian Kombinasi Ekstrak Metanol Biji Pare (*Momordica charantia L.*) dan Depo Medroksiprogesteron Asetat (DMPA). [Skripsi]. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sumatera Utara Medan
- Pattanayak, P., Behera, P., Das, D., Panda, S., 2010. *Ocimum sanctum* Linn. A reservoir plant for therapeutic applications: An overview. *Pharmacogn. Rev.*, 95. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.65323>
- PERKI. 2018. *Pedoman Tatalaksana Sindroma Koroner Akut*. Jakarta: Centra Communication.
- Putra, Sitiatawa. 2012. *Khasiat Ajaib Kemangi*. Yogyakarta: Diva Press.

- Rafieian-Kopaei, M., Setorki, M., Doudi, M., Baradaran, A., Nasri, H., 2014. Atherosclerosis: Process, Indicators, Risk Factors and New Hopes. *Int. J. Prev. Med.*, 20.
- Rahmat, H., Rukmana, Herdi, Yudirachman. 2016. *Kemangi dan Selasih*. Yogyakarta: Liliy Publisher.
- Randolph, G.J., 2014. Mechanisms That Regulate Macrophage Burden in Atherosclerosis. *Circ. Res.*, 1757–1771. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.301174>
- Restiyani D.A., Yuniarni U. and Hazar S. 2015. Uji Aktivitas Anti Inflmasi dari Ekstrak Etanol Herba Kemangi (*Ocimum Americanum* L.) terhadap Tikus Jantan Wistar, Bandung.
- Riset Kesehatan Dasar. 2013. *Pokok-Pokok Hasil Riskesdas Indonesia tahun 2013*. Jakarta: Lembaga Penerbit Balitbangkes.
- Riset Kesehatan Dasar. 2018. *Hasil Utama Riskesdas 2018*. Jakarta: Lembaga Penerbit Balitbangkes.
- Robbins, C.S., Chudnovskiy, A., Rauch, P.J., Figueiredo, J.-L., Iwamoto, Y., Gorbato, R., *et al.*, 2012. Extramedullary Hematopoiesis Generates Ly-6C high Monocytes That Infiltrate Atherosclerotic Lesions. *Circulation*, 364–374. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.061986>
- Ross R. 1999. Atherosclerosis—a problem of biology of arterial wall cells and their interaction with blood components. *Arteriosclerosis*: 101-109
- Ross R. 1999. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med*: 115-126
- Samak, G., Rao, M., & Vasudevan, D. 2007. Hypolipidemic efficacy of *Ocimum sanctum* in the prevention of Atherogenesis in male albino rabbits, *Pharmacologyonline*: 115-127.

- Saputri, Chany, F., Zahara, R. 2017. Uji Aktivitas Anti-Inflamasi Minyak Atsiri Daun Kemangi (*Ocimum americanum L.*) pada Tikus Putih Jantan yang Diinduksi Karagenan. *Pharmaceutical Sciences And Research (PSR)*, 3(3), 107-119. doi:10.7454/psr.v3i3.3619
- Sargowo, Djanggan. 2015. *Patogenesis Aterosklerosis*. Malang: Brawijaya University Press.
- Satapathy, S. K., Kim, Y. J., Kataria A., *et al.* 2013. Higher prevalence and more severe coronary artery disease in hepatitis C virus-infected patients: a case control study, *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 3(3)
- Setyaji, D.Y., Prabandari, Y.S., Gunawan, I.M.A., 2018. Aktivitas fisik dengan penyakit jantung koroner di Indonesia. *J. Gizi Klin. Indones.*, 115. <https://doi.org/10.22146/ijcn.26502>
- Shah B.N., Seth K., & Mheswari K.M. 2011. A review on medical plants as source of anti-inflammatory agents. *Journal Research of Medicinal*, 5(2): 101- 111.
- Shelda, Havez, Futhura. 2017. *Hubungan Pola Makan dengan Kekambuhan Jantung Koroner di Rumah Sakit Tentara Tingkat II dr. Soepraoen Malang*. Skripsi. Tidak diterbitkan, Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang.
- Shikany, J. M., Safford, M. M., Newby, P. K., Durant, R. W., Brown, T. M., Judd, S. E. 2015. Southern dietary pattern is associated with hazard of acute coronary heart disease in the reasons for geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Circulation*, 132(9), 804-814. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014421>
- Singh, D., Chaudhuri, P. K. 2018. A review on phytochemical and pharmacological properties of Holy basil (*Ocimum sanctum L.*) Industrial Crops & Products A review on phytochemical and pharmacological properties of Holy basil (*Ocimum sanctum L.*). *Industrial Crops & Products* 118, 367-382.

<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.03.048>

- Singh, Vinod, Amdekar, Verma. 2010. *Ocimum Sanctum* (tulsi): Bio-pharmacological Activities. Webmed Central Pharmacology 2010;1(10):WMC001046
- Siva, M., Kr, S., Shanmugam, B., G, V. S., Ravi, S., K, S. R., & Mallikarjuna, K. 2016. *IJBCP International Journal of Basic & Clinical Pharmacology Review Article Ocimum sanctum: a review on the pharmacological properties*. 5(3), 558–565.
- Skaltsa, Helen & Tzakou, Olga & Singh, M. 1999. Note Polyphenols of *Ocimum sanctum* from Suriname. *Pharmaceutical Biology-PHARM BIOL*. 37. 92-94. 10.1076/phbi.37.1.92.6318.
- Soehnlein O. 2012. Multiple Roles for Neutrophils: Alarmin Evidence of a Hit and Run?. *Circ Res*, 110:1036-1038.
- Suanarunsawat, T., Devakul Na Ayutthaya, W., Songsak, T., Thirawarapan, S., & Pongshompoo, S. 2010. Antioxidant Activity and Lipid-Lowering Effect of Essential Oils Extracted from *Ocimum sanctum* L. Leaves in Rats Fed with a High Cholesterol Diet. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 46(1), 52–59.
- Tambunan S. 2014. Histopatologi Aorta Torasika Tikus Putih (*Rattus novergicus* Strain Wistar) Jantan Setelah Pemberian Diet Aterogenik Selama 12 Minggu. [Skripsi]. Fakultas Kedokteran Universitas Riau.
- Tari, Mayang, RR., Anindhita, Marwanti, Eti. 2019. Uji Aktivitas Analgetik-Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Karamunting (*Rhodymytrus Tomentosa* (Aiton) Hassk) terhadap Tikus Putih Jantan Galur Wistar. *Jurnal 'Aisyiyah Medika*, 4(2).
- Tavafi M. 2013. Complexity of diabetic nephropathy pathogenesis and design of investigations. *J Renal Inj Prev*.

- Verma, S. 2016. *Chemical constituents and pharmacological action of Ocimum sanctum (Indian holy basil-Tulsi)*. 5(5), 205–207.
- Williams, J. K., Suparto, I. 2004. Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular Disease: Lessons from a Monkey Model of Postmenopausal Women. *ILAR Journal*, 45(2), 139–146. <https://doi.org/10.1093/ilar.45.2.139>
- Winarti, Lina, & Wantiyah. 2011. Uji Efek Analgetika Ekstrak Rimpang Temu Kunci (*Boesenbergia pandurata (Roxb.) Schlechter* pada Mencit Jantan Galur Swiss. *Majalah Obat Tradisional*, 16(1); 26-33.
- World Health Organization (WHO). 2013. About Cardiovascular diseases. (https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/en/ Oktober 2019)
- World Health Organization (WHO). 2019. Ten threats to global health in 2019 (<https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019> Oktober 2019)
- Xiangdong, L., Yuanwu, L., Hua, Z., Liming, R., Qiuyan, L., Ning, L., 2011. Animal models for the atherosclerosis research: a review. *Protein Cell*, 189–201. <https://doi.org/10.1007/s13238-011-1016-3>
- Yu, X.-H., Fu, Y.-C., Zhang, D.-W., Yin, K., & Tang, C.-K. 2013. Foam cells in atherosclerosis. *Clinica chimica acta*, 424, 245-252.
- Zhang, H., Liu, Q., Lin, J., Wang, Y., Zhang, R., Hou, J., *et al.* 2017. Recombinant Human Thioredoxin-1 Protects Macrophages from Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Foam Cell Formation and Cell Apoptosis. *Biomolecules & therapeutics*.
- Zhao, J. F., Ching, L. C., Huang, Y. C., Chen, C. Y., Chiang, A. N., Kou, Y. R. 2012. Molecular mechanism of curcumin on the suppression of cholesterol accumulation in macrophage foam cells and atherosclerosis. *Molecular nutrition & food research*, 56(5), 691-701.

Zulfikar. 2009. Gambaran Histopatologi Jaringan Ateroma Aorta Potong Beku dari Kelinci New Zealand White (*Oryctolagus cuniculus*) Hiperlipidemik dengan dan Tanpa Antihiperlipidemia. [Skripsi]. Institut Pertanian Bogor.



LAMPIRAN

Lampiran 1. Hasil uji statistik jumlah makrofag

Tests of Normality

	Dosis EEDL	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Jumlah makrofag	.00	.287	4	.	.921	4	.541
	.01	.281	4	.	.862	4	.267
	10.00	.246	4	.	.929	4	.587
	25.00	.226	4	.	.923	4	.554
	50.00	.263	4	.	.894	4	.402

a. Lilliefors Significance Correction

Test of Homogeneity of Variance

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
Jumlah makrofag	Based on Mean	5.161	4	15	.008
	Based on Median	4.019	4	15	.021
	Based on Median and with adjusted df	4.019	4	7.487	.049
	Based on trimmed mean	5.132	4	15	.008

Robust Tests of Equality of Means

Jumlah makrofag

	Statistic ^a	df1	df2	Sig.
Welch	38.936	4	7.358	.000
Brown-Forsythe	18.501	4	5.584	.002

a. Asymptotically F distributed.

Descriptives

Jumlah makrofag

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
K	4	2.0750	.26857	.13428	1.6476	2.5024	1.70	2.33
S	4	5.1000	.42947	.21473	4.4166	5.7834	4.77	5.67
P1	4	4.3583	1.01921	.50961	2.7365	5.9801	3.07	5.30
P2	4	4.2167	.27822	.13911	3.7740	4.6594	3.97	4.60

P3	4	3.3333	.27889	.13944	2.8896	3.7771	3.10	3.70
Total	20	3.8167	1.16576	.26067	3.2711	4.3623	1.70	5.67

ANOVA

Jumlah makrofag

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	21.469	4	5.367	18.501	.000
Within Groups	4.352	15	.290		
Total	25.821	19			

Correlations

		Dosis EEDL	Jumlah makrofag
Dosis EEDL	Pearson Correlation	1	-.752**
	Sig. (2-tailed)		.001
	N	16	16
Jumlah makrofag	Pearson Correlation	-.752**	1
	Sig. (2-tailed)	.001	
	N	16	16

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Multiple Comparisons

Dependent Variable: Jumlah makrofag

Games-Howell

(I) Kelompok	(J) Kelompok	Mean Difference		Sig.	95% Confidence Interval	
		(I-J)	Std. Error		Lower Bound	Upper Bound
K(-)	K(+)	-3.02500*	.25327	.000	-4.0381	-2.0119
	P1	-2.28333	.52700	.070	-4.8469	.2802
	P2	-2.14167*	.19335	.000	-2.8672	-1.4161
	P3	-1.25833*	.19359	.004	-1.9849	-.5318
K(+)	K(-)	3.02500*	.25327	.000	2.0119	4.0381
	P1	.74167	.55300	.687	-1.7064	3.1897
	P2	.88333	.25586	.083	-.1317	1.8984
	P3	1.76667*	.25604	.005	.7515	2.7819

P1	K(-)	2.28333	.52700	.070	-.2802	4.8469
	K(+)	-.74167	.55300	.687	-3.1897	1.7064
	P2	.14167	.52825	.998	-2.4141	2.6974
	P3	1.02500	.52834	.436	-1.5302	3.5802
P2	K(-)	2.14167*	.19335	.000	1.4161	2.8672
	K(+)	-.88333	.25586	.083	-1.8984	.1317
	P1	-.14167	.52825	.998	-2.6974	2.4141
	P3	.88333*	.19697	.023	.1445	1.6222
P3	K(-)	1.25833*	.19359	.004	.5318	1.9849
	K(+)	-1.76667*	.25604	.005	-2.7819	-.7515
	P1	-1.02500	.52834	.436	-3.5802	1.5302
	P2	-.88333*	.19697	.023	-1.6222	-.1445

*. The mean difference is significant at the 0.05 level.

Lampiran 2. Surat Keterangan Kelaikan Etik



**KOMISI ETIK PENELITIAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**KETERANGAN KELAIKAN ETIK
"ETHICAL CLEARENCE"**

No: 006-KEP-UB-2020

**KOMISI ETIK PENELITIAN (ANIMAL CARE AND USE COMMITTEE)
UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

**TELAH MEMPELAJARI SECARA SEKSAMA RANCANGAN PENELITIAN YANG
DIUSULKAN, MAKA DENGAN INI MENYATAKAN BAHWA:**

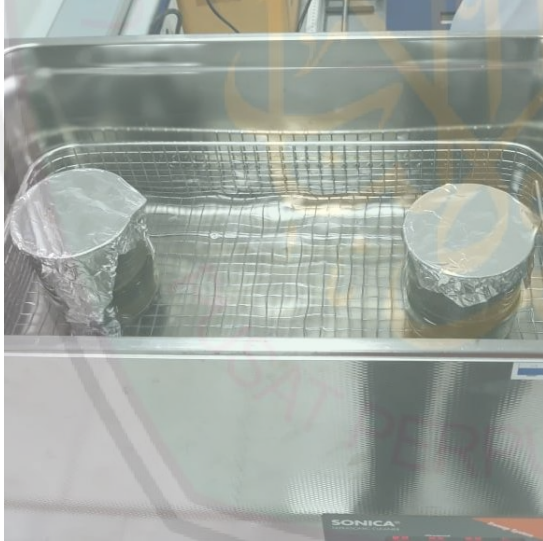
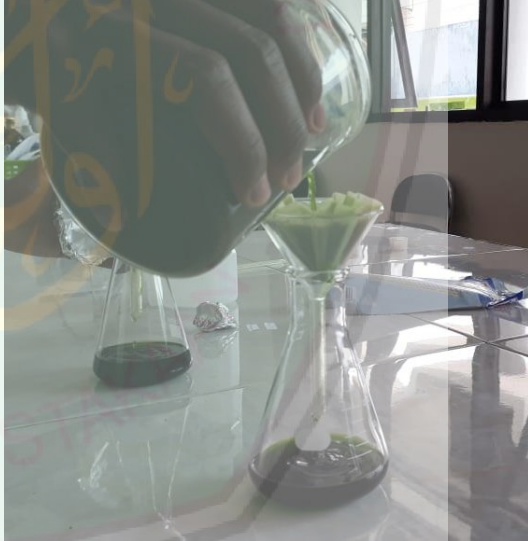
PENELITIAN BERJUDUL	: PENGARUH EKSTRAK ETANOLIK DAUN LAMPES (<i>Ocimum sanctum</i> L.) TERHADAP KADAR KOLESTEROL DARAH, JUMLAH MAKROFAG, SEL BUSA DAN KETEBALAN FATTY STREAK
PENELITI UTAMA	: ERMIN RACHMAWATI
ANGGOTA	: DZULMANIRA SYAFNI SIREGAR RISLAN FAIS MUHAMMAD YUSTIKA PERMATA SARI
UNIT/LEMBAGA/TEMPAT	: UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
DINYATAKAN	: LAIK ETIK

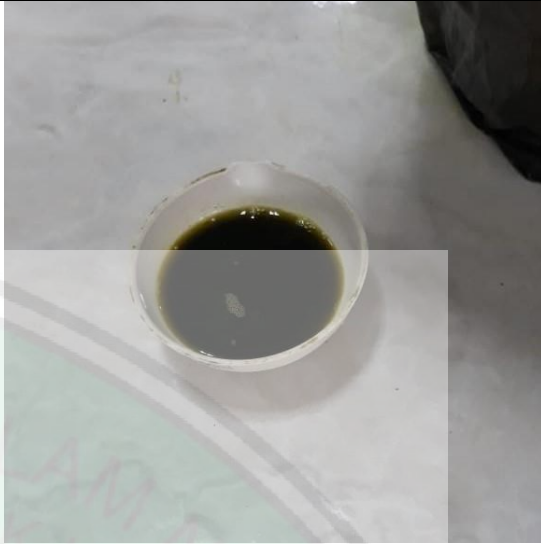
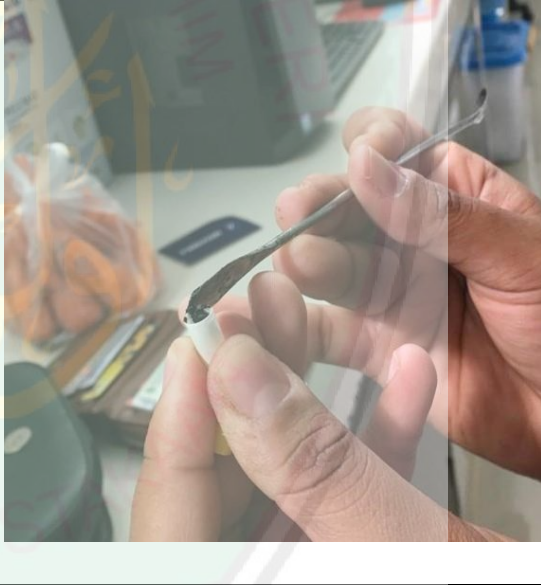
Mengingat, 15 Januari 2020



Prof. Dr. drh. Aulanni'am, DES.
NIP. 19600903 198802 2 001

Lampiran 3. Dokumentasi Pelaksanaan Penelitian

	
Penimbangan simplisia	Pencampuran dan pengadukan simplisia dengan etanol 96%
	
Proses sonikasi dengan UAE	Penyaringan hasil UAE

	
Evaporasi menggunakan <i>rotary evaporator</i>	Hasil evaporasi
	
Hasil ekstraksi lampes	Ekstrak lampes dimasukkan kedalam kapsul

	
Penimbangan kapsul yang berisi ekstrak lampes	Kondisi kebersihan kandang kelinci
	
Penimbangan kelinci	Pakan standar



Pemberian otak sapi



Pakan pelet NOVA



Pembiusan dan persiapan terminasi



Pembedahan dan pengambilan aorta dan organ kelinci