

**TESIS**

**EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata* L.)  
TERHADAP KADAR IL-6 PADA MAMMAE TIKUS BETINA  
SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI  
*Staphylococcus aureus***

**EFFECTIVITENESS OF ANNONA MURICATA L. LEAF  
EXTRACT ON  
IL-6 LEVEL TO SPRAGUE DAWLEY RAT INDUCED BY  
STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

**FEBY PURNAMASARI**

**P102171033**



**PROGRAM PASCASARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2019**

**TESIS**

**EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona muricata*  
L.) TERHADAP KADAR IL-6 PADA MAMMAE TIKUS BETINA  
SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI  
*Staphylococcus aureus***

**EFFECTIVITENESS OF ANNONA MURICATA L. LEAF  
EXTRACT ON IL-6 LEVEL TO SPRAGUE DAWLEY RAT  
INDUCED BY  
STAPHYLOCOCCUS AUREUS**

**FEBY PURNAMASARI**

**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR**

**2019**

**TESIS**

**EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRSAK (*ANNONA MURICATA L.*)  
TERHADAP KADAR IL-6 PADA MAMMAE TIKUS BETINA  
*SPRAGUE DAWLEY* YANG DIINDUKSI  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS***

Disusun dan Diajukan Oleh

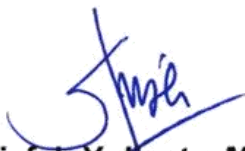
**FEBY PURNAMASARI**

**NIM P102171033**

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada Tanggal 25 Juli 2019

Menyetujui,  
Komisi Penasehat,



Dr. Risfah Yulianty, M.Si., Apt.  
Ketua



Dr. dr. Syamsa Latief, M.Kes  
Anggota

Ketua Program Studi  
Magister Ilmu Kebidanan



Dr. dr. Sharvianty Arifuddin, Sp. OG(K)

Dekan Sekolah Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin



Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan dibawah ini ;

Nama : Feby Pumamasari  
Nomor Induk Mahasiswa : P102171033  
Program Studi : Ilmu Kebidanan

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebahagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi perbuatan tersebut.

Makassar, 25 Juli 2019

Yang membuat pernyataan

  
Feby Pumamasari



## ABSTRAK

**FEBY PURNAMASARI.** *Efektivitas Ekstrak Daun Sirsak (Annona Muricaria L.) terhadap Kadar IL-6 pada Mammarye Tikus Betina Sprague Dawley yang Diinduksi Staphylococcus Aureus (dibimbing oleh Risfah Yulianty dan Syamsa Latief).*

Penelitian ini bertujuan menganalisis efektivitas ekstrak daun sirsak dapat berpengaruh terhadap kadar IL-6 pada mammarye tikus betina *sprague dawley* yang diinduksi *staphylococcus aureus*.

Penelitian ini menggunakan jenis penelitian eksperimen semu atau desain quasi eksperimental dengan rancangan *posttest only control grup design* dengan melihat kadar IL-6 hari ke-11 dan ke-14 setelah induksi bakteri *staphylococcus aureus* dan pemberian tretmen pada mammarye tikus betina *sprague dawley*. Pengambilan sampel darah dilakukan pada mata tikus sebanyak dua kali dengan pemeriksaan elisa kit. Data dianalisis dengan menggunakan uji *posthock* dan dilanjutkan dengan uji Mann Whithney.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan kadar IL-6 pada kelompok kontrol ( $p= 0,062 > \alpha= 0,05$ ) dan kelompok antibiotik ( $p= 0,0514 > \alpha= 0,05$ ). Pada kelompok daun sirsak ( $p= 0,037$ ) dan kelompok antibiotik + daun sirsak serta kelompok kontrol ( $p= 0,030 >$ ). Hal tersebut menunjukkan bahwa ada perbedaan pada IL-6. Nilai *mean* pada kelompok sirsak  $7,50 \pm 1,74$  pg/ml hari ke-11, dan  $7,50 \pm 1,741$  pg/ml hari ke-14, dan  $4,73 \pm 1,36$  pg/ml hari ke-14. Implikasi penelitian ini adalah ekstrak daun sirsak atau kombinasi antibiotik + ekstrak daun sirsak dapat dijadikan sebagai terapi komplementer untuk mastitis yang disebabkan oleh bakteri *staphylococcus aureus*.

Kata kunci: ekstrak daun sirsak, kadar IL-6, tikus betina *sprague dawley*





## ABSTRACT

**FEBY PURNAMASARI.** *The Effectiveness of Soursop Leaf Extract (Annona Muricara L) on IL-6 Level of Sprague Dawley Female Rat Mammas Inducted with Staphylococcus Aureus* (supervised by **Risfah Yulianty** and **Syamsa Latief**)

This study aims to analyze the effectiveness of soursop leaf extract on IL-6 level of Sprague dawley female rat mammas inducted with Staphylococcus aureus.

The research used quasi experiment design with post-test only control group design by looking at IL-6 level on day 11 and 14 inducted with Staphylococcus aureus and giving treatment to Sprague dawley female rat mammas. The sample of blood was taken from rats' eyes twice using elisa kit treatment. The data were analysed using post Hock test and continued with Mann Whitney test.

The results of the research indicate that there is no difference between IL-6 level in control group ( $p=0.062 > \alpha = 0.05$ ) and the one in antibiotic group ( $p=0.0514 > \alpha = 0.05$ ). Soursop leaf group ( $p=0.037$ ), antibiotics + soursop leaf group, and control group ( $p=0.30 >$ ) indicate that there is a difference of IL-6 level. The mean value of soursop is  $7.50 \pm 1.74$  pg/ml for day 11 and  $7.50 \pm 1.741$  pg/ml for day 14. The mean value of soursop group + antibiotics is  $7.46 \pm 2.66$  pg/ml for day 11 and  $4.73 \pm 1.36$  pg/ml for day 14. The implication of this research is that soursop leaf or the combination of antibiotics + soursop leaf extract can function as complementary therapy for mastitis caused by Staphylococcus aureus bacteria.

Key words: soursop leaf extract, IL-6 level, Sprague dawley female rats.



## PARKATA

Puji syukur peneliti panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan berkah, rahmat dan karunia-Nya sehingga peneliti dapat menyelesaikan tesis ini sebagai salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Studi Magister Ilmu Kebidanan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar.

Banyak kendala yang dihadapi oleh peneliti dalam rangka penyusunan tesis ini, yang hanya berkat bantuan berbagai pihak, maka tesis ini selesai pada waktunya. Dalam kesempatan ini peneliti dengan tulus menyampaikan banyak terima kasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada:

1. Ibu Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu M.A selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Bapak Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar.
3. Ibu Dr.dr.Sharvianty Arifuddin, Sp.OG (K) Ketua Program Studi Magister Ilmu Kebidanan Universitas Hasanuddin Makassar
4. Ibu Dr. Risfah Yulianty, M.Si., Apt selaku Pembimbing I yang telah membimbing dan mengarahkan peneliti dalam menyelesaikan Tesis ini dengan penuh ketulusan dan kesabaran.
5. Bapak Dr. dr. Syamsa Latief., M.Kes selaku Pembimbing II yang telah membimbing dan mengarahkan peneliti dalam menyelesaikan Tesis ini dengan penuh ketulusan dan kesabaran.

6. Segenap Dosen dan Staff Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin Makassar yang telah memberikan bekal ilmu dan pengetahuan yang tak ternilai harganya.
7. Terkhusus kepada kedua orang tuaku yang tercinta ayahanda M. Yusuf dan Ibu Dra. In Holle serta kepada seluruh keluargaku yang telah memberikan motivasi, do'a dan pengorbanan materi maupun non-materi selama peneliti dalam proses pendidikan sampai selesai.

Semoga segala kebaikan dan bantuan yang telah diberikan kepada peneliti mendapat pahala dan imbalan yang setimpal dari Allah SWT. Aamiinyaa Rabbal Aalamiin...

Makassar, Mei 2019

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	ii
<b>PERYATAAN KEASLIAN TESIS</b> .....	iii
<b>ABSTRAK</b> .....	iv
<b>ABSTRACT</b> .....	v
<b>PRAKATA</b> .....	vi
<b>DAFTAR ISI</b> .....	viii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	x
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xi
<b>DAFTAR LAMPIRRAN</b> .....	xii
<b>DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN</b> .....	xiii
 <b>BAB I : PENDAHULUAN</b>	
A. Latar belakang .....	1
B. Rumusan masalah .....	5
C. Tujuan penelitian.....	5
D. Kegunaan penelitian .....	6
E. Ruang lingkup Penelitian .....	6
F. Definisi dan Istilah .....	6
G. Sistematika dan Organisasi .....	7
 <b>BAB II : TINJAUAN PUSTAKA</b>	
A. Tinjauan tentang Mastitis .....	8
B. Tinjauan tentang inflamasi .....	13
C. Tinjauan tentang <i>Staphylococcus aureus</i> .....	14
D. Tinjauan tentang respon imun terhadap <i>Staphylococcus Aureus</i> ..... .....	18
E. Tinjauan tentang IL-6 pada <i>Staphylococcus Aureus</i> .....	18
F. Tinjauan tentang Daun Sirsak ( <i>Annona Muricata L</i> ) .....	20
G. Tinjauan tentang Daun Sirsak terhadap ka	
H. dar IL-6 .....	24

I. Tinjauan tentang Hewan coba .....	25
J. Kerangka Teori .....	28
K. Hipotesis .....	29
L. Definisi Operasional .....	29
M. Kerangka Konsep.....	30
<b>BAB III : METODE PENELITIAN</b>	
A. Rancangan penelitian .....	31
B. Lokasi dan waktu penelitian .....	31
C. Populasi dan teknik sampel .....	32
D. Instrumen pengumpulan data .....	34
E. Etika penelitian.....	41
F. Analisis Data .....	42
G. Alur Penelitian .....	43
<b>BAB IV : HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN</b>	
A. Hasil Penelitian dan Pembahasan .....	44
<b>BAB V : KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
A. Kesimpulan .....	50
B. Saran .....	50
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	
<b>LAMPIRAN</b>	

## DAFTAR TABEL

Tabel 1. Taksonomi tanaman sirsak (Wagner, W. L, 2011) .....	21
Tabel 2. Taksonomi tikus putih .....	27
Tabel 3. Hasil uji fitokimia kandungan senyawa daun sirsak ( <i>Annona muricata L.</i> ) .....	47
Tabel 4. Rerata perbedaan kadar IL-6 pada masing-masing kelompok perlakuan tikus betina <i>Sprague dawley</i> diinjeksi bakteri <i>S.</i> <i>aureus</i> hari ke-3 (selama perlakuan) dan hari ke-6 (setelah perlakuan) .....	48
Tabel 5. Analisis perbedaan kadar IL-6 hari ke-3 (selama perlakuan) dan hari ke-6 (setelah perlakuan) .....	50



**DAFTAR GAMBAR**

Gambar 1. Mekanisme Terjadinya Inflamasi (Anonim, 2012) .....	15
Gambar 2. Staphylococcus aureus yang Dilihat dari Mikroskop Elektron) . .....	16
Gambar 3. Daun Sirsak ( <i>Annona muricata L</i> ) .....	22
Gambar 4. Kerangka Teori .....	29
Gambar 5. Kerangka Konsep .....	32
Gambar 6. Trend kadar IL-6 pada masing-masing kelompok tikus betina Sprague dawley pada perlakuan hari-3 dan ke-6.....	50

## DAFTAR LAMPIRAN

1. Surat Keputusan Pembimbing dan Penguji
2. Surat Rekomendasi Persetujuan Komisi Etik
3. Surat Keterangan Telah Penelitian Melakukan Penelitian Dari Laboratorium Mikrobiologi RSP Universitas Hasanuddin
4. Surat Keterangan Telah Penelitian Melakukan Penelitian Dari Laboratorium Entomologi Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
5. Surat Keterangan Telah Penelitian Melakukan Penelitian Dari Laboratorium Fakultas Biofarmaka Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar
6. Master tabel
7. Perhitungan Dosis Ekstrak Daun Sirsak
8. Perhitungan Dosis Antibiotic Cefadroxil
9. Dokumentasi penelitian
10. Hasil output SPSS

## DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN

<b>Lambang/singkatan</b>	<b>Arti dan keterangan</b>
IL-6	Interleukin 6
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Annona muricata L.</i>	<i>Annona muricata Liin</i>
ASI	Air Susu Ibu
WHO	<i>World Health Organization</i>
IDAI	Ikatan Dokter Anak Indonesia
SPSS	Statistical Package for Social Science
(mL)	mili Liter
$\rho$	Value
(NA)	Natrium
BB/hr	Berat Badan/hari
cm	Centi meter
kg	Kilo gram
mg	Mili gram
AD2	Pakan ayam/ pakan tikus
RSP	Rumah Sakit Pendidikan Unhas
DNA	Deoxyribonucleic acid
CFU	Colony Forming Unit
TNF $\alpha$	Tumor Necrosis Factor Alpha
NA CMC	Natrium Carboxymethyl Cellulose
%	Persen
pg/ml	Picogram/milliliter
$\mu\text{gL}$	<i>Micro liter</i>
Elisa KIT	Enzyme-linke Immunosorbent KIT

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang**

Mastitis merupakan suatu proses peradangan pada satu atau lebih segmen payudara yang mungkin disertai infeksi atau tanpa infeksi. (Amir, 2014; Alasiry, 2012). Mastitis karena infeksi disebabkan oleh bakteri, *Staphylococcus aureus* yang merupakan penyebab utama (Fursova, *et al*, 2018; Lai & Perg, 2017; Jahanfar, 2016; Chen, 2013). Mastitis tidak hanya terjadi pada wanita menyusui namun dapat pula terjadi pada ruminansia (hewan herbivora) yang menyebabkan kerugian ekonomi, dan mempengaruhi kesejahteraan hewan. (Fursova, *et al*, 2018; Sharifi, *et al.*, 2018; Camperio, *et al.*, 2017; Zbinden, *et al.*, 2014)

The American Society memperkirakan 241.240 wanita Amerika Serikat terdiagnosis mastitis sebanyak 24.600 orang dan di Australia sebanyak 14.791 orang. Hasil penelitian menyatakan bahwa satu dari lima wanita yang menyusui cenderung mengalami mastitis akut pada kelompok wanita Iran. (Zarshenas, *et al.*, 2017). Di Indonesia diperkirakan wanita yang terdiagnosis mastitis berjumlah 876.665 orang. Studi terbaru menunjukkan kasus mastitis meningkat hingga 12-35%. Insiden mastitis dilaporkan sekitar 33% pada wanita menyusui. Sebagian besar mastitis terjadi dalam 6 minggu pertama setelah bayi lahir (paling sering pada minggu ke-2 dan ke-3 pascasalin). (Anasari, & Sumarni, 2014).

Terjadinya mastitis disebabkan oleh infeksi bakteri, salah satunya adalah *Staphylococcus aureus* yang merupakan bakteri gram positif (Samantha, *et al*, 2018; Choi, *et al.*, 2015; Isabel, *et al*, 2015; Jawetz, 1995; Novick, 2000). Selain itu, infeksi bakteri (*S. aureus*) ini dapat menimbulkan penyakit lain diantaranya pneumonia, flebitis, meningitis, infeksi saluran kemih, endocarditis. (Ryan, 1994).

Respon imun terhadap *S. aureus* bertujuan untuk mendeteksi peradangan dan mengeliminasi bakteri. Respon imun dapat melibatkan berbagai macam sel salah satunya sitokin yang merupakan polipeptida / glikoprotein dengan berat molekul rendah yaitu antara 8-40 KD yang diproduksi dan disekresi oleh berbagai sel yang berperan dalam respon imun bawaan atau natural, dan respon imun yang didapatkan atau adaptif sebagai respon terhadap masuknya antigen dalam tubuh. Sitokin berfungsi sebagai sinyal interseluler yang mengatur hampir semua proses biologis penting seperti aktivasi, pertumbuhan, proliferasi, diferensiasi, proses inflamasi sel, imunitas serta ketahanan jaringan (Zou, *et al.*, 2018; Silva, 2017; Soeroso, 2007).

Makrofag memproduksi berbagai sitokin seperti TNF  $\alpha$ , IL-1, IL-6, dan IL-8. Interleukin 6 merupakan sitokin pro-inflamasi yang berperan penting dalam respon imun. (Han, *et al.*, 2016; Sugimoto, 2015; Kruspe, *et al.*, 2014; Ishartadiati, 2010). Contoh sitokin yang diproduksi oleh makrofag adalah IL-6 berfungsi sebagai imunitas yang diproduksi oleh fagosit monokuler, sel endotel vascular, fibroblast dan sel lain sebagai

respon terhadap mikroba dan sitokin lain. (Baratawidjaja & Rengganis, 2012)

Sirsak (*Annona muricata L*) merupakan salah satu tanaman buah asli tropis yang berasal dari Karibia, Amerika Tengah, Amerika Utara, Amerika Selatan. (Oloyede, *et al*, 2015; Moreno, *et al*, 2014; Lutchmedial, *et al*, 2004; Teyler, 2002). Sirsak yang secara tradisional digunakan untuk mengobati sakit kepala, hipertensi, batuk, asma, dan obat penenang. (Lans., 2006). Dari sekian banyak tanaman obat, daun sirsak dimanfaatkan secara tradisional untuk mengobati inflamasi. (Swarnakar, 2014)

Daun sirsak mengandung senyawa bioaktif yang bermanfaat sebagai anti kanker, anti tumor, anti virus, anti jamur, anti inflamasi, anti depresi, anti diabetes, anti kejang, analgesic, anti bakteri dan penurunan tekanan darah. (Mulia, *et al.*, 2015; Zuhud, 2011; Sardi, 2009).

Saat ini lebih dari 200 senyawa acetogenin telah diidentifikasi dan diisolasi dari tumbuhan sirsak (Ana, 2016). Senyawa kimia yang terkandung dalam daun sirsak antara lain : flavan, flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan minyak atsiri. (Adewole, 2009). Flavonoid dapat menghambat siklooksigenase atau lipooksigenase dan menghambat akumulasi leukosit di daerah sehingga dapat menjadi antiinflamasi. (Agustin, 2015; Narande , *et al*, 2013). Hasil analisa menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak mempunyai potensi sebagai anti inflamasi. (Rahmawati, *et al*, 2012). Studi pada daun sirsak telah menunjukkan efek

sitotoksik penting terhadap berbagai jalur sel kanker. (Moghadamtousi, *et al.*, 2015).

Studi lain mengenai efek antiinflamasi ekstrak daun sirsak pada tikus betina menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak memiliki efek antiinflamasi pada dosis 0,182 g/kgBB; 0,546 g/kgBB; dan 0,91 g/kgBB. Sedang efek penurunan volume inflamasi sudah dapat terlihat pada dosis 0,182g/kgBB. (Rahmawati, *et al*, 2012)

Pada penelitian mengenai aktivitas antibakteri ekstrak daun sirsak menggunakan pelarut etanol 70 % menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak dengan konsentrasi 125 mg/ml dapat menghambat pertumbuhan bakteri namun dapat pula digunakan 5 konsentrasi diantaranya 150, 125, 100, 70, 50 mg/ml. (Friska, *et al*, 2017)

Studi lain terkait konsentrasi aktivitas ekstrak daun sirsak dalam menurunkan kadar TNF  $\alpha$  dengan menggunakan dua konsentrasi yakni 100 mg/KgBB/hari dan 200 mg/KgBB/hari sehingga yang menunjukkan penurunan kadar TNF  $\alpha$  terdapat pada konsentrasi 100 mg/KgBB/hari. (Estela, *et al*, 2016)

Selain itu terdapat juga antibiotic yang mampu menghambat bakteri mastitis, dimana studi antibiotik yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri diantaranya amoxicillin, gestamin, cephalotin, enrofloxacin, oxytetracycline, amikacin, tetracyclin, chloramphenicol, ciprofloxacin, oxacillin, cefadroxil, gentamycin,, lincomycin, dan enrofloxacin. (Fadel & Anwar, 2014)



Berdasarkan uraian di atas bahwa daun sirsak banyak tersedia di daerah tropis terutama Indonesia, dan penelitian tentang antiinflamasi pada mastitis belum pernah dilakukan sebelumnya. Dan IL-6 dihubungkan sebagai indikator peradangan maka untuk mengetahui efektifitas dari ekstrak daun sirsak terhadap peradangan sehingga diperlukan uji efek pemberian ekstrak daun sirsak terhadap kadar IL-6 pada mammae tikus betina *Sprague dawley* yang diinduksi *Staphylococcus aureus*.

### **B. Rumusan Masalah**

“Apakah ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L*) efektif menurunkan kadar IL-6 pada mammae tikus betina *Sprague dawley* yang di induksi *Staphylococcus aureus*?”

### **C. Tujuan Penelitian**

Untuk menganalisa efektivitas ekstrak daun sirsak pada hari ke-3 dan hari ke-6 terhadap kadar IL-6 pada mammae tikus betina *Sprague dawley* yang diinduksi *Staphylococcus aureus*

### **D. Kegunaan Penelitian**

1. Diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang efek ekstrak daun sirsak (*Annona Muricata L*) dalam menurunkan IL-6
2. Diharapkan dapat digunakan sebagai referensi untuk penelitian lebih lanjut sehubungan dengan ekstrak daun sirsak sebagai anti inflamasi untuk pengobatan mastitis yang disebabkan oleh bakteri *S. aureus* yang di uji cobakan pada manusia.

### E. Ruang Lingkup Penelitian

Adapun ruang lingkup dari penelitian ini adalah :

1. Subjek penelitian ini adalah ekstrak daun sirsak (*Annona Muricata L*) sebagai anti inflamasi
2. Objek penelitian ini adalah kadar sitokin pro-inflamasi khususnya IL-6 pada tikus betina *Sprague Dawley* yang di induksi *S.aureus*.

### F. Definisi dan Istilah

Anti inflamasi	:	Obat yang dapat menghilangkan radang yang disebabkan bukan karena mikroorganisme (non infeksi)
IL-6	:	Interleukin yang berfungsi sebagai sitokin pro-inflamasi
Mammae	:	Payudara
Sitokin	:	Suatu molekul protein yang dikeluarkan oleh sel ketika diaktifkan oleh antigen
Sitokin pro-inflamasi	:	Protein yang memberikan sinyal kepada system imun untuk bekerja lebih keras
Flavonoid	:	Senyawa yang terdiri dari 15 atom karbon yang umumnya tersebar di dunia tumbuhan  Interleukin yang berfungsi sebagai antiinflamasi yang dapat menurunkan aksi atau produksi dari satu atau lebih sitokin proinflamasi
Makrofag	:	Sel pada jaringan yang berasal dari sel darah

putih yang membersihkan tubuh dari partikel mikroskopis yang tidak diinginkan seperti bakteri dan sel mati.

- Patogen : Agen biologis yang menyebabkan penyakit pada inangnya
- Respon imun : respon tubuh berupa suatu urutan kejadian yang kompleks terhadap antigen untuk mengeliminasi antigen tersebut
- Stasis : Penyumbatan atau perlambatan aliran darah atau cairan tubuh lainnya.

### **G. Sistematika Penulisan**

Secara garis besar pembahasan pada penelitian ini terbagi dalam beberapa bagian, antara lain :

1. BAB I : Pendahuluan, meguraikan latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, lingkup penelitian, dan sistematika.
2. BAB II : Tinjauan pustaka, kerangka teori, kerangka konsep hipotesis, dan defenisi operasional.
3. BAB III : Metode penelitian dikemukakan mengenai jenis penelitian, lokasi dan waktu penelitian, populasi dan sampel, jenis data dan sumber data, teknik pengumpulan data, dan analisa data.
4. BAB IV : Hasil penelitian dan pembahasan
5. BAB V : Kesimpulan dan saran

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan tentang Mastitis**

Mastitis merupakan suatu proses peradangan pada satu atau lebih segmen payudara yang mungkin disertai infeksi atau tanpa infeksi. (Amir, 2014; Alasiry, 2012). Mastitis adalah respon infeksi kelenjar susu yang terutama disebabkan oleh infeksi bakteri. (Zandkarimi, 2017). Mastitis adalah kondisi yang biasa terjadi pada wanita yang menyusui, yang biasa ditandai dengan panas, bengkak, suhu tubuh  $\geq 38,5$  °C dan rasa nyeri atau sakit disekitar payudara. (Lisa, 2014)

Mastitis adalah peradangan payudara yang disertai atau tidak disertai infeksi, mastitis karena infeksi disebabkan oleh bakteri, *Staphylococcus aureus* yang merupakan penyebab utama ( Fursova, *et al*, 2018; Lai, *et al*, 2017; Jahanfar, 2016; Chen, 2013). Patogen umum yang menyebabkan mastitis adalah *Staphylococcus Aureus* (*S. aureus*) dan *Escherichia coli* (*E. coli*) serta *Streptococcus*, dan *Bacillus spp.* (Svetlana, *et al.*, 2018)

Mastitis adalah respon inflamasi kelenjar susu yang terutama disebabkan oleh infeksi bakteri. Mastitis adalah peradangan kelenjar susu yang merupakan salah satu penyakit paling umum yang mempengaruhi ruminansia (hewan herbivora), dan menyebabkan kerugian ekonomi yang cukup besar, dan mempengaruhi kesejahteraan hewan. (Kusebauch, *et*

*al.*, 2018; Tomazi, *et al.*, 2018; Fursova K., *et al.*, 2018; Puspitasari, *et al.*, 2016; Sharifi S, *et al.*, 2018; Camperio C, *et al.*, 2017; Zbinden C, *et al.*, 2014)

Mastitis juga dikaitkan dengan penurunan produksi ASI (Air Susu Ibu) dan perubahan komposisi susu. Sebagai contoh, pada manusia mastitis dikaitkan dengan penyapihan dini yang berakibat penurunan pertumbuhan pada bayi. (John Barlow, 2011; Peters, Muller and Rose-John, 2015; Contreras & Rodríguez., 2011). Mastitis juga merupakan penyakit infeksi umum yang sering terjadi selama menyusui yang menyebabkan berkurangnya suplai ASI. (Wendy, 2014)

Dari sekian penjelasan mengenai mastitis, maka penulis menarik kesimpulan mastitis adalah peradangan atau infeksi kelenjar susu atau segmen payudara yang disebabkan oleh bakteri, diantaranya *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) dan *Escherichia coli* (*E. coli*) serta *Streptococcus*.

#### 1. Patofisiologi

Patogen umum yang menyebabkan mastitis adalah *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) dan *Escherichia coli* (*E. coli*) serta *Streptococcus*, dan *Bacillus spp.* (Svetlana, *et al.*, 2018; Yagdiran, *et al.*, 2016). *Staphylococcus aureus* adalah salah satu agen penyakit pada manusia dan hewan. Patofisiologi dimulai dari mikroorganisme (bakteri) memasuki kelenjar limfe sekitar duktus (periduktal) melalui

penyebaran hematogen (pembuluh darah) diawali di puting susu, yang akan berkembang biak. (Margherita, *et al.*, 2013).

Terjadi mastitis diawali dengan peningkatan tekanan di dalam duktus (saluran ASI/ duktus laktiferus) ke lobus sekresi akibat stasis ASI. Bila ASI tidak segera dikeluarkan maka terjadi tegangan alveoli yang berlebihan dan mengakibatkan sel epitel yang memproduksi ASI menjadi datar dan tertekan, sehingga permeabilitas jaringan ikat meningkat. Beberapa komponen (terutama protein kekebalan tubuh dan natrium) dari plasma masuk ke jaringan sekitar sel sehingga memicu respon imun. Stasi ASI, adanya respons inflamasi dan kerusakan jaringan memudahkan terjadi infeksi. (IDAI, 2013)

## 2. Gejala klinis

Gejala klinis terlihat pada payudara (mammas) seperti kemerahan, pembengkakan, panas, dan rasa nyeri. (Zandkarimi, 2017). Gejala klinis lainnya adalah sekitar payudara menjadi lunak, panas, bengkak, suhu tubuh  $\geq 38,5$  °C, menggigil, sakit seperti flu, dan rasa nyeri atau sakit di area payudara. (Lisa, 2014)

## 3. Penatalaksanaan dan pengobatan

### a. Pemberian ASI yang efektif

Perawatan mastitis dimulai dengan meningkatkan teknik menyusui. Jika ibu berhenti menyusui selama periode mastitis akan mengalami peningkatan stasis ASI dan lebih mungkin berkembang menjadi abses. Ibu tak perlu khawatir infeksi bakteri pada payudara

ibu akan tertular ke bayi justru ibu yang menyusui bayi dengan kondisi mengalami mastitis terbukti akan meningkatkan kadar antiinflamasi yang dapat melindungi bayi. (Spencer, 2008)

Pendekatan alternatif untuk payudara bengkak adalah mobilisasi cairan, yang bertujuan untuk mendorong cairan ke kelenjar getah bening aksila. Caranya, ibu bersandar dengan gerakan tangan lembut mulai memijat dari kulit areola ke aksila. Tidak ada penelitian yang mengatakan ada resiko pada bayi yang terus menyusui pada ibu yang terkena mastitis. Ibu yang tidak dapat melanjutkan menyusui harus mengelurkan ASI dengan tangan atau pompa. Karena penghentian menyusui secara tiba-tiba menyebabkan risiko yang lebih besar yaitu bisa mengarah ke abses payudara. (Bolman, *et al.*, 2013)

b. Tata laksana suportif

Hal yang diperlukan adalah ibu harus beristirahat, mengonsumsi cairan yang adekuat dan nutrisi berimbang. Anggota keluarga yang lain perlu membantu ibu di rumah agar ibu dapat beristirahat. Kompres hangat terutama saat menyusui akan membantu mengalirkan ASI, setelah menyusui atau memerah ASI, kompres dingin dapat dipakai untuk mengurangi nyeri dan bengkak. Pada payudara yang sangat bengkak kompres panas kadang membuat nyeri bertambah. Pada kondisi ini kompres dingin justru membuat ibu lebih nyaman.



Keputusan untuk memilih kompres panas atau dingin lebih tergantung pada kenyamanan ibu. (Bolman, *et al.*, 2013)

c. Penggunaan obat-obatan

1) Analgesik

Rasa nyeri merupakan faktor penghambat produksi hormon oksitosin yang berguna dalam proses pengeluaran ASI. Analgesik diberikan untuk mengurangi rasa nyeri pada mastitis. Analgesic yang dianjurkan adalah obat antiinflamasi seperti ibuprofen. Ibuprofen lebih efektif dalam menurunkan gejala yang berhubungan dengan peradangan dibandingkan parasetamol atau asetaminopen. Ibuprofen sampai dosis 1,6 gram per hari tidak terdeteksi pada ASI sehingga direkomendasikan untuk ibu menyusui yang mengalami mastitis. (Bolman, *et al.*, 2013)

Parasetamol dianggap aman untuk digunakan oleh ibu menyusui. Parasetamol adalah obat pilihan untuk analgesia jangka pendek dan anti-piretik. Dosis parasetamol maksimum 4 gram/24 jam. NSAID (*Non-steroid anti-inflammatory drugs*) seperti ibuprofen mungkin efektif dalam mengurangi gejala yang berhubungan dengan peradangan. Hal ini dapat aman digunakan saat menyusui karena hanya sejumlah kecil ibuprofen diekskresikan ke dalam ASI.

2) Antibiotik

Antibiotik oral untuk mastitis, antara lain ;

a) Amoxicillin/ klavulanat 875 mg, 2 kali sehari

- b) Cephalexin 500 mg, untuk 4 jam sehari
- c) Ciprofloxacin 500 mg, untuk 2 jam sehari (efektif untuk bakteri staphylococcus aureus)
- d) Clindamycin 300 mg, untuk 4 jam sehari (efektif untuk bakteri staphylococcus aureus)
- e) Dicloxacillin 500 mg, untuk 4 jam sehari
- f) Trimethoprim/ sulfamethoxazole 160 mg / 800 mg, 2 kali sehari (tidak untuk wanita menyusui dan efektif untuk bakteri staphylococcus aureus). (Spencer, 2008)

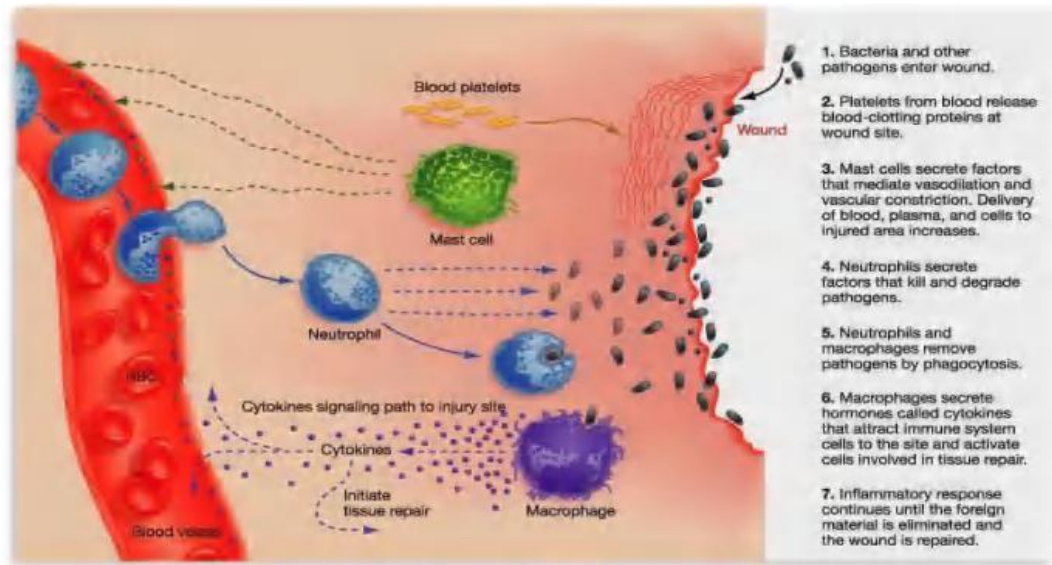
Selain itu terdapat juga antibiotik yang mampu menghambat bakteri mastitis, dimana studi antibiotik yang dapat menghambat pertumbuhan bakteri diantaranya amoxicillin, gestamin, cephalotin, enrofloxacin, oxytetracycline, amikacin, tetracyclin, chloramphenicol, ciprofloxacin, oxacillin, **cefadroxil**, gentamycin, lincomycin, dan enrofloxacin. (Fadel & Anwar, 2014)

### **B. Tinjauan tentang inflamasi**

Inflamasi merupakan respons protektif setempat yang ditimbulkan oleh cedera atau kerusakan jaringan yang berfungsi untuk menghancurkan dan mengurangi jumlah mikroorganisme penyebab infeksi maupun jaringan yang rusak akibat cedera. Proses peradangan melibatkan berbagai peristiwa yang dapat disebabkan oleh stimulus seperti invasi mikroorganisme patogen, iskemia, interaksi antigen-antibodi, serta paparan panas atau cedera fisik lainnya. Tanda terjadi inflamasi adalah

pembengkak/ edema, kemerahan, panas, nyeri dan perubahan fungsi.

(Anggraeny, 2016; Agustin, RI., 2015; Erlina R., 2007)



Gambar 1. Mekanisme Terjadinya Inflamasi (Anonim, 2012)

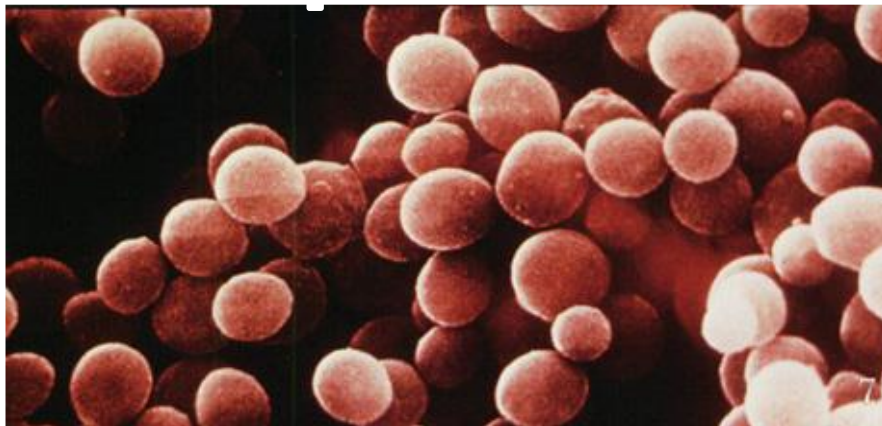
### C. Tinjauan tentang *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* adalah bakteri patogen yang dapat menginfeksi, bereplikasi, dan bertahan pada tubuh manusia dan hewan yang dapat mengancam kesehatan berupa peradangan pada payudara yang menghambat proses menyusui. (Tuchscher, *et al.*, 2010). *Staphylococcus aureus* adalah kuman Gram positif yang menimbulkan radang ringan (mastitis) karena induksi sintesis sitokin yang terlambat dan berkurang. (Isabel, 2015)

## 1. Klasifikasi

Klasifikasi bakteri *staphylococcus aureus* sebagai berikut (Jawetz, 2005) :

Kingdom	:	<i>Monera</i>
Class	:	<i>Bacilli</i>
Order	:	<i>Bacillales</i>
Family	:	<i>Staphylococcaceae</i>
Genus	:	<i>Staphylococcus</i>
Species	:	<i>Staphylococcus aureus</i>



Gambar 2. *Staphylococcus aureus* yang Dilihat dari Mikroskop Elektron.  
Sumber : Todar, 2008

## 2. Sifat kultur

*Staphylococcus aureus* dapat tumbuh pada berbagai media dan berkembang biak dengan cara pembelahan biner, dimana dua anakan sel tidak terpisah secara sempurna sehingga terlihat seperti membentuk koloni kluster seperti anggur. *Staphylococcus aureus* merupakan flora normal pada kulit sehat dan dapat menjadi patogen pada jaringan kulit yang terbuka, hidup sebagai saprofit dalam saluran pengeluaran lendir dari tubuh manusia seperti hidung, mulut, dan

tenggorokan, dan dapat dikeluarkan pada saat batuk atau bersin. *Staphylococcus aureus* juga terdapat pada pori-pori dan permukaan kulit, kelenjar keringat dan saluran usus (Brooks, *et al.*, 2007)

### 3. Faktor Virulensi

*Staphylococcus aureus* membuat tiga macam metabolit, yaitu yang bersifat *nontoksin*, *eksotoksin*, dan *enterotoksin*. Metabolit *nontoksin* antara lain adalah antigen permukaan, *koagulase*, *hialuronidase*, *fibrinolisin*, *gelatinosa*, *protease*, *lipase*, *tributirinase*, *fosfatase*, dan *katalase*. *Staphylococcus aureus* dapat menimbulkan penyakit melalui kemampuannya tersebar luas dalam jaringan dan melalui pembentukan berbagai zat ekstraseluler. Berbagai zat yang berperan sebagai faktor virulensi dapat berupa protein, termasuk enzim dan toksin, sebagai berikut:

#### a. *Katalase*

*Katalase* adalah enzim yang berperan pada daya tahan bakteri terhadap proses fagositosis. Tes adanya aktivitas katalase menjadi pembeda genus *Staphylococcus* dari *Streptococcus*.

#### b. *Koagulase*

Enzim ini dapat menggumpalkan plasma *oksalat* atau plasma *sitrat*, karena adanya faktor *koagulase* reaktif dalam serum yang bereaksi dengan enzim tersebut. *Esterase* yang dihasilkan dapat meningkatkan aktivitas penggumpalan, sehingga terbentuk *deposit*

*fibrin* pada permukaan sel bakteri yang dapat menghambat *fagositosis*.

c. *Leukosidin*

Toksin ini dapat mematikan sel darah putih pada beberapa hewan. Tetapi perannya dalam patogenesis pada manusia tidak jelas, karena *Staphylococcus* patogen tidak dapat mematikan sel-sel darah putih manusia dan dapat difagositosis.

d. *Toksin eksfoliatif*

Toksin ini mempunyai aktivitas proteolitik dan dapat melarutkan matriks *mukopolisakarida epidermis*, sehingga menyebabkan pemisahan *intraepithelial* pada ikatan sel *distratum granulosum*. Toksin eksfoliatif merupakan penyebab *staphylococcus Scalded Skin Syndrome*, yang ditandai dengan melepuhnya kulit.

e. *TSST (Toksin Sindrom Syok Toksik)*

Sebagian besar galur *S. aureus* yang diisolasi dari penderita sindrom syok toksik menghasilkan eksotoksin pirogenik. Pada manusia, toksin ini menyebabkan demam, syok, ruam kulit, dan gangguan multisistem organ dalam tubuh.

f. *Enterotoksin*

Enzim yang tahan panas dan tahan terhadap suasana basa di dalam usus.

g. Hemolisin

Hemolisin Merupakan toksin yang dapat membentuk suatu zona hemolisis disekitar koloni bakteri (Jawetz, 2005).

**D. Tinjauan tentang respons imun terhadap *Staphylococcus aureus***

*Staphylococcus aureus* merupakan flora normal pada kulit sehat dan dapat menjadi patogen pada jaringan kulit yang terbuka, hidup sebagai saprofit di dalam saluran pengeluaran lender pada tubuh manusia seperti hidung, mulut, dan tenggorokan, dan dapat menular pada saat batuk atau bersin. *Staphylococcus aureus* juga terdapat pada pori-pori dan permukaan kulit, kelenjar dan saluran usu. (Brooks, 2007)

Respons imun terhadap *Staphylococcus aureus* bertujuan untuk mendeteksi peradangan dan mengeliminasi bakteri. Respon imun alamiah terutama melalui fagositosis oleh neutrofil, monosit serta makrofag jaringan. Sel sitosin merangsang makrofag dan sel lain seperti endotel vaskular untuk memproduksi sitokin seperti TNF  $\alpha$ , IL-1, IL-6, dan IL-8. Sitokin akan menginduksi adhesi neutrofil dan monosit pada endotel vascular pada tempat infeksi, diikuti dengan migrasi, akumulasi local serta aktivasi sel inflamasi. Kerusakan jaringan yang terjadi adalah akibat efek samping mekanisme pertahanan untuk eliminasi bakteri. (Foster, 2014; Liu., 2009; Tong, 2015)

**E. Tinjauan tentang IL-6 pada *Staphylococcus aureus***

Sitokin pro-inflamasi interleukin 6 (IL-6) mengontrol perkembangan penyakit infeksi kronis seperti rheumatoid arthritis, asam atau penyakit



usus. (Baran, *et al.*, 2018). Interleukin 6 merupakan sitokin pro-inflamasi yang berperan penting dalam mekanisme pertahanan diri (Sugimoto, 2015; Ishartadiati, 2010). Contoh sitokin yang diproduksi oleh makrofag adalah IL-6. IL-6 berfungsi dalam imunitas diproduksi oleh fagosit monokuler, sel endotel vaskular, fibroblast dan sel lain sebagai respon terhadap mikroba dan sitokin lain. (Baratawidjaja & Rengganis, 2012)

IL-6 dianggap sebagai sitokin pro-inflamasi yang memegang peran penting dalam respon imun, dan dari beberapa penelitian menunjukkan bahwa IL-6 meningkatkan pada sumsum tulang belakang dari tikus dan dikembangkan pula sebagai terapi pada manusia termasuk rheumatoid arthritis. (Han, *et al.*, 2016; Kruspe, 2014). Hanya IL-6 diidentifikasi mampu menginduksi MSCs (sel induk mesenchymal) karena perannya dalam peradangan, respon imun, dan pengaturan utama dalam diferensiasi sel. (Casson, *et al.*, 2018)

Interleukin 6 (IL-6) adalah sitokin pleiotropik dengan sifat pro dan anti-inflamasi. IL-6 adalah sitokin multifungsi yang mengatur respons bawaan yaitu kekebalan atau adaptif, menginduksi respon imun, dan terlibat dalam metabolisme tulang serta dalam control permeabilitas vaskular dengan menginduksi produksi faktor pertumbuhan endotel vaskular. Peningkatan IL-6 dihubungkan sebagai indikator peradangan (biomarker untuk peradangan). (Diacci, *et al.*, 2017). Wanita dengan mastitis menunjukkan peningkatan sitokin serum interleukin (IL) 1, 6, dan 8, dan TNF  $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor Alfa*). (Wendy, 2014)

*Staphylococcus aureus* adalah kuman Gram positif yang menimbulkan radang ringan (mastitis) karena induksi sintesis sitokin yang terlambat dan berkurang. (Isabel, *et al.*, 2015). *Staphylococcus aureus* merupakan bakteri Gram positif yang sering dikaitkan dengan mastitis kronis, dapat menyebabkan aktivasi diferensial sistem kekebalan. (Samantha, *et al.*, 2018)

#### F. Tinjauan tentang daun sirsak (*Annona Muricata L*)

##### 1. Taksonomi

Taksonomi adalah pengelompokan atau pengkalsifikasian jenis tumbuhan ke dalam kelompok tertentu. Pengelompokan ini disusun secara runtut sesuai dengan tingkatnya (hierarkinya), yaitu mulai dari yang lebih besar tingkatannya hingga ke tingkatan yang kecil. Berikut ini dipaparkan taksonomi tanaman daun sirsak. (EOL, 2013)

Tabel 1. Taksonomi tanaman sirsak (Wagner, 2011)

Taksonomi	
Kingdom	Plantae
Divisi	Tracheophyta
Klas	Magnoliopsida
Ordo	Magnoliales
Famili	Annonaceae
Genus	Annona L
Species	Muricata L

## 2. Morfologi tanaman

Daun sirsak adalah anggota keluarga annonaceae yang terdiri dari sekitar 130 genus dan 2300 spesies. *Annona Muricata L* adalah pohon dengan mencapai tinggi 5-8 m dan memiliki kanopi terbuka, bundar dengan daun hijau yang besar dan mengilap. Buah yang dapat dimakan dari pohon besar, berbentuk hati dan berwarna hijau dan diameter bervariasi antara 15-20 cm. (Moghadamtousi, *et al*, 2015)

Bentuk buah tidak teratur, namun umumnya sering berbentuk oval atau berbentuk seperti hati dengan panjang buah 10-30 cm dan lebar sekitar 20 cm dengan beratnya mencapai 0,5 – 10 kg. kulitnya berduri kecil-kecil dan berwarna hijau tua ketika masih mentah dan akan berubah menjadi hijau kekuningan saat sudah matang. Daging buahnya mengandung segmen-segmen yang berserat dan berair, dimana bentuk seratnya memanjang. Pada bagian dalamnya terdapat 5-200 biji sirsak yang berukuran 1,25-2 cm. (Kiki, 2014)

Berikut gambar daun sirsak (*Annona muricata L*)



Gambar 3. Daun Sirsak (*Annona muricata L*)  
(Sumber : (Neela, 2010))

### 3. Sinonim

Sirsak (*annona muricata L.*) merupakan tanaman yang tumbuh di berbagai belahan dunia, terutama di negara-negara tropis. Nama internasional sirsak sendiri adalah *graviola* atau *soursop*. Nama asing yaitu languana (Guam) di Amerika, Argentina (Anona de puntitas), Brazil (Araticum), Germany (Sauersak), Indian (Mamphal), Malaysia (Durian belanda, durian blanda, durian benggala, durian maki, durian makkah; seri kaya belanda ), dan Thailand (Thu-rian-khack). (Neela, 2010)

Di Indonesia sendiri selain nama sirsak, tumbuhan ini dikenal sebagai Nangka sabrang, Nangka landa (Jawa), Nangka Walanda, Sirsak (Sunda), Nangka buris (Madura), Srikaya jawa (Bali), Deureuyan belanda (Aceh), Durio ulondro (Nias), Durian batawi (Minangkabau), Jambu landa (Lampung), Langelo walanda (Gorontalo), Sirikaya balanda (Bugis dan Makassar), Wakano (Nusa Laut), Naka walanda (Ternate), Naka (Flores), Ai ata malai (Timor). (Maramis *et al*, 2014; Kiki, 2014)

### 4. Senyawa aktif

Pada daun sirsak ditemukan senyawa acetogenin yang bermanfaat mengobati berbagai penyakit. Acetogenin berperan serta dalam melindungi system kekebalan tubuh serta mencegah infeksi yang mematikan. (Erlinger, 2004). Daun sirsak memiliki kandungan kimia berupa alkaloid, tanin, dan termasuk senyawa annonaceous

acetogenins yang merupakan senyawa yang memiliki potensi sitotoksik bersifat toksik untuk menghambat pertumbuhan sel kanker. (Mardiana & Ratnasari, 2011)

Saat ini lebih dari 200 senyawa acetogenin telah diidentifikasi dan diisolasi dari tumbuhan sirsak. (Ana, 2016). Senyawa kimia yang terkandung dalam daun sirsak antara lain : flavan, flavonoid, alkaloid, tanin, saponin, dan minyak atsiri. (Adewole, 2009). Hasil identifikasi golongan flavonoid menunjukkan ekstrak daun sirsak mengandung flavonoid golongan flavon, flavonol, dan flavanon. (Latifah & Wakhidatul, 2013)

Flavan-3-ol (katekin) memiliki sifat sebagai antimikroba, memperkuat pembuluh darah, melancarkan air seni dan menghambat pertumbuhan sel kanker. Tanin senyawa lain dalam polifenol yang mengganggu permeabilitas sel dengan mengerutkan dinding sel atau membrane sel akibatnya terganggu permeabilitas sel, sel tidak dapat melakukan aktivitas hidup sehingga pertumbuhannya terhambat atau bahkan mati. (Ajizah., 2004)

Flavonoid juga diketahui memiliki kemampuan sebagai antibakteri, antioksidan, antiinflamasi, dan mencegah kanker. (Ajizah., 2004). Flavonoid dapat menghambat fungsi DNA gyrase bakteri dengan merusak membrane sitoplasma dari bakteri dan menyebabkan kerusakan pada dinding sel bakteri. (Stauth, 2007). Flavonoid juga senyawa polar seperti etanol, methanol, dan air. Pelarut etanol satu

pelarut yang lebih menguntungkan karena bersifat polar sehingga sehingga dapat melarutkan senyawaan daun sirsak.

#### 5. Konsentrasi dan dosis ekstrak daun sirsak

Studi lain mengenai efek antiinflamasi ekstrak daun sirsak pada tikus jantan menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak memiliki efek antiinflamasi pada dosis 0,182 g/kgBB; 0,546 g/kgBB; dan 0,91 g/kgBB. Efek penurunan volume inflamasi sudah dapat terlihat pada dosis 0,182g/kgBB. (Rahmawati, *et al*, 2012)

Pada penelitian mengenai aktivitas antibakteri ekstrak daun sirsak menggunakan pelarut etanol 70 % menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak dengan konsentrasi 125 mg/ml dapat menghambat pertumbuhan bakteri namun dapat pula digunakan 5 konsentrasi diantaranya 150, 125, 100, 70, 50 mg/ml. (Friska, *et al*, 2017)

Studi lain terkait konsentrasi aktivitas ekstrak daun sirsak dalam menurunkan kadar TNF  $\alpha$  dengan menggunakan dua konsentrasi yakni 100 mg/KgBB/hari dan 200 mg/KgBB/hari sehingga yang menunjukkan penurunan kadar TNF  $\alpha$  terdapat pada konsentrasi 100 mg/KgBB/hari. (Estela, 2016)

### **G. Tinjauan tentang daun sirsak terhadap IL-6**

Sirsak (*Annona muricata L*) adalah tumbuhan di spesies Annonaceae yang digunakan sebagai sumber pengobatan. Daun dan batang sirsak menunjukkan sitotoksitas aktif terhadap sel kanker karena senyawa bioaktif yang disebut acetogenins. Acetogenins ini tidak beracun

untuk sel-sel normal, tapi sangat beracun untuk sel-sel kanker. Senyawa ini secara kolektif telah menunjukkan masuknya antitumor parasitical, pestisida, dan antimikroba. Acetogenins dari tanaman sirsak biasanya diekstraksi menggunakan etanol sebagai pelarut organik. (Mulia, *et al*, 2015)

Setelah dianalisa bahwa kandungan senyawa bioaktif yang terdapat di dalam daun sirsak seperti tannin, flavon, flavomoid, dan semua zat yang berhubungan dengan aktivitas, menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak dapat menghambat pertumbuhan bakteri. (Bento, 2011). Peningkatan IL-6 dihubungkan sebagai indikator peradangan (biomarker untuk peradangan). (Diacci, *et al.*, 2017). IL-6 dianggap sebagai sitokin pro-inflamasi yang memegang peran penting dalam respons imun. (Han, *et al.*, 2016)

IL-6 dihubungkan sebagai indicator peradangan maka untuk mengetahui efektifitas dari ekstrak daun sirsak terhadap peradangan sehingga diperlukan uji efek pemberian ekstrak daun sirsak terhadap kadar IL-6 pada mammae tikus betina *sprague dawley* yang diinduksi *Staphylococcus aureus*.

## **H. Hewan Coba**

### **1. Taksonomi**

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) merupakan pengerat dan sering digunakan sebagai hewan percobaan atau digunakan untuk penelitian, dikarenakan tikus merupakan hewan yang mewakili kelas mamalia.

Kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme biokimia, sistem reproduksi, pernapasan, peredaran darah, ekskresi menyerupai manusia. Berikut ini dipaparkan pengklasifikasian hewan tikus sebagai berikut:

Tabel 2. Taksonomi tikus putih

Taksonomi	
Kingdom	Animalia
Filum	Chordata
Sub filum	Vertebrata
Kelas	Mamalia
Sub kelas	Theria
Ordo	Rodentia
Subordo	Muridae
Family	Muridae
Genus	Rattus
Spesies	Rattus Norvegicus L.

Tikus galur *Sprague dawley* paling sering digunakan sebagai hewan percobaan karena memiliki berbagai sifat menguntungkan, seperti : (Wolfensohn & Lloyd, 2013)

- a. Cepat berkembang biak
- b. Mudah dipelihara dalam jumlah banyak
- c. Lebih tenang, dan ukurannya lebih besar daripada mencit
- d. Pola makan omnivora seperti manusia
- e. Memiliki saluran pencernaan dengan tipe monogastrik seperti manusia

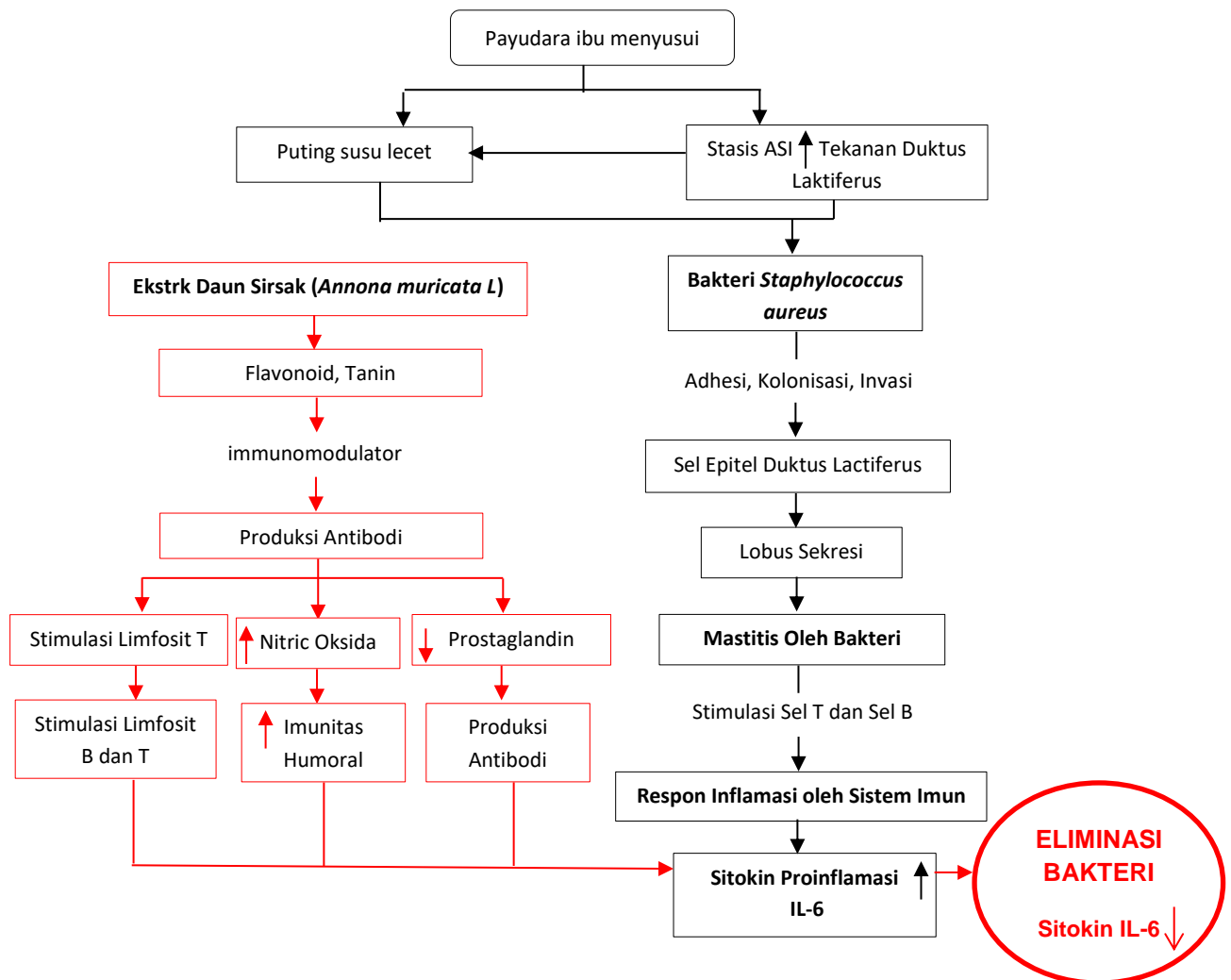


- f. Kebutuhan nutrisi menyerupai manusia
- g. Mudah diberi makan per oral dan tidak mengalami muntah karena tikus ini tidak memiliki kantung empedu. (Wolfensohn & Lloyd, 2013)

## 2. Fisiologi Tikus

Tikus putih umumnya memiliki ciri-ciri albino, kepala kecil dan ekor yang lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhannya cepat, temperamennya buruk, kemampuan laktasi tinggi, dan tahan terhadap perlakuan sedangkan galur sprague dawley memiliki kepala yang lebih besar dan ekor yang lebih pendek. Selain itu, tikus hanya mempunyai kelenjar keringat di telapak kaki. Ekor tikus menjadi bagian badan yang paling penting untuk mengurangi panas tubuh. Mekanisme perlindungan lain adalah tikus akan mengeluarkan banyak ludah dan menutupi bulunya dengan ludah tersebut. (Wolfensohn & Lloyd., 2013)

## I. Kerangka Teori



Sumber : Banks, Kastin and Gutierrez, 1994; Baratawidjaja dan Rengganis, 2010, Amir, 2014; Abbas et al, 2016; Tong et al, 2015

- Ket : ↓ Kerangka teori terjadinya mastitis yang disebabkan infeksi bakteri  
 ↓ Kerangka teori eliminasi bakteri dengan pemberian treatment ekstrak daun sirsak

## J. Hipotesis

Ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L*) dapat digunakan sebagai terapi komplementer untuk menurunkan kadar sitokin IL-6 pada mammae Tikus betina *Sprague dawley* yang di induksikan bakteri *Staphylococcus aureus*.

## K. Definisi operasional

Definisi operasional dalam penelitian sebagai berikut :

### 1. Efektivitas

Efektivitas ditandai dengan menurunnya kadar IL-6 setelah pemberian perlakuan berupa ekstrak daun sirsak.

Cara ukur : Melihat hasil akhir dari pengukuran kadar IL-6 (hari ke-6 setelah perlakuan).

### 2. Mastitis

Mastitis merupakan suatu peradangan yang terjadi pada salah satu payudara tikus *Sprague Dawley* yang diinduksi *S.aureus*.

Cara ukur : Melihat tanda inflamasi

### 3. Ekstrak daun sirsak

Ekstrak daun sirsak merupakan ekstrak yang diperoleh dari daun sirsak yang diambil dari Kab. Jeneponto yang diolah dengan metode maserasi dan dilarutkan menggunakan etanol 70%

### 4. Sitokin IL-6

IL-6 merupakan sitokin pro-inflamasi kadarnya meningkat sebagai penanda inflamasi

Alat ukur : Diukur dengan metode elisa

Satuan yang digunakan : pg/ml

Skala pengukuran : Rasio

#### L. Kerangka konsep



 : Variabel Independen

 : Variabel Antara

 : Variabel Dependen

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **A. Rancangan penelitian**

Jenis penelitian yang digunakan adalah True Experiment atau penelitian murni yaitu percobaan pada laboratorium, dengan rancangan Post-test Only Control Grup Design. Kelompok dibagi menjadi empat kelompok yaitu kelompok kontrol, kelompok antibiotik, kelompok ekstrak etanol daun sirsak, kelompok ekstrak etanol daun sirsak yang dikombinasikan dengan antibiotik cefadroxil. Hasil pengukuran membandingkan kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol yang tidak menerima perlakuan (intervensi). (Notoadmodjo, 2012).

#### **B. Lokasi dan waktu penelitian**

##### **1. Lokasi Penelitian**

- a. Laboratorium Mikrobiologi RSP Universitas Hasanuddin untuk pengukuran kadar IL-6 dan pembiakan bakteri.
- b. Laboratorium Entomologi Hewan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin untuk proses adaptasi tikus sampai dengan akhir perlakuan.
- c. Laboratorium Fakultas Farmasi Universitas Muslim Indonesia untuk melakukan pengeringan dan ekstraksi tanaman.
- d. Laboratorium Fakultas Biofarmaka Farmasi Universitas Hasanuddin Makassar untuk uji kualitatif fitokimia ekstrak daun sirsak

## 2. Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilaksanakan pada bulan Januari - April 2019.

### **C. Populasi dan teknik sampel**

Populasi dalam penelitian ini adalah tikus strain *sprague dawley* dengan berat badan 200-250 gram sebanyak 24 ekor. Sampel dalam penelitian ini adalah tikus strain *Sprague dawley* dengan berat 200-250 gram sebanyak 24 ekor, namun dilakukan pengelompokan secara acak untuk menghindari bias karena factor umur. Penarikan sampel dilakukan berdasarkan uji coba *research guidelines for evaluating the savety and efficacy of herbal medicine* sesuai dengan standar WHO (*Word Healts Organization*) yaitu minimal 5 (lima) ekor tikus strain *sprague dawley* pada masing-masing kelompok dan cadangan ditambah 1 (satu) setiap kelompok sehingga jumlah tikus yang dibutuhkan adalah 24 ekor yang dibagi menjadi 4 kelompok.

Guna mengantisipasi kekurangan sampel maka sebelum perlakuan tikus strain *sprague dawley* yang disiapkan adalah 24 ekor untuk dipelihara di laboratorium Animal Fakultas Kedokteran Unhas selama 7 (tujuh) hari agar kondisi fisik dan psikis tikus stabil dalam ruangan dengan sirkulasi udara cukup dan dipertahankan pada suhu ruangan dengan kondisi standar dan ventilasi kandang dengan adanya sistim ventilasi yang baik, sehingga sirkulasi udara dapat diperoleh tikus dengan baik. Pembuatan kandang ukuran 50cm x 25 cm, 1 kandang berisi 3 tikus, cukup luas ukuran kandang sesuai dengan jumlah tikus sehingga tidak

terjadi kepadatan, pembersihan kandang setiap kotor atau tiap 6 hari mengganti sekam. Terdapat pencahayaan yang cukup dalam ruangan tersebut berupa lampu ruangan dengan siklus 12 jam menyala dan 12 jam dipadamkan. Hewan dalam keadaan sehat : tikus sprague dawley yang dewasa mencapai usia 3-4 bulan dengan berat dewasa antara 200-250 gram, bulu putih bersih dan ekor yang panjang dalam keadaan sehat.

Selama pemeliharaan tikus diberikan makan diet standar dengan persiapan pakan (pakan standar AD2) 10-20 gram/tikus/hari dan persiapan minum air bersih secukupnya secara teratur. Berikut kriteria sampel :

1. Kriteria inklusi

- a. Tikus betina strain Sprangue Dawley.
- b. Berat badan 200-250 gram.
- c. Umur 3-4 bulan.

2. Kriteria eksklusi

- a. Tikus jantan strain Sprangue Dawley.
- b. Tikus tidak mau makan.
- c. Tikus sakit selama adaptasi.

3. Kriteria drop out

Tikus mati sebelum pengambilan darah yang terakhir (akhir perlakuan).

#### D. Instrument pengumpulan data

##### 1. Bahan dan peralatan

a. Bahan yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- 1) Daun sirsak di dapatkan di pekarangan rumah masyarakat, tepatnya di daerah Jeneponto dan ekstraksi dilakukan di laboratorium Biofarmaka Universitas Muslim Indonesia
- 2) Hewan uji, tikus strain *sprague dawley*, berat badan 200-250 gram
- 3) Makanan hewan (pallet)
- 4) Aqua pro injection dan Na.CMC
- 5) Antibiotik Cefadroxil @ 9 mg/kgBB sebanyak 5 butir
- 6) Bakteri *S. aureus* standar yang diperoleh dari laboratorium RSP unhas yang telah dibiakkan dan diinduksi dengan jumlah  $0,2 \times 10^{10}$  CFU/ml pada mammae tikus tepatnya pada duktus laktiferus.

b. Peralatan yang digunakan dalam penelitian ini adalah :

- 1) Kandang hewan coba
- 2) Timbangan digital
- 3) ELISA kit
- 4) Sarung tangan
- 5) Mikropipet dan spoit 1 mL



## 2. Protocol penelitian

### a. Ekstraksi

Daun sirsak diperoleh dari daerah Kabupaten Jeneponto sebesar 5 kg daun mentah, kemudian dibersihkan dari kotoran yang melekat dengan menggunakan air mengalir lalu sampel dipotong-potong kecil, lalu dikeringkan menggunakan *herb dryer* hingga mengandung kadar air < 10 %, setelah itu daun sirsak diayak dengan ukuran mesh 40 sehingga didapatkan sampel simplisia yang halus, setelah itu sampel siap untuk diekstraksi metode maserasi.

Ekstraksi dengan cara metode maserasi menggunakan pelarut etanol 70%. Pada proses maserasi terlebih dahulu sampel dibasahkan dengan etanol 70% hingga terendam sepenuhnya selama 15 menit, setelah itu dicukupkan lagi menjadi 6 liter dengan etanol 70% pada suhu ruang selama 3 x 24 jam sambil dimaserasi kembali. Ekstrak yang diperoleh kemudian diuapkan dengan menggunakan rotavapor hingga mengental, kemudian dikeringkan dengan bantuan penangas air. Ekstrak kental yang dihasilkan dimasukkan ke dalam cawan porselen dan ditimbang bobot ekstrak.

### b. Kultur bakteri

- 1) Bakteri *S. aureus* ditanam dalam medium BHIB dan diinduksi selama 18-24 jam dengan suhu 37°C dalam incubator.

Kemudian bakteri tersebut ditanam pada medium Nutrient Agar (NA) dan diinduksi kembali selama 18-24 jam dengan suhu 37°C.

- 2) Setelah induksi bakteri, lakukan pewarnaan gram.
- 3) Koloni yang tumbuh pada NA dilakukan uji biokimia untuk bakteri *S. aureus* dengan menanam pada medium *DNAse agar* kemudian *manitol salt agar*, lakukan *bacitracin* dan *Novobiocin test* dilanjutkan dengan *katalase koagulase test*. Kemudian diinkubasi kembali selama 18-24 jam dengan suhu 37°C.
- 4) Bakteri yang tumbuh pada uji biokimia dicocokkan dengan tabel identifikasi bakteri *S. aureus*.
- 5) Untuk membuat sampel bakteri yang disuntikkan ke tikus dengan cara membuat suspensi dalam larutan NaCl fisiologis sebanyak 10 ml dicampurkan dengan koloni bakteri *S. aureus* yang berwarna kuning emas dengan tingkat kekeruhan Mc Farland diukur dengan alat Densi check.

c. Perlakuan pada subjek penelitian

Tikus diperoleh dari laboratorium animal Unhas. Uji coba dilakukan berdasarkan uji coba research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicine sesuai dengan standar WHO yaitu minimal 5 (lima) ekor tikus strain Sprague Dawley pada masing – masing kelompok dan cadangan ditambah 1 (satu) setiap kelompok sehingga jumlah tikus yang dibutuhkan adalah 24

ekor yang dibagi menjadi 4 kelompok. Percobaan akan dilakukan sesuai dengan panduan penggunaan dan perawatan hewan laboratorium dan telah mendapat izin dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Unhas Makassar. Tikus strain *Sprague Dawley* sebanyak 24 ekor dibagi menjadi 4 (empat) kelompok dengan random, masing-masing kelompok terdiri dari 6 (enam) ekor tikus dengan pembagian kelompok sebagai berikut:

- 1) Kelompok kontrol : Diberikan air dengan suspensi Na.CMC 0,5% sebanyak 100 ml/grBB/hr, dan pakan standar pada hari ke-1 selama 5 hari setelah injeksi bakteri *S. aureus* pada salah satu mammae tikus *Sprague dawley* ( $0,2 \times 10^8$  CFU/ml) pada hari ke-8.
- 2) Kelompok Antibiotik Cefadroxil : Diberikan air, dan pakan standar, pemberian antibiotic Cefadroxil Cefadroxil 45 mg/kgBB/hr suspensi Na.CMC 0,5% pada hari ke-1 selama 5 hari setelah injeksi bakteri *S. aureus* pada salah satu mammae tikus *Sprague dawley* ( $0,2 \times 10^8$  CFU/ml) pada hari ke-8.
- 3) Kelompok Ekstrak Etanol Daun Sirsak : Diberikan air, dan pakan standar, pemberian etanol ekstrak daun sirsak 100 mg/KgBB/hr suspensi Na.CMC 0,5% pada hari ke-1 selama 5 hari setelah injeksi bakteri *S. aureus* pada salah satu mammae tikus *Sprague dawley* ( $0,2 \times 10^8$  CFU/ml) pada hari ke-8

4) Kelompok ekstrak etanol daun sirsak yang dikombinasikan dengan antibiotik cefadroxil: Diberikan air, dan pakan standar, Etanol Ekstrak Daun Sirsak 100 mg/kgBB/hr suspensi suspensi Na.CMC 0,5% + pemberian Antibiotik Cefadroxil 45 mg/kgBB/hr Na.CMC 0,5% pada hari ke-1 selama 5 hari setelah injeksi bakteri *S. aureus* pada salah satu mammae tikus *Sprague dawley* ( $0,2 \times 10^8$  CFU/ml) pada hari ke-8.

**Pengukuran dilakukan dalam dua tahapan sebagai berikut :**

- 1) Pengukuran pertama kadar IL-6 pada masing-masing kelompok dilakukan pada hari ke-3 setelah penginduksian bakteri *S. aureus* pada payudara, pengambilan darah sebanyak 0,5 ml dilakukan pada mata.
- 2) Pengukuran kedua untuk kadar IL-6 dilakukan pada hari ke-6 setelah 5 hari perlakuan terakhir pada semua kelompok, dengan mengambil darah pada daerah mata sebanyak 0,5 ml .

d. Pemeriksaan Elisa Kit

Dalam penelitian ini dilakukan pemeriksaan dengan metode R & D system Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Rat untuk mengukur kadar IL-6. Sebelumnya, antibody monoklonal spesifik IL-6 telah dicoated dalam mikroplate. Sampel dan standar dihisap menggunakan pipit ke dalam well, dan keberadaan sitokin IL-6 akan disandwich (dipasangkan) oleh immobilized antibody t dalam well, Setelah dilakukan pencucian untuk menghilangkan

substansi-substansi yang tidak terikat, kemudian ditambahkan enzy-m-linked polyclonal antibody yang spesifik terhadap IL-6. Kemudian setelah dilakukan pencucian kembali untuk menghilangkan reagen antibodi enzyme yang tidak berikatan, selanjutnya larutan substrate ditambahkan ke dalam well dan kemudian terbentuklah warna yang sebanding dengan jumlah IL-6 yang terikat. Pembentukan warna dihentikan dan kemudian intensitas warna diukur. Berikut Tahap yang dilakukan adalah :

- 1) Menyiapkan reagen, standar kerja, kontrol, dan sampel seperti yang diarahkan pada bagian sebelumnya.
- 2) Menghilangkan kelebihan strip lempeng dari frame piring, mengembalikan mereka ke kantong foil yang berisi paket pengering, dan reseal.
- 3) Menambahkan 50  $\mu$ L assay pengencer untuk masing-masing dengan baik.
- 4) Menambahkan 50  $\mu$ L standard, control, atau sampel masing-masing dengan baik, campur dengan menekan lembut frame piring untuk 1 menit. Menutup dengan setrip perekat yang disediakan. Inkubasi selama 2 jam pada suhu kamar
- 5) Mengaspirasi masing-masing dengan baik dan mencuci, mengulangi proses empat kali untuk total lima mencuci. Mencuci dengan mengisi masing-masing dengan baik dengan Wash Buffer (400  $\mu$ L) menggunakan botol semprot, dispenser

manifold, atau autowasher. Penghapusan lengkap cair pada setiap langkah sangat penting untuk kinerja yang baik. Setelah mencuci terakhir, menghilangkan sisa Wash Buffer oleh aspirating atau dengan membalik piring dan blotting melawan handuk kertas yang bersih.

- 6) Menambahkan 100  $\mu$ L Rat IL-6 Conjugate untuk masing-masing dengan baik. Tutup dengan strip perekat baru. Inkubasi selama 2 jam pada suhu kamar.
- 7) Mengulangi aspirasi / mencuci seperti pada langkah 5.
- 8) Menambahkan 100  $\mu$ L substrat Solusi untuk masing-masing dengan baik. Inkubasi selama 30 menit pada suhu kamar. Lindungi dari cahaya.
- 9) Menambahkan 100  $\mu$ L Stop Solution untuk setiap baik. Tekan dengan lembut piring untuk memastikan menyeluruh pencampuran.
- 10) Menentukan kepadatan optik masing-masing dengan baik dalam waktu 30 menit, menggunakan microplate reader set ke 450 nm. Jika koreksi panjang gelombang tersedia, set ke 540 nm atau 570 nm. Jika koreksi panjang gelombang tidak tersedia, kurangi pembacaan pada 540 nm atau 570 nm dari pembacaan pada 450 nm. Pengurangan ini akan mengoreksi ketidaksempurnaan optik dipiring. Pembacaan dilakukan secara

langsung di 450 nm tanpa koreksi mungkin lebih tinggi dan kurang akurat.

### **E. Etika penelitian**

Penelitian ini telah mendapatkan rekomendasi persetujuan etik pada tanggal 03 Januari 2019 dengan no. 45 / UN4.6.4.5.31 / PP36-KOMETIK / 2019 dan dilakukan amandemen pada tanggal 20 Maret 2019.

Dalam hal memanfaatkan hewan percobaan untuk penelitian kesehatan digunakan prinsip 3 R, yaitu replacement, reduction, dan refinement. (Hume & Russel, 1957)

#### **A. Replacement**

Ada dua alternatif untuk replacement, yaitu :

- a. Replacement relative, yaitu tetap memanfaatkan hewan percobaan sebagai donor organ, jaringan, atau sel.
- b. Replacement absolut, yaitu tidak memerlukan bahan dari hewan, melainkan memanfaatkan galur sel (cell lines) atau program komputer.

#### **B. Reduction**

Mengurangi pemanfaatan jumlah hewan percobaan sehingga sedikit mungkin dengan bantuan ilmu statistic, program computer dan teknik-teknik biokimia serta mengulangi penelitian dengan hewan percobaan apabila tidak diperlu.

### C. Refinement

Mengurangi ketidak nyamanan yang diderita oleh hewan percobaan sebelum, selama dan setelah penelitian misalnya dengan pemberian analgetik.

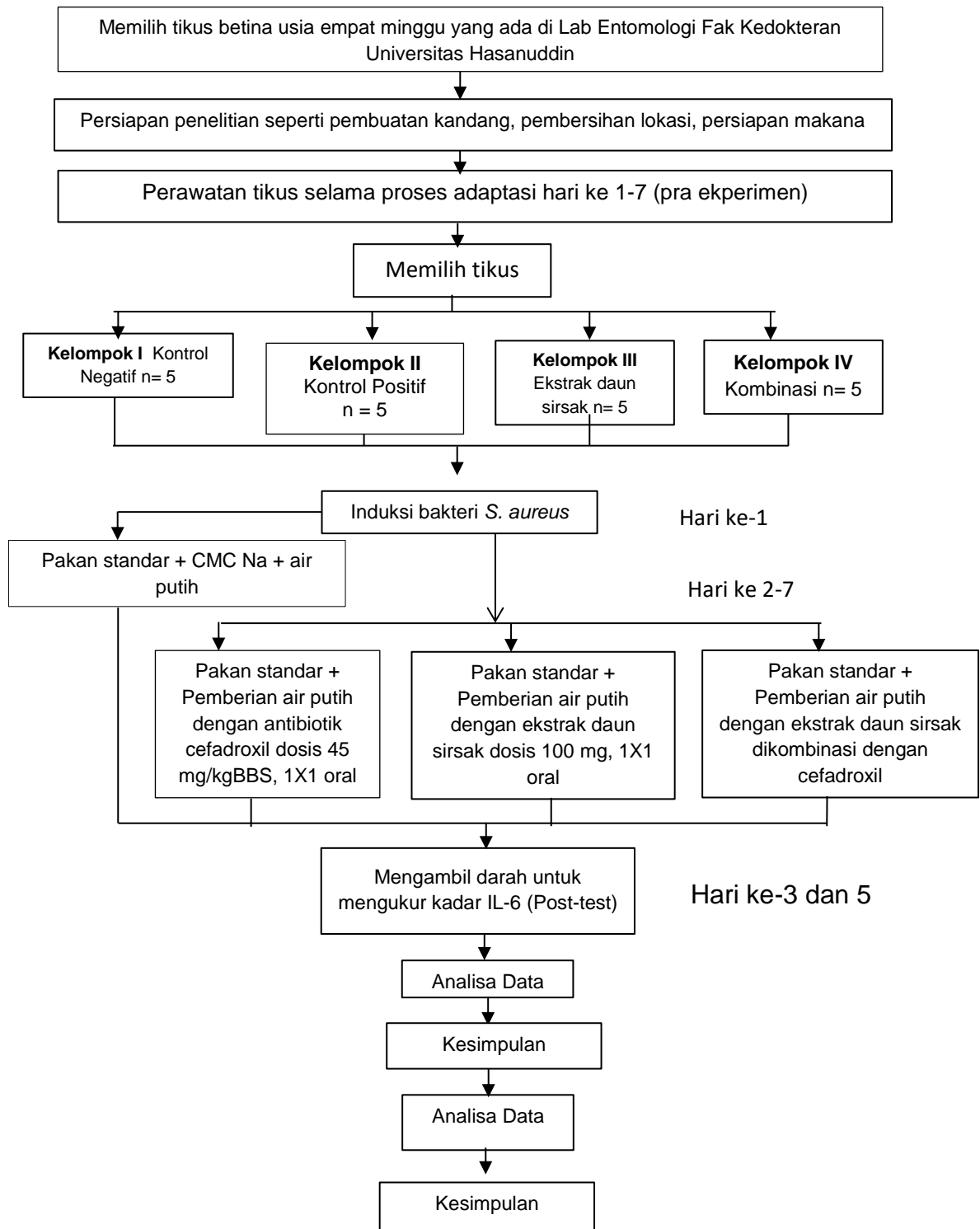
### F. Analisa data

Data diolah dan dianalisis dengan bantuan komputer. Untuk menganalisis perbedaan antar kelompok bila terdapat perbedaan yang bermakna akan dilanjutkan dengan uji post Hock untuk uji perbedaan antar 2 kelompok. Apabila data tidak berdistribusi normal maka dilakukan uji Kruskal Wallis yang dilanjutkan dengan uji Mann Whitney dengan nilai derajat kemaknaan nilai  $P \leq 0,05$  pada interval kepercayaan 95%.



## G. Alur penelitian

Alur penelitian dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:



## BAB IV

### HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penelitian tentang efektivitas ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) terhadap kadar IL-6 pada mammae tikus betina strain *Sprague Dawley* yang di induksi bakteri *S. aureus*. Hasil penelitian ini didapatkan berupa ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata L.*) kental sebanyak  $\pm$  250 gram (14,7%).

#### 1. Hasil Uji Fitokimia Ekstrak Etanol Daun Sirsak

Pengujian fitokimia secara kualitatif dilakukan untuk mengetahui kandungan senyawa metabolit yang terdapat didalam ekstrak daun sirsak. Berdasarkan hasil uji fitokimia ekstrak etanol daun sirsak menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak mengandung alkaloid, tannin, saponin, steroid, dan flavonoid.

Penelitian yang dilakukan oleh Londok & Mandey (2014) dan Soekaryo *et al* (2017) menyatakan bahwa fraksi etanol daun sirsak mengandung, alkaloid, tanin, saponin, steroid, dan flavonoid.

Flavonoid dan saponin memiliki kemampuan sebagai antibakteri, antioksidan, antiinflamasi, dan mampu mencegah terjadinya kanker. (Ajizah, 2004; Londok & Mandey, 2014). Tanin memiliki kemampuan mengganggu permeabilitas sel dengan mengerutkan dinding sel atau membran sel sehingga mengakibatkan terhambatnya pertumbuhan bakteri atau bahkan mati. (Ajizah, 2004)

Tabel 3. Hasil uji fitokimia kandungan senyawa daun sirsak  
(*Annona muricata L.*)

No.	Senyawa fitokimia	Penampakan noda	Hasil uji	Pustaka (Sugianto I.S., Subandi, dan Munthalib, 2012)	Keterangan
1	Alkaloid	Dragendorff	Terdapat endapan dan terbentuk warna biru hitam	Ditunjukkan dengan adanya perubahan warna biru hitam dan terdapat endapan	+
2	Tanin	FeCl <sub>3</sub>	Terbentuk warna hijau dan endapan	Ditunjukkan dengan adanya perubahan warna hitam kehijauan dan endapan putih	+
3	Saponin	Dikocok	Terbentuk busa	Ditunjukkan dengan terbentuk buih stabil selama 30 menit	+
4	Steroid	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Terbentuk cincin merah	Ditunjukkan dengan terbentuk cincin merah	+
5	Flavonoid	MgSO <sub>4</sub> HCl pekat	Terbentuk warna merah orange	Ditunjukkan dengan adanya perubahan warna menjadi kuning, jingga, atau merah	+

Sumber : data primer, 2019

Keterangan : + (positif) : Ada indikasi senyawa bioaktif.

2. Perbedaan kadar IL-6 pada masing-masing kelompok perlakuan tikus betina *Sprague dawley* diinjeksi bakteri *S. aureus* hari ke-3 (selama perlakuan) dan hari ke-6 (setelah perlakuan).

Tabel 4 menunjukkan hasil uji statistic *Paired Samples T tes* diperoleh nilai  $p = 0,108 > \alpha = 0,05$  pada kelompok kontrol dan diperoleh nilai  $p = 0,514 > \alpha = 0,05$  pada kelompok antibiotik cefadroxil. Hal tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan kadar sitokin IL-6 pada kelompok kontrol dan kelompok antibiotik cefadroxil. Sedangkan pada kelompok ekstrak etanol daun sirsak diperoleh nilai  $p = 0,037 > \alpha = 0,05$  dan kelompok ekstrak etanol daun sirsak yang dikombinasikan

dengan antibiotik cefadroxil diperoleh nilai  $p = 0,030 > \alpha = 0,05$ . Hal tersebut menunjukkan ada perbedaan kadar IL-6 pada masing-masing kelompok ekstrak etanol daun sirsak dan kelompok ekstrak etanol daun sirsak yang dikombinasikan pada antibiotik cefadroxil.

Hasil uji *One way ANOVA* diperoleh nilai  $p = 0,143 > \alpha = 0,05$  pada pengukuran hari ke-3. Hal tersebut menunjukkan tidak terdapat perbedaan kadar IL-6 selama perlakuan di hari ke-3 pada masing-masing kelompok. Sedangkan pada pengukuran setelah perlakuan yaitu di hari ke-6 diperoleh nilai  $p = 0,044 < \alpha = 0,05$  yang menunjukkan ada perbedaan kadar IL-6 pada kelompok hari ke-6.

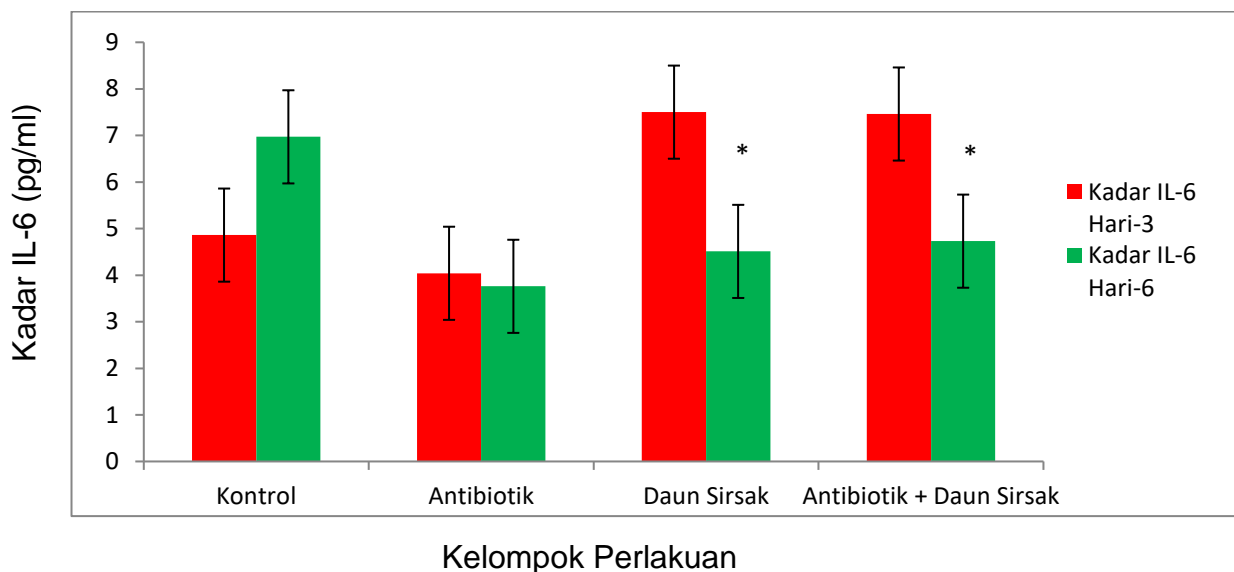
Tabel 4. Rerata perbedaan kadar IL-6 pada masing-masing kelompok perlakuan tikus betina *Sprague dawley* diinjeksi bakteri *S. aureus* hari ke-3 (selama perlakuan) dan hari ke-6 (setelah perlakuan).

Kelompok Sampel	Kadar IL-6 (pg/ml)		Niali $p$
	Hari ke 3 (selama perlakuan)	Hari ke 6 (Setelah perlakuan)	
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
<b>KELOMPOK I</b> <b>Kontrol Negatif</b> (n=5)	4,86 $\pm$ 3,75	6,97 $\pm$ 3,53	0,108 <sup>a</sup>
<b>KELOMPOK II</b> <b>Antibiotik Cefadroxil</b> (Cefadroxil 45 mg/kgBB/hr) (n=5)	4,04 $\pm$ 2,48	3,76 $\pm$ 1,91	0,514 <sup>a</sup>
<b>KELOMPOK III</b> <b>Ekstrak Etanol Daun Sirsak</b> (ekstrak etanol daun sirsak 100 mg/KgBB/hr ) (n=5)	7,50 $\pm$ 1,74	4,51 $\pm$ 1,47	*0,037 <sup>a</sup>
<b>KELOMPOK IV</b> <b>. Kelompok ekstrak etanol daun sirsak yang dikombinasikan dengan antibiotik cefadroxil</b> (n=5)	7,46 $\pm$ 2,66	4,73 $\pm$ 1,36	*0.030 <sup>a</sup>
Nilai $p$	0,143 <sup>b</sup>	0,044 <sup>b</sup>	

<sup>a</sup>Paired Samples *T tes*

<sup>b</sup>One way Anova

(\* $p < 0,05$ )



Gambar 6. Trend kadar IL-6 pada masing-masing kelompok tikus betina Sprague dawley pada perlakuan hari-3 dan ke-6 (\* $p < 0,05$ )

Gambar di atas menunjukkan bahwa hari ke-6 kelompok kontrol (hanya pakan + air + Na.CMC) kadar IL-6 rerata  $6,97 \pm 3,53$  pg/ml lebih tinggi dari kontrol pada hari ke-3 dengan rerata  $4,86 \pm 3,75$  pg/ml. Kelompok antibiotik cefadroxil pada hari ke-6 kadar IL-6 dengan rerata  $3,76 \pm 1,91$  pg/ml lebih rendah dari antibiotik cefadroxil pada hari ke-3 dengan rerata  $4,04 \pm 2,48$  pg/ml. Kelompok ekstrak etanol daun sirsak hari ke-6 kadar IL-6 dengan rerata  $4,51 \pm 1,47$  pg/ml lebih rendah dari ekstrak etanol daun sirsak pada hari ke-3 dengan rerata  $7,50 \pm 1,74$  pg/ml. Kelompok ekstrak etanol daun sirsak yang dikombinasikan dengan antibiotik cefadroxil pada hari ke-6 kadar IL-6 dengan rerata  $4,73 \pm 1,36$  pg/ml dari ekstrak etanol daun sirsak yang dikombinasikan dengan antibiotik cefadroxil pada hari ke-3 dengan rerata  $7,46 \pm 2,66$  pg/ml.

Pada hari ke-3 kadar IL-6 masih sangat tinggi pada masing-masing kelompok sebagai biomarker terjadi inflamasi setelah diinduksi bakteri *S.aureus*. Hal ini sesuai dengan penelitian dari yang dilakukan oleh Diacci *et al* (2017) dan Wendy (2014) menunjukkan peningkatan kadar IL-6 disebabkan oleh adanya respon imun seluler yang dilakukan dengan memberikan injeksi *S. aureus* sehingga terjadi respon imun terhadap bakteri ini. Sebagai respon terhadap bakteri *S.aureus* maka aktivitas sitokin proinflamasi IL-6 dan TNF- $\alpha$  akan meningkat, sitokin proinflamasi disintesis dan terjadi inflamasi sistemik. Wanita dengan mastitis menunjukkan peningkatan sitokin serum interleukin (IL) 1, 6, dan 8, dan TNF  $\alpha$ .

Kadar IL-6 pada hari ke-6 terjadi penurunan kadar IL-6 pada kelompok ekstrak etanol daun sirsak dan kelompok ekstrak etanol daun sirsak yang dikombinasikan dengan antibiotik cefadroxil. Efek antiinflamasi ekstrak daun sirsak pada tikus menunjukkan bahwa ekstrak daun sirsak memiliki efek antiinflamasi dan antibakteri pada dosis 0,182g/kgBB. (Rahmawati *et al*, 2012; Estela, 2016; Friska *et al*, 2017)

Ekstrak etanol daun sirsak sebagai suplemen komplementer secara signifikan dapat menekan produksi IL-6 pada tikus betina yang terinfeksi bakteri *S.aureus* serta meningkatkan kerja makrofag melakukan fagositosis karena ekstrak daun sirsak memiliki pro-

inflamasi dan antibakteri. Penggunaan antibiotic cefadroxil sebagai penghambat bakteri *S. aureus* yang menyebabkan mastitis. Hal ini sesuai dengan penelitian mengenai antibiotik yang mampu menghambat bakteri mastitis diantaranya amoxicillin, gestamin, cephalotin, enrofloxacin, oxytetracycline, amikacin, tetracyclin, chloramphenicol, ciprofloxacin, oxacillin, **cefadroxil**, gentamycin,, lincomycin, dan enrofloxacin. (Fadel & Anwar, 2014)

Dengan demikian peneliti berasumsi bahwa ekstrak daun sirsak (*Annona muricata L.*) atau ekstrak daun sirsak yang diberikan bersama dengan antibiotik cefadroxil dijadikan sebagai pengobatan yang efektif pada kasus mastitis, terutama pada mastitis yang di sebabkan oleh bakteri *S.aureus*

## BAB V

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### A. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun sirsak (*Annona muricata L.*) dan ekstrak etanol daun sirak yang dikombinasi dengan antibiotik efektif terhadap penurunan kadar IL-6 pada mammae tikus betina strain *Sprague Dawley* yang di induksi bakteri *Staphylococcus aureus*.

#### B. Saran

Perlu dilakukan kajian penambahan dosis dan lamanya pemberian ekstrak etanol daun sirsak untuk penyembuhan mastitis pada payudara yang disebabkan infeksi bakteri *Staphylococcus aureus*.



## H. DAFTAR PUSTAKA

- Adewole, S.O., 2009, *Protective effects of Annona muricata linn. (Annonaceae) leaf aqueous stress in serum lipid profiles and oxidative stress in hepatocytes of Streptozotocin-treated diabetic rat.*, *Afr. J. Trad. Cam.*, 6 (1), pp. 30–41.
- Agustin RI., 2015, *Aktivitas Antiinflamasi Ekstrak Etanol Buah dan Daun Salam (Eugenia poyantha) sebagai Antiinflamasi pada Tikus Putih (Rattus norvegicus).*, *J. Trop. Pharm. Chem.*, 3 (2), pp. 120–123.
- Ajizah, 2004, *Sensitivitas Salmonella typhimurium terhadap Ekstrak Daun Psidium Guajava L.*, *Bioscientiae*, 1 (1), p. 31–38.
- Alasiry, E., 2012, *Buku Indonesia Menyusui.*, Available at: [www.idai.or.id](http://www.idai.or.id).
- Amir L., 2014, *ABM Clinical Protocol #4: Mastitis, Breastfeeding Medicine*, 9(5), pp. 239–243.
- Ana V., 2016, *Annona muricata: A Comprehensive Review on Its Traditional Medicinal Uses, Phytochemicals, Pharmacological Activities, Mechanisms of Action and toxicity.*, *Arabian Journal of Chemistry King Saudi University*, pp. 1–30.
- Anasari T., dan Sumarni. (2014). Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Kejadian Mastitis di RSUD Prof. Dr. Margano Soekarjo Purwokerto. *Jurnal Involusi Kebidanan*, 4(7), 40-52.
- Anggraeny E. N., Pramitaningastuti, A. S., 2016, *Studi Uji Daya Antiinflamasi dan Antipiretik Ekstrak Etanol Daun Lengkung (Dimocarpus longan Lour) Pada Tikus Putih Jantan (Rattus norvegicus) Galur Wistar.*, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 12(2), pp. 44–51. Available at: <http://journal.uui.ac.id/index.php/JIF>.
- Baratawidjaja K. G., dan Rengganis, I., 2012, *Imunologi Dasar.*, Jakarta: Badan Penerbit FKUI.
- Baran P., Hanses S., Waetzig G.H., Akbarzadeh M., Lamertz L., Huber J.H., Ahmadian R.M., Moll J.M., Scheller M., 2018, *The Balance Of Interleukin (Il)-6, Il-6:Soluble Il-6 Receptor (Il-6r) And Il-6:Sil-6r: Sgp130 Complexes Allows Simultaneous Classic And Trans-*

*Signaling.*, JBC Papers in Press. doi:  
doi/10.1074/jbc.RA117.001163.

Bento E. B, Mastias E. F., Oliveira D. R., 2011, *Association Between Food and Drugs: Antimicrobial and Synergistic Activity of Annona Muricata L.*, International Journal of Food Properties, 16, pp. 738–744. doi: 10.1080/10942912.2011.565905.

Bolman M., Saju L., Oganessian K., Kandrashova T., Witt A. M., 2013, *Recapturing the Art of Therapeutic Breast Massage during Breastfeeding.*, Journal of human lactation: official journal of International Lactation Consultant Association, (March). doi: 10.1177/0890334413475527.

Brooks, 2007, *Mikrobiologi Kedokteran.*, Alih Bahasa.

Camperio C., Armas F., Brasibetti E., Frassanito P., Giovannelli C., Spuria L., et al, 2017, *A Mouse Mastitis Model to Study The Effects of The Intramammary Infusion of a Food-Grade Lactococcus Lactis Strain.*, PLoS ONE. Available at:  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184218>.

Casson J., Kane S.O., Smith C.A., Dalby M.J., Berry C.C., 2018, *Interleukin 6 Plays a Role in the Migration of Magnetically Levitated Mesenchymal Stem Cells Spheroids.*, Appl. Sci, 8, p. 412. doi: doi:10.3390/app8030412.

Chen, 2013, *Alpinetin attenuates inflammatory responses by interfering toll-like receptor 4/ nuclear factor kappa B signaling pathway in lipopolysaccharide-induced mastitis in mice.*, International Immunopharmacology, Elsevier B.V., 26–32., p. 17 (1).

Choi E.J., Kim H.I., Kim J.A., Kang S.H., Park D.J., Son S.J., et al, 2015, *The Herbal-Derived Honokiol and Magnolol Enhances Immune Response to Infection with Methicillin-Sensitive Staphylococcus Aureus (MSSA) and Methicillin-Resistant S. Aureus (MRSA).*, Applied Microbial And Cell Physiology, 99, pp. 4387–4396. doi: 10.1007/s00253-015-6382-y.

- Contreras G. A. & Rodríguez J. M., 2011, *Mastitis: Comparative Etiology and Epidemiology*, *J Mammary Gland Biol Neoplasia.*, 16, pp. 339–356. doi: 10.1007/s10911-011-9234-0.
- Diacci C., Laura M. D., Bianchini R., Pinti M., 2017, *Label-Free Detection of Interleukin-6 Using Electrolyte Gated Organic Field Effect Transistors.*, American Vacuum Society. Available at: <https://doi.org/10.1116/1.4997760>.
- EOL, (Encyclopedia of Life), 2013, *Clerodendrum paniculatum Pagoda Flower.*, Available at: <http://eol.org/pages/2893552/names>.
- Erlina R., 2007, *Efek Antiinflamasi Ekstrak Etonal Kunyit (Curcuma domestica Val.) pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar.*, *J. Sains dan Teknologi Farmasi*, 12(2), pp. 112–115.
- Estela K.M., Prameshinta H.F., Dharmana E., Kridjamiatun R.A., 2016, *Efektifitas Ekstrak Daun Sirsak (Annona muricata) dalam Menurunkan Kadar TNF  $\alpha$  DAN Meningkatkan Kadar NO Uji Coba pada Mencit Swiss yang Diinokulasi Plasmodium Berghei ANKA*, *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, Vol. 29 (01), pp. 39-42.
- Fadel, Anwar., 2014, *Antibacterial Efficacy of Variety Plants Against the Resistant Streptococcus Which Cause Clinical Mastitis in Cows*, *Ajprhc*, Vol. 5 (1), Hal. 32-41.
- Friska, Tetlana, Trianna., 2017, *Skrining Fitokimia dan Aktivitas Antibakteri Ekstrak Etanol Daun Sirsak (Annona muricata L.) pada Streptococcus mutans ATCC 35668.*, *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia*, Vol. 3 (1), doi: 10.22146/majkedgiind.11325
- Fursova K. K., Schchamikova M.D., Loskutova I.V., Shepelyakovskaya A.O., Laman A.G., Boutanaev A.M., Sokolov S.L., Artem'eva O.A., Nikanova D.A., Zinovieva N.A., Brovko F.A., Kim Y., Shin O.S., 2018, *Exotoxin Diversity of Staphylococcus Aureus Isolated from Milk of Cows with Subclinical Mastitis in Central Russia.*, *American Dairy Science Association*, 101, pp. 4325–4331. Available at: <https://doi.org/10.3168/jds.2017-14074>.

- Foster, 2014, *Staphylococcus Aureus.*, Journal of Clinical Investigation, 114 (12), pp. 1793–96. doi: 10.11672/JCI200422123.7.
- Han Y., Ripley B., Jerada S., Naka T., Fujimoto M., 2016, *Interleukin-6 Deficiency Does Not Affect Motor Neuron Disease Caused by Superoxide Dismutase 1 Mutation.*, PLoS ONE, 11 (4). doi: 10.1371/journal.pone.0153399.
- IDAI (Ikatan Dokter Anak Indonesia)., 2013, *Mastitis : Pencegahan dan Penanganan, Indonesia Pediatric Society, Committed in Improving the Healt of Indonesia Children.*, Available at: [www.idai.or.id](http://www.idai.or.id).
- Isabel Bauer, Gunther I, Wheeler T.T., Engelman S., Seyfert H.M., 2015, *Extracellular Milieu Grossly Alters Pathogenspecific Immune Response of Mammary Epithelial Cells.*, BMC Veterinary Research, 11, p. 172. doi: 10.1186/s12917-015-0489-3.
- Ishartadiati K., 2010, *Peranan Tnf, Il-1, dan Il-6 pada Respon Imun Terhadap Protozoa.*, 1st edn.
- Jahanfar N. and T., 2016, *Antibiotics for mastitis in breastfeeding women.*, Sao Paulo Medical Jorunal, 134(3), p. 273.
- Jawetz E., 1995, *Mikrobiologi Kedokteran.*, Alih bahasa : Nugroho 7 R.F. Maulany., 20th edn. Jakarta: ECG.
- John Barlow, 2011, *Mastitis Therapy and Antimicrobial Susceptibility: a Multispecies Review with a Focus on Antibiotic Treatment of Mastitis in Dairy Cattle.*, J Mammary Gland Biol Neoplasia, 16, pp. 383–407. doi: 10.1007/s10911-011-9235-z.
- Kiki Rosmayanti, 2014, *Uji Efektivitas Ekstrak Biji Sirsak (Annona Muricata L) Sebagai Larvasida pada Larva Aedes Aegypti Instair III/IV.*, UIN.
- Kruspe S., Meyer C., Hahn Ulrich., 2014, *Chlorin e6 Conjugated Interleukin-6 Receptor Aptamers Selectively Kill Target Cells Upon Irradiation.*, Molecular Therapy—Nucleic Acids 3, 143. doi: doi:10.1038/mtna.2013.70.
- Kusebauch U., Castellano H. L.E., Biolev S.L., Moritz R.L. Rontved C.M., Bendixen E., 2018, *Selected Reaction Monitoring Mass*

*Spectrometry of Mastitis Milk Reveals Pathogen-Specific Regulation of Bovine Host Response Proteins.*, American Dairy Science Association, 101, pp. 6532–6541. Available at: <https://doi.org/10.3168/jds.2017-14312>.

Lai, J. L., Perg Y.C., 2017, *Indirubin Treatment of Lipopolysaccharide-Induced Mastitis in a Mouse Model and Activity in Mouse Mammary Epithelial Cells.*, Mediators of Inflammation.

Lans CA., 2006, *Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for urinary problems and diabetes mellitus.*, J Ethnobiol Ethnomedicine, pp. 45–55.

Latifah, Wakhidatul., 2013, *Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Sirsak (Annona Muricata L) Gugur*, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam., Universitas Gadjah Mada.

Lisa H. A., 2014, *Mastitis.*, Breastfeeding Medicine. Available at: [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov).

Liu G. Y., 2009, *Molecular Pathogenesis of Staphylococcus Aureus Infection.*, Pediatr Res, 65, pp. 71–77. doi: 10.1203/PDR.0B013819dc44d.Molecular.

Lutchmedial M., Ramlal R, Bridre N., Yen I.C., 2014, *Nutritional and Sensory Quality of Stirred Soursop (Annona Muricata L.) Yoghurt.*, International Journal of Food Sciences and Nutrition, 55 (5), pp.407– 414.

Londok J. J M.R, dan Mandey J.S., 2014, *Potensi Fitokimia dan Aktivitas Antimikroba Daun Sirsak (Annona muricata Linn.) Sebagai Kandidat Bahan Pakan Ayam Pedaging*, Jurnal LPPM Bidang Sains dan Teknologi, Vol. 1 (1).

Mardiana L, dan Ratnasari J., 2011, *Ramuan dan Khasiat Sirsak.*, Jakarta: Penebar Swadaya.

Margherita F., Burn P., Piccinini R., Castagliuolo I., Basso B., Zecconi A., 2013, *Staphylococcus Aureus Efb Protein Expression in Nicotiana Tabacum And Immune Response to Oral Administration.*, Elsevier.

doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rvsc.2012.10.012>.

- Maramis R., Kaseke, M., & Tanudjadja, G. N., 2014. *Gambaran Histologi Aorta Tikus Wistar dengan Diet Lemak Babi Setelah Pemberian Ekstrak Daun Sirsak (annona muricata L.)*, Jurnal E-Biomedik (eBM), 2, 430–435.
- Mulia K., Krisanti E., Maulana T., Dianursanti., 2015, *Selective Polarity-Guided Extraction and Purification of Acetogenins in Annona Muricata L. Leaves.*, International Journal of Technology, 7, pp. 1221–1227.
- Moghadamtousi S. Z., Rouhollahi E., Karimian H., Fadaeinasab M., Firoorzinia M., Abdulla M.A., Kadir H.A., 2015, *The Chemopotential Effect of Annona muricata Leaves against Azoxymethane- Induced Colonic Aberrant Crypt Foci in Rats and the Apoptotic Effect of Acetogenin Annomuricin E in HT-29 Cells: A Bioassay-Guided Approach.*, PLoS ONE. doi: 10.1371/journal.pone.0122288.
- Moreno H. C.L., Sayago A. S.G., Gracia H.S., Montes D.O., Gonzalez E.M., 2014, *Effect of the Application of 1-Methylcyclopropene and Wax Emulsions on Proximate Analysis and Some Antioxidants of Soursop (Annona muricata L.)*, The Scientific World Journal, p. 7. doi: [doi.org/10.1155/2014/896853](http://doi.org/10.1155/2014/896853).
- Narande J. M, Wulur A., Yudistira A., 2013, *Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak etanol Daun Suji (Dracaena angustifolia Roxb) Terhadap Edema Kaki Tikus Putih Jantan Galur Wistar.*, Pharmacoon, 3 (2), pp. 14–18.
- Neela Badrie., 2010. *Soursop (Annona muricata L.): Composition, Nutritional Value, Medicinal Uses, and Toxicology.*
- Novick, 2000, *Gram Positif*, Washington DC: ASM Press., p. 135.
- Oloyede, C. T., Akande F.B., Oniya O.O., 2015, *Moisture Dependent Physical properties of Sour-Sop (Annona Muricata.) Seeds.*, CIGR Journal, 17 (2), p. 185.
- Peters, M., Muller, A. M. and Rose-John, S., 2015, *Interleukin-6 and*

- Soluble Interleukin-6 Receptor.*, The Journal of The American Society of Hematology, 94(3), pp. 837–845.
- Putri R.A Sari N.I, Supartono, Mursiti S., 2017, *Lotion Ekstrak Daun Sirsak (Annona muricata L.) sebagai Antibakteri*, Indonesian Journal of Chemical Science, Vol 6 (3), ISSN 2252-6951 ISSN 2502-6844
- Puspitasari, M. L., Wulansari T.V., Widyaningsih T.D., Mahar J., 2016, *Aktivitas antioksidan suplemen herbal daun sirsak (Annona muricata L.) dan Kulit Manggis (Garcinia mangostana L.): Kajian Pustaka.*, Pangan Dan Agroindustri, 4(1), pp. 283–290.
- Rahmawati, Rahmah S., Mustari., (2012), *Uji efek antiinflamasi ekstrak etanol daun sirsak (Annona muricata Linn.) terhadap mencit (Mus musculus) jantan yang diinduksi dengan karagen.*, Vol. 04 (01), Hal. 7-15. ISSN : 2085-4714.
- Ryan, K.J., 1994, *Medical Mikrobiology An Introduction of Infectious Diseases, 3rd ed.*, Connecticut : Appleton & Lange, p. 254.
- Samantha K. W., Wennitz O., Bruckmaier R. M., Schwartz D., 2018, *Differential Somatic Cell Count in Milk Before, During, and After Lipopolysaccharide- and Lipoteichoic-Acid-Induced Mastitis in Dairy Cows.*, Journal of Dairy Science, 101 (6). Available at: <https://doi.org/10.3168/jds.2017-14152>.
- Sardi D, 2009, *Herbal Indonesia Berkhasiat.*, Depok: Trubus Swadaya.
- Sharifi S., Pakdel A., Ebrahimi M., Reecy J.M., Farsani S.F., Ebrahimi E., 2018, *Integration of Machine Learning and Metaanalysis Identifies the Transcriptomic Biosignature of Mastitis Disease in Cattle.*, PLoS ONE, 13. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191227>.
- Silva E. M., 2017, *High Systemic Il-6 Is Associated with Worse Prognosis in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer.*, PLoS ONE, 12 (7).
- Soekaryo, E., Setyahadi S., Simanjuntak P., 2017, *Identifikasi Senyawa Aktif Fraksi Etanol Daun Sirsak (Annona Muricata Linn.) Sebagai Penghambat Siklooksigenase-2.*, The 5th Urecol Proceeding, ISBN

978-979-3812-42-7

- Soeroso A., 2007, *Sitokin.*, Journal Oftalmologi Indonesia, 5 (3).
- Spencer, J. P., 2008, *Management of Mastitis in Breastfeeding Women.*, American Family Physician., [www.aafp.org/afp](http://www.aafp.org/afp), Vo.l 78.
- Stauth D., 2007, *Studies Force New View on Biology of Flavonoids.*, Oregon : Oregon State University,.
- Sugimoto, Y, 2015, *Associations between polymorphisms of interleukin-6 and related cytokine genes and serum liver damage markers : A cross-sectional study.*, *Gene*, 557(2), p. 158–162.
- Sugianto I.S, Subandi, dan Muntholib, 2012, *Uji Fitokimia Ekstrak Pegagan (Centella asiatica) dan Buah Sirsak (Annona muricata L.) Serta Potensinya Sebagai Inhibitor Enzim Xantin Oksidase*, Jurusan Kimia FMIPA Universitas Negeri Malang
- Svetlana F. L., Lima S.F., Souza B, m.l., Bicalho R.C., 2018, *Evaluation of Milk Sample Fractions for Characterization of Milk Microbiota from Healthy and Clinical Mastitis Cows.*, PLoS ONE, 13 (3). Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193671>.
- Swarnakar, A., 2014, *Literary approach to Annona muticata and its role in cancer- A review.*, Int. Journal if Reasearch in Pharmacology & Pharmacotherapeutics, 3 (4).
- Tuchscher L., Loffler B., Buzzola F.R., Sordelli D.O., 2010, *Staphylococcus Aureus Adaptation to the Host and Persistence: Role of Loss of Capsular Polysaccharide Expression.*, Future Medice, 5 (12), pp. 1823–1832. Available at: [reprints@futuremedicine.com](mailto:reprints@futuremedicine.com).
- Teyler, L., 2002, *Herbal Secrets of the Rainforest*.
- Tomazi T., Lopes F. T.A., Masson V., Swinkels J.M., Santos M.V., 2018, *Randomized Noninferiority Field Trial Evaluating Cephapirin Sodium for Treatment of Nonsevere Clinical Mastitis.*, American Dairy Science Association, 101, pp. 7334–7347.
- Tong, 2015, *Staphylococcus Aureus Infections: Epidemiology,*



*Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management.*,  
Clinical Microbiology Review, 28 (3), pp. 603–661. doi:  
10.1128/CMR.00134-14.

Wagner W. L., 2011, *Flora of the Hawaiian Island Website.*, Available  
from. Available at:  
<http://botany.si.edu/pacificislandbiodiversity/hawaiianflora/index.ht>

Wendy V. I., 2014, Inflammatory Mediators in Mastitis and Lactation  
Insufficiency., *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 19, pp. 161–167.  
doi: 10.1007/s10911-014-9325-9.

Wolfensohn, and Lloyd., 2013, *Handbook of Laboratory Animal  
Management and Welfare.* 4th edn. New Delhi: Wiley-Blackwell.

Yagdiran Y., Tallkvizt J., Artursson Oskarsson A., 2016, *Staphylococcus  
aureus and Lipopolysaccharide Modulate Gene Expressions of  
Drug Transporters in Mouse Mammary Epithelial Cells Correlation  
to Inflammatory Biomarkers.*, PLoS ONE. doi:  
10.1371/journal.pone.0161346.

Zandkarimi F., 2017, *Metabotypes with Elevated Protein and Lipid  
Catabolism and Inflammation Precede Clinical Mastitis in Prepartal  
Transition Dairy Cows.*, American Dairy Science Association, 101,  
pp. 5531–5548. Available at: [https://doi.org/ 10.3168/jds.2017-13977](https://doi.org/10.3168/jds.2017-13977).

Zarshenas M., Zhao Y., Poorarian S., 2017, *Incidence and Risk Factors of  
Mastitis in Shiraz, Iran: Results of a Cohort Study.*, Breastfeeding  
Medicine, 12 (5), p. 1. Available at:  
<http://doi.org/10.1089/bfm.2016.0153>.

Zbinden C., Stephan R., Johler S., Borel N., Bunter J., Bruckmaier R. M.,  
Wellnitz O., 2014, *The Inflammatory Response of Primary Bovine  
Mammary Epithelial Cells to Staphylococcus aureus Strains is  
Linked to the Bacterial Phenotyp.*, PLoS ONE, 9(1). Available at:  
[www.plosone.org](http://www.plosone.org).

Zuhud, A, M., 2011, *Bukti Kedahsyatan Sirsak Menumpas Kanker*.  
Jakarta: Agro Media Pustaka.

Zou W., Feng R., Yong Y., 2018, *Changes in The Serum Levels of Inflammatory Cytokines In Antidepressant Drug-Naïve Patients with Major Depression.*, PLoS ONE. Available at:  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197267>.

## LAMPIRAN 1



**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

JL. PERINTIS KEMERDEKAAN KM.10, MAKASSAR, 90245. TELP: (0411) 585036  
FAX: (0411) 586200 (6 SALURAN) 584002 FAX: (0411) 585188

**SURAT KEPUTUSAN  
DEKAN SEKOLAH PASCASARJANA UNIVERSITAS HASANUDDIN  
Nomor: 4542/UN4.20/PP.39/2018**

**tentang  
PENGANGKATAN KOMISI PENASEHAT TESIS BAGI MAHASISWA  
PROGRAM MAGISTER PROGRAM STUDI ILMU KEBIDANAN  
A.N. FEBY PURNAMASARI NOMOR POKOK: P102171033  
SEKOLAH PASCASARJANA UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**DEKAN SEKOLAH PASCASARJANA UNIVERSITAS HASANUDDIN**

- Membaca : Surat Usulan Ketua Program Studi Ilmu Kebidanan Nomor: 567/UN4.20.5/DA.04.08/2018 tanggal 14 September 2018 Perihal Usulan Komisi Penasehat dan Rencana Judul Tesis bagi Sdr. **FEBY PURNAMASARI** Nomor Pokok: **P102171033**.
- Menimbang : a. Bahwa dalam rangka pelaksanaan Bimbingan Tesis bagi Sdr. **FEBY PURNAMASARI** Nomor Pokok: **P102171033**, mahasiswa Program Magister Program Studi Ilmu Kebidanan pada Sekolah Pascasarjana Unhas, dipandang perlu mengangkat Ketua Komisi Penasehat dan Anggota Komisi Penasehat Tesis.  
b. Bahwa untuk memenuhi maksud butir (a) di atas maka perlu menerbitkan Surat Keputusan.
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 20 Tahun 2003, tentang Sistem Pendidikan Nasional; (Lembaran Negara Tahun 2003 No.78)  
2. Undang-Undang Nomor 12 Tahun 2012, tentang Pendidikan Tinggi (Lembaran Negara Tahun 2012 No. 158)  
3. Peraturan Pemerintah RI No. 23 Tahun 1956, tentang Pendirian Universitas Hasanuddin (LN 1956 No. 39)  
4. Peraturan Pemerintah RI No. 4 Tahun 2014, tentang Penyelenggaraan Pendidikan Tinggi, Perubahan dari Peraturan Pemerintah Nomor 66 Tahun 2010, tentang Perubahan atas Peraturan Pemerintah Nomor 17 Tahun 2010, tentang Pengelolaan dan Penyelenggaraan Pendidikan.  
5. Peraturan Pemerintah Nomor 53 Tahun 2015 Tanggal 22 Juli 2015 tentang Statuta Unhas PTN-BH  
6. Keputusan Menteri Pendidikan dan Kebudayaan RI No. 98/MPK.A4/KP/2014 Tanggal 26 Maret 2014 tentang Pengangkatan Rektor Universitas Hasanuddin Periode 2014-2018  
7. Peraturan Rektor Universitas Hasanuddin Nomor: 5441/UN4/OT.04/2016 Tanggal 1 Februari 2016 tentang Organisasi dan Tata Kerja Pengelola Universitas Hasanuddin  
8. Keputusan Rektor Unhas No. 18370/H4/P/2009 Tanggal 25 Mei 2009 tentang Peraturan Akademik Universitas Hasanuddin  
9. Keputusan Rektor Unhas No. 18371/H4/PP.25/2011 Tanggal 7 Oktober 2011 tentang Pedoman Penyelenggaraan Program Magister (S2)

### MEMUTUSKAN

- Menetapkan :  
PERTAMA : Mengangkat Ketua dan Anggota Komisi Penasehat Tesis bagi Sdr. **FEBY PURNAMASARI** Nomor Pokok: **P102171033**, Program Studi Ilmu Kebidanan pada Sekolah Pascasarjana Unhas dengan susunan sebagai berikut:  
**1. Dr. Risfah Yulianty, M.Si., Apt.** (Ketua)  
**2. Dr.dr. Syamsah Latief, M.Kes** (Anggota)
- KEDUA : Segala biaya yang dikeluarkan sehubungan dengan keputusan ini dibebankan pada dana yang tersedia di Sekolah Pascasarjana Unhas.
- KETIGA : Surat Keputusan ini berlaku terhitung mulai tanggal ditetapkan sampai dengan selesainya masa studi yang bersangkutan, dengan ketentuan apabila di kemudian hari ternyata terdapat kekeliruan dan kesalahan di dalamnya akan diubah dan diperbaiki sebagaimana mestinya.

Ditetapkan di: Makassar  
Pada Tanggal: 14 September 2018

Dekan,



**Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.**  
NIP. 196703081990031001

Tembusan Kepada Yth.:

1. Para Wakil Dekan SPs-UNHAS
2. Ketua Program Studi Ilmu Kebidanan SPs-UNHAS
3. Sdr. **FEBY PURNAMASARI**
4. Peringgal





**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

JL. PERINTIS KEMERDEKAAN KM.10, MAKASSAR, 90245. TELP: (0411) 585036  
FAX: (0411) 586200 (6 SALURAN) 584002 FAX: (0411) 585188

**SURAT KEPUTUSAN  
DEKAN SEKOLAH PASCASARJANA UNIVERSITAS HASANUDDIN**

Nomor: 4345/UN4.20/HK.04/2018

tentang

**PENGANGKATAN PANITIA PENILAI SEMINAR USUL, HASIL, DAN UJIAN AKHIR MAGISTER  
PROGRAM MAGISTER PROGRAM STUDI ILMU KEBIDANAN  
A.N. FEBY PURNAMASARI NOMOR POKOK: P102171033  
SEKOLAH PASCASARJANA UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**DEKAN SEKOLAH PASCASARJANA UNIVERSITAS HASANUDDIN**

- Membaca : Surat Usulan Ketua Program Studi Ilmu Kebidanan Nomor: 568/UN4.20.5/DA.04.08/2018 tanggal 14 September 2018 tentang Usulan Panitia Penilai Seminar Usul, Hasil dan Ujian Akhir Magister bagi Sdr. **FEBY PURNAMASARI** Nomor Pokok: **P102171033**.
- Menimbang : a. Bahwa dalam rangka pelaksanaan Seminar Usul, Hasil dan Ujian Akhir Magister bagi Sdr. **FEBY PURNAMASARI** Nomor Pokok: **P102171033**, mahasiswa Program Magister Program Studi Ilmu Kebidanan pada Sekolah Pascasarjana Unhas, dipandang perlu mengangkat Panitia Penilai.  
b. Bahwa untuk memenuhi maksud butir (a) di atas maka perlu menerbitkan Surat Keputusan.
- Mengingat : 1. Undang-Undang Nomor 20 Tahun 2003, tentang Sistem Pendidikan Nasional; (Lembaran Negara Tahun 2003 No.78)  
2. Undang-Undang Nomor 12 Tahun 2012, tentang Pendidikan Tinggi (Lembaran Negara Tahun 2012 No. 158)  
3. Peraturan Pemerintah RI No. 23 Tahun 1956, tentang Pendirian Universitas Hasanuddin (LN 1956 No. 39)  
4. Peraturan Pemerintah RI No. 4 Tahun 2014, tentang Penyelenggaraan Pendidikan Tinggi, Perubahan dari Peraturan Pemerintah Nomor 66 Tahun 2010, tentang Perubahan atas Peraturan Pemerintah Nomor 17 Tahun 2010, tentang Pengelolaan dan Penyelenggaraan Pendidikan.  
5. Peraturan Pemerintah Nomor 53 Tahun 2015 Tanggal 22 Juli 2015 tentang Statuta Unhas PTN-BH  
6. Keputusan Menteri Pendidikan dan Kebudayaan RI No. 98/MPK.A4/KP/2014 Tanggal 26 Maret 2014 tentang Pengangkatan Rektor Universitas Hasanuddin Periode 2014-2018  
7. Peraturan Rektor Universitas Hasanuddin Nomor: 5441/UN4/OT.04/2016 Tanggal 1 Februari 2016 tentang Organisasi dan Tata Kerja Pengelola Universitas Hasanuddin  
8. Keputusan Rektor Unhas No. 18370/H4/P/2009 Tanggal 25 Mei 2009 tentang Peraturan Akademik Universitas Hasanuddin  
9. Keputusan Rektor Unhas No. 18371/H4/PP.25/2011 Tanggal 7 Oktober 2011 tentang Pedoman Penyelenggaraan Program Magister (S2)

**MEMUTUSKAN**

- Menetapkan :  
PERTAMA : Mengangkat Panitia Penilai Seminar Usul, Hasil, dan Ujian Akhir Magister bagi Sdr. **FEBY PURNAMASARI** Nomor Pokok: **P102171033**, Program Studi Ilmu Kebidanan pada Sekolah Pascasarjana Unhas dengan susunan sebagai berikut:
- |   |            |
|---|------------|
| 1. <b>Dr. Risfah Yulianty, M.Si., Apt.</b>        | Ketua      |
| 2. <b>Dr.dr. Syamsah Latief, M.Kes</b>            | Sekretaris |
| 3. <b>Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K) Onk., M.Kes</b> | Anggota    |
| 4. <b>Dr.dr. Jasmin Abu M, M.Kes</b>              | Anggota    |
| 5. <b>Dr. Andi Nilawati, SKM.,M.Kes</b>           | Anggota    |
- KEDUA : Segala biaya yang dikeluarkan sehubungan dengan keputusan ini dibebankan pada dana yang tersedia di Sekolah Pascasarjana Unhas.
- KETIGA : Surat Keputusan ini berlaku dihitung mulai tanggal ditetapkan sampai dengan selesainya masa studi yang bersangkutan, dengan ketentuan apabila di kemudian hari ternyata terdapat kekeliruan dan kesalahan di dalamnya akan diubah dan diperbaiki sebagaimana mestinya.

Ditetapkan di: Makassar

Pada tanggal: 14 September 2018

Dekan,



(S) Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.  
NIP. 196703081990031001

Tembusan Kepada Yth.:

1. Para Wakil Dekan SPs-UNHAS
2. Ketua Program Studi Ilmu Kebidanan SPs-UNHAS
3. Sdr. **FEBY PURNAMASARI**
4. Pertinggal



LAMPIRAN 2



**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN  
RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR  
KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**



Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu  
JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.

Contact Person: dr. Agussalim Bukhari, MMed, PhD, SpGK TELP. 081225704670 e-mail : agussalimbukhari@yahoo.com

**REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK**

Nomor : 45 / UN4.6.4.5.31 / PP36-KOMETIK / 2019

Tanggal: 17 Januari 2019

Dengan ini Menyatakan bahwa Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

No Protokol	UH19010003		No Sponsor Protokol	
Peneliti Utama	<b>Feby Purnamasari, SST</b>		Sponsor	
Judul Peneliti	Efektivitas Ekstrak Daun Sirsak (annina muricata L) Terhadap Kadar IL-6 Pada Mammae Tikus Betina Sprague dawley yang diinduksi Staphylococcus aureus			
No Versi Protokol	<b>1</b>	Tanggal Versi	<b>3 Januari 2019</b>	
No Versi PSP		Tanggal Versi		
Tempat Penelitian	<b>Laboratorium Entomologi Hewan FKUH, Laboratorium Mikrobiologi RS Universitas Hasanuddin dan Laboratorium Farmasi UMI Makassar</b>			
Jenis Review	<input type="checkbox"/> Exempted <input checked="" type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku	Frekuensi review lanjutan	
		<b>17 Januari 2019</b> sampai <b>17 Januari 2020</b>		
Wakil Komisi Etik Penelitian	Ketua Etik	Nama <b>Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K)</b>	Tanda tangan	
Sekretaris Komisi Etik Penelitian		Nama <b>dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)</b>	Tanda tangan	

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari protokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan





**KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI**  
**UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
**RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
**RSUP Dr. WAHIDIN SUDIROHUSODO MAKASSAR**  
**KOMITE ETIK PENELITIAN KESEHATAN**



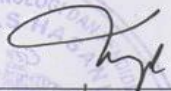

Sekretariat : Lantai 3 Gedung Laboratorium Terpadu  
 JL.PERINTIS KEMERDEKAAN KAMPUS TAMALANREA KM.10 MAKASSAR 90245.  
 Contact Person: dr. Agussalim Bukhari,,MMed,PhD, SpGK TELP. 081241850858, 0411 5780103, Fax : 0411-581431

**REKOMENDASI PERSETUJUAN ETIK**

Nomor : 200 / UN4.6.4.5.31 / PP36-KOMETIK / 2019

Tanggal: 22 Maret 2019

Dengan ini Menyatakan **Amandemen** Protokol dan Dokumen yang Berhubungan Dengan Protokol berikut ini telah mendapatkan Persetujuan Etik :

No Protokol	<b>UH19010003</b>	No Sponsor	
Peneliti Utama	<b>Feby Purnamasari,SST</b>	Protokol	<b>Pribadi</b>
Judul Penelitian	<b>Efektivitas Ekstrak Daun Sirsak (annina muricata L) Terhadap Kadar IL-6 Pada Mammae Tikus Betina Sprague dawley yang diinduksi Staphylococcus aureus</b>		
No Versi Protokol	<b>1</b>	Tanggal Versi	<b>20 Maret 2019</b>
No Versi PSP		Tanggal Versi	
Tempat Penelitian	Laboratorium Entomologi Hewan FKUH, Laboratorium Mikrobiologi RSUH, Lab Fak Farmasi UH, Lab Fak Farmasi UMI dan Lab Fak Farmasi Biologi UIN Alauddin Makassar		
Dengan Nomor rekomendasi etik lama :	Nomor: 45/UN4.6.4.5.31/PP36-/2019		
Jenis Review	<input checked="" type="checkbox"/> Exempted <input type="checkbox"/> Expedited <input type="checkbox"/> Fullboard Tanggal	Masa Berlaku <b>17 Januari 2019</b> sampai <b>17 Januari 2020</b>	Frekuensi review lanjutan
Ketua Komisi Etik Penelitian	Nama <b>Prof.Dr.dr. Suryani As'ad, M.Sc.,Sp.GK (K) (K)</b>	Tanda tangan 	
Sekretaris Komisi Etik Penelitian	Nama <b>dr. Agussalim Bukhari, M.Med.,Ph.D.,Sp.GK (K)</b>	Tanda tangan 	

Kewajiban Peneliti Utama:

- Menyerahkan Amandemen Protokol untuk persetujuan sebelum di implementasikan
- Menyerahkan Laporan SAE ke Komisi Etik dalam 24 Jam dan dilengkapi dalam 7 hari dan Laporan SUSAR dalam 72 Jam setelah Peneliti Utama menerima laporan
- Menyerahkan Laporan Kemajuan (progress report) setiap 6 bulan untuk penelitian resiko tinggi dan setiap setahun untuk penelitian resiko rendah
- Menyerahkan laporan akhir setelah Penelitian berakhir
- Melaporkan penyimpangan dari prokol yang disetujui (protocol deviation / violation)
- Mematuhi semua peraturan yang ditentukan



LAMPIRAN 3



KEMENTERIAN RISET TEKNOLOGI DAN PENDIDIKAN TINGGI  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
RUMAH SAKIT UNIVERSITAS HASANUDDIN

Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 10 Tamalanrea, Makassar 90245

Website. [www.rs.unhas.ac.id](http://www.rs.unhas.ac.id). Email. [info@rs.unhas.ac.id](mailto:info@rs.unhas.ac.id) Telp: (0411) 591331 Fax: (0411) 591332

Nomor : 5169/UN4.26.1.2/PL.00.00/2019  
Hal : **Surat Keterangan Selesai Penelitian**

08 April 2019

Dengan ini menerangkan bahwa mahasiswa yang beridentitas :

Nama : Feby Purnamasari  
NIM : P102171033  
Institusi : Universitas Hasanuddin  
Kode : 190404\_5  
penelitian

Telah menyelesaikan penelitian di Rumah Sakit Unhas

Terhitung : 04 Mei 2019  
Sampel : uji kadar Interleukin 6

Untuk memperoleh data dalam rangka penyusunan Tesis yang berjudul:

**"EFEKTIVITAS EKSTRAK DAUN SIRSAK (*Annona murcata*. L) TERHADAP KADAR IL-6  
PADA MAMMAE TIKUS BETINA SPRAGUE DAWLEY YANG DIINDUKSI *Staphylococcus  
aureus*"**

Demikian surat keterangan ini dibuat dan diberikan kepada yang bersangkutan untuk  
dipergunakan seperlunya.



**dr. Muh Firdaus Kasim, M.Sc**  
NIP. 198412012018073001



LAMPIRAN 4



**LABORATORIUM ENTOMOLOGI-PARASITOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNHAS**

Sekretariat : Laboratorium Parasitologi Lt.4 Fakultas Kedokteran UNHAS  
Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 11 Tamalanrea, Makassar 90245  
Telp. 0411-6164712, Fax. 0411-586297

**SURAT IZIN MENELITI**

No: 86/Ento/ XII /2018

Dengan ini saya yang bertanda tangan dibawah ini, mengajukan permohonan izin penelitian, dengan data sebagai berikut :

Nama : Feby Purnamasari  
Alamat : Pangkep  
Telp/Hp : 082189311228  
Universitas : Universitas Hasanuddin  
Program Studi/Konsentrasi : S2 Ilmu Kebidanan PascaSarjana Unhas  
Penelitian : Efektivitas Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L)  
Terhadap Kadar IL-6 pada *Mammæ* Tikus Betina  
*Sprague Dawley* yang Diinduksi *Staphylococcus aureus*  
Waktu Pelaksanaan : DESEMBER 2018 - JANUARI 2019  
Jumlah Personil : 1 ORANG  
Pelaksana kegiatan  
(jika ada)  
Nama Personil : Feby Purnamasari

Demikian surat izin meneliti ini dibuat untuk digunakan sebagaimana mestinya.

Peneliti

Feby Purnamasari NIM :  
P102171033

Mengetahui,

Makassar, 14 Desember 2018  
Kepala Lab. Entomologi-Parasitologi



dr. Isra Wahid, Ph.D  
NIP : 19681227 199802 1 001





**LABORATORIUM ENTOMOLOGI-PARASITOLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNHAS**

Sekretariat : Laboratorium Parasitologi Lt.4 Fakultas Kedokteran UNHAS  
Jl. Perintis Kemerdekaan Km. 11 Tamalanrea, Makassar 90245  
Telp. 0411-6164712, Fax. 0411-586297

**SURAT KETERANGAN**

No: 019 /Ento/V/2019

Yang bertanda tangan dibawah ini, Kepala Laboratorium Entomologi-Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin menerangkan bahwa :

Nama : Feby Purnamasari  
Nim : P102171033  
Institusi : Universitas Hasanuddin Makassar  
Alamat : Jl. Matahari, Pangkep  
Judul Penelitian : Efektivitas Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L) terhadap kadar IL-10 pada mammae tikus betina *Sprague dawley* yang diinduksi *Staphylococcus aureus*

Benar telah melakukan penelitian di Laboratorium Entomologi/Laboratorium Hewan Coba, Fakultas Kedokteran UNHAS.

Demikian surat keterangan ini dibuat untuk digunakan sebagaimana mestinya.

Makassar, 07 Mei 2019

Kepala Lab. Entomologi-Parasitologi



Dr. Isra Wahid, Ph.D

NIP : 19681227 199802 1 001

## LAMPIRAN 5



**LABORATORIUM BIOFARMAKA**  
**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS HASANUDDIN**  
Gedung PKP Lt. 4, Kampus Universitas Hasanuddin Makassar 90245  
Telp. (0411)-588556, Fax. (0411)-590663, e-mail : [biofarmaka\\_uh@yahoo.com](mailto:biofarmaka_uh@yahoo.com)

---

### SURAT KETERANGAN

Nomor : 127/AB/FAR-PKP/V/2019

Kepala Laboratorium Biofarmaka Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin dengan ini menerangkan bahwa :

Nama : Feby Purnamasari  
NIM : P102171033  
Asal Studi : Prodi. Ilmu Kebidanan, Sekolah Pascasarjana UH

yang bersangkutan telah menggunakan Rotavapor untuk penelitian dengan judul "Efektivitas Ekstrak Daun Sirsak (*Annona muricata* L.) terhadap Kadar IL-6 pada Mammas Tikus Betina *Sprague Dawley* yang Diinduksi *Staphylococcus aureus*" di Laboratorium Biofarmaka.

Demikian surat keterangan ini diberikan kepada yang bersangkutan untuk digunakan sebagaimana mestinya.

Makassar, 9 Mei 2019

Kepala Laboratorium,

Prof. Dr. Elly Wahyudin, DEA., Apt. *DW*  
NIP 19560114 198601 2 001



LAMPIRAN 6

Lampiran 6

MATER TABEL

Linear fit

Selisih hari ke 11  
dan ke 14

NO	KELOMPOK	BB	KODE PADA EKOR	KADAR IL-6		KADAR IL-6		KADAR IL-6	
				POST TEST		POST TEST		POST TEST	
				HARI KE 3	HARI KE 6	HARI KE 3	HARI KE 6	PRE	Selisih hari ke 3 dan 6
1	KONTROL 1	210 gram	2 Garis	0.0657	0.4868	1.7	7.86	6.16	
2	KONTROL 2	250 gram	3 Garis	0.0956	0.1757	2.11	3.23	1.12	
3	KONTROL 3	230 gram	2 Garis	0.1643	0.2171	3.07	3.82	0.75	
4	KONTROL 4	230 gram	2 Garis	0.7358	0.7358	10.41	11.89	1.48	
5	KONTROL 5	230 gram	2 Garis	0.4348	0.4998	7.05	8.06	1.01	
6	ANTIBIOTIK 1	230 gram	2 Garis	0.1037	0.0935	2.22	2.08	3.22	
7	ANTIBIOTIK 2	210 gram	2 Garis	0.4145	0.2950	6.74	4.95	3.51	
8	ANTIBIOTIK 3	250 gram	3 Garis	0.0709	0.0935	1.77	2.08	0.31	
9	ANTIBIOTIK 4	250 gram	3 Garis	0.1429	0.1757	2.77	3.23	0.25	
10	ANTIBIOTIK 5	250 gram	3 Garis	0.4135	0.3961	6.73	6.46	0.1	
11	SIRSAS 1	250 gram	3 Garis	0.2682	0.1995	4.56	3.57	0.99	
12	SIRSAS 2	220 gram	2 Garis	0.5545	0.1407	8.92	2.74	6.18	
13	SIRSAS 3	230 gram	2 Garis	0.4634	0.3170	7.49	5.27	2.22	
14	SIRSAS 4	220 gram	2 Garis	0.4897	0.4012	7.9	6.54	1.36	
15	SIRSAS 5	200 gram	2 Garis	0.5365	0.2613	8.64	4.46	4.18	
16	SIRSAS + ANTIBIOTIK 1	220 gram	2 Garis	0.4597	0.2292	7.44	3.99	3.45	
17	SIRSAS + ANTIBIOTIK 2	210 gram	2 Garis	1.1013	0.1516	5.32	2.89	3.43	
18	SIRSAS + ANTIBIOTIK 3	250 gram	3 Garis	0.4469	0.3267	7.24	5.42	1.82	
19	SIRSAS + ANTIBIOTIK 4	200 gram	2 Garis	0.3267	0.2935	5.42	4.93	0.49	
20	SIRSAS + ANTIBIOTIK 5	230 gram	2 Garis	0.7358	0.3961	11.89	6.46	5.43	

## LAMPIRAN 7

### Perhitungan Dosis Ekstrak Daun Sirsak Pada Hewan Coba

#### A. Penetapan kadar air simplisia

$$\begin{aligned} \text{Kadar air (\%)} &= \frac{\text{Bobot awal} - \text{Bobot akhir} \times 100 \%}{\text{Bobot awal}} \\ &= 51,4\% \text{ b/v} \end{aligned}$$

#### B. Kadar rendaman ekstrak

$$\begin{aligned} \text{Kadar rendaman ekstrak (\%)} &= \frac{\text{Bobot hasil ekstrak} \times 100 \%}{\text{Bobot simplisia}} \\ &= \frac{250 \text{ gr} \times 100 \%}{1700 \text{ gr}} \\ &= 14,70\% \end{aligned}$$

#### C. Dosis Ekstrak

Dosis ekstrak daun sirsak untuk tikus dengan BB 200 gram. Jadi dosis yang digunakan sehari :  $2 \times 1 = 20 \text{ mg} \times 2 = 40 \text{ mg/hr}$  selama 5 hari

#### D. Suspensi Na.CMC 0,5% :

Na.CMC 0,5% diambil dari 0,5 gram bubuk Na.CMC 0,5% untuk yang dilarutkan dengan 100 ml aquades dalam beaker gelas. Membuat ekstrak daun sirsak suspensi Na CMC 0,5% untuk 20 ekor tikus : ambil 40 ml suspensi Na CMC 0,5% dalam labu ukur tambahkan 400 mg ekstrak daun sirsak volume sampai 40 ml ( $20 \text{ mg/grBB/hr}$ ) dosis  $2 \times 1$ .

Jadi 2 ml ekstrak daun sirsak suspensi Na CMC 0,5% untuk 1 kali pemberian (dosis  $2 \times 1 = 2 \times 2 \text{ ml} = 4 \text{ ml/hr}$ ) selama 5 hari.

## LAMPIRAN 8

### Perhitungan Dosis Antibiotic Cefadroxil

A. *Konversi BB manusia ke tikus = Nilai Faktor Konversi x Dosis lazim Cefadroxil pada manusia*

$$= 0,018 \times 500 \text{ mg}$$

$$= 9 \text{ mg} / 200 \text{ grBB}$$

$$= 9 \text{ mg} / 0,2 \text{ kg}$$

$$= 45 \text{ mg/kgBB}$$

$$= 45 \frac{\text{mg}}{\text{kgBB}} \times 0,2 \text{ mg}$$

$$= 9 \text{ mg}$$

B. *Dosis per Berat Tikus =  $\frac{\text{Dosis Konversi} \times \text{Bobot rata-rata}}{\text{Bobot Etiket}}$*

$$= \frac{9 \text{ mg} \times 500 \text{ mg}}{500 \text{ mg}}$$

$$= 9 \text{ mg}$$

C. Suspensi Na.CMC 0,5% :

Na.CMC 0,5% diambil dari 0,5 gram bubuk Na.CMC 0,5% untuk yang dilarutkan dengan 100 ml aquades dalam beaker gelas.

D. *Jumlah Dosis per Berat Tikus =  $\frac{\text{Dosis per Berat tikus} \times \text{laurtan sediaan}}{\text{Bobot Etiket}}$*

$$= \frac{9 \text{ mg} \times 100 \text{ ml}}{500 \text{ mg}}$$

$$= 1,8 \text{ ml}$$



LAMPIRAN 9

DOKUMENTASI PENELITIAN

PERAWATAN TIKUS



## KANDANG TIKUS



## PENERIMAAN TIKUS



## PAKAN TIKUS AD II





## PENGAMBILAN DAUN SIRSAK





**DISORTIR DAN DICUCI DAUN SIRSAK**



**MENJEMUR DAUN SIRSAK**





**BLENDER DAUN SIRSAK**



## HASIL BLENDER



## MASERASI DAUN SIRSAK



## PENYARINGAN DAUN SIRSAK





# EVAPORATOR DAUN SIRSAK UNTUK UJI FITOKIMIA



**UJI KUALITATIF FITOKIMA KANDUNGAN DAUN SIRSAK**



**INDUKSI BAKTERI *Staphylococcus aureus***





## PERALAKUAN PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRSAK DAN ANTIBIOTIK



## PENGAMBILAN DARAH



## PROSES Uji ELISA



## LAMPIRAN 10

### Hasil Output SPSS

#### Uji normalitas

#### Explore KELOMPOK TIKUS

##### Case Processing Summary

		Cases					
		Valid		Missing		Total	
		N	Percent	N	Percent	N	Percent
KADAR IL_6	KONTROL	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
HARI KE-3	ANTIBIOTIK	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
	SIRSAK	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
	SIRSAK+ANTIBIOTIK	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
KADAR IL_6	KONTROL	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
HARI KE-6	ANTIBIOTIK	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
	SIRSAK	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%
	SIRSAK+ANTIBIOTIK	5	100.0%	0	0.0%	5	100.0%

##### Descriptives

KELOMPOK TIKUS		Statistic	Std. Error
KADAR IL_6	KONTROL	Mean	4.8680
HARI KE-3		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound
		Upper Bound	.2076
		Upper Bound	9.5284
		5% Trimmed Mean	4.7361
		Median	3.0700
		Variance	14.088
		Std. Deviation	3.75335
		Minimum	1.70
		Maximum	10.41
		Range	8.71
		Interquartile Range	6.83
		Skewness	.962
			.913



	Kurtosis		- .851	2.000
ANTIBIOTIK	Mean		4.0460	1.10915
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	.9665	
		Upper Bound	7.1255	
	5% Trimmed Mean		4.0228	
	Median		2.7700	
	Variance		6.151	
	Std. Deviation		2.48013	
	Minimum		1.77	
	Maximum		6.74	
	Range		4.97	
	Interquartile Range		4.74	
	Skewness		.517	.913
	Kurtosis		-3.204	2.000
SIRSAK	Mean		7.5020	.77845
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	5.3407	
		Upper Bound	9.6633	
	5% Trimmed Mean		7.5867	
	Median		7.9000	
	Variance		3.030	
	Std. Deviation		1.74067	
	Minimum		4.56	
	Maximum		8.92	
	Range		4.36	
	Interquartile Range		2.76	
	Skewness		-1.665	.913
	Kurtosis		2.983	2.000
SIRSAK+AN	Mean		7.4620	1.19195
TIBIOTIK	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	4.1526	
		Upper Bound	10.7714	
	5% Trimmed Mean		7.3350	
	Median		7.2400	

	Variance		7.104	
	Std. Deviation		2.66528	
	Minimum		5.32	
	Maximum		11.89	
	Range		6.57	
	Interquartile Range		4.30	
	Skewness		1.507	.913
	Kurtosis		2.475	2.000
KADAR IL_6 KONTROL HARI KE-6	Mean		7.5720	1.31994
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	3.9073	
		Upper Bound	11.2367	
	5% Trimmed Mean		7.5406	
	Median		7.8600	
	Variance		8.711	
	Std. Deviation		2.95147	
	Minimum		3.82	
	Maximum		11.89	
	Range		8.07	
	Interquartile Range		4.95	
	Skewness		.412	.913
	Kurtosis		1.045	2.000
ANTIBIOTIK	Mean		3.7600	.85533
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	1.3852	
		Upper Bound	6.1348	
	5% Trimmed Mean		3.7033	
	Median		3.2300	
	Variance		3.658	
	Std. Deviation		1.91258	
	Minimum		2.08	
	Maximum		6.46	
	Range		4.38	
	Interquartile Range		3.63	
	Skewness		.699	.913
	Kurtosis		-1.352	2.000

SIRSAK	Mean		4.5160	.66020	
	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	2.6830		
		Upper Bound	6.3490		
	5% Trimmed Mean		4.5022		
	Median		4.4600		
	Variance		2.179		
	Std. Deviation		1.47626		
	Minimum		2.74		
	Maximum		6.54		
	Range		3.80		
	Interquartile Range		2.75		
	Skewness		.294	.913	
	Kurtosis		-.669	2.000	
	SIRSAK+AN	Mean		4.7380	.61000
	TIBIOTIK	95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	3.0444	
Upper Bound			6.4316		
	5% Trimmed Mean		4.7450		
	Median		4.9300		
	Variance		1.860		
	Std. Deviation		1.36399		
	Minimum		2.89		
	Maximum		6.46		
	Range		3.57		
	Interquartile Range		2.50		
	Skewness		-.213	.913	
	Kurtosis		-.421	2.000	

### Tests of Normality

	KELOMPOK TIKUS	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
KADAR IL_6	KONTROL	.284	5	.200*	.865	5	.246
HARI KE-3	ANTIBIOTIK	.297	5	.173	.784	5	.060
	SIRSAK	.297	5	.171	.832	5	.144

	SIRSAK+ANTIBIOTIK	.303	5	.149	.829	5	.137
KADAR_IL_6	KONTROL	.234	5	.200*	.967	5	.857
HARI KE-6	ANTIBIOTIK	.210	5	.200*	.888	5	.345
	SIRSAK	.139	5	.200*	.989	5	.975
	SIRSAK+ANTIBIOTIK	.156	5	.200*	.993	5	.988

\*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

T-TEST PAIRS=KADAR\_IL6\_HARI\_3 WITH KADAR\_IL6\_HARI\_6 (PAIRED)  
 /CRITERIA=CI (.9500)  
 /MISSING=ANALYSIS.

## T-Test KONTROL

### Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	KONTROL HARI KE-3	4.8680	5	3.75335	1.67855
	KONTROL HARI KE-6	6.9720	5	3.53895	1.58267

### Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	KONTROL & KONTROL	5	.806	.100

### Paired Samples Test

		Mean	Std. Deviation	Paired Differences		t	df	Sig. (2-tailed)	
				Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Mean	Lower	Upper			
Pair 1	KONTROL - KONTROL	-2.10400	2.28248	1.02076	-4.93808	.73008	-2.061	4	.108

T-TEST PAIRS=KADAR\_IL6\_HARI\_3 WITH KADAR\_IL6\_HARI\_6 (PAIRED)  
 /CRITERIA=CI (.9500)  
 /MISSING=ANALYSIS.

## T-Test ANTIBIOTIK

### Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	ANTIBIOTIK	4.0460	5	2.48013	1.10915
	ANTIBIOTIK	3.7600	5	1.91258	.85533

### Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	ANTIBIOTIK & ANTIBIOTIK	5	.950	.013

### Paired Samples Test

		Mean	Std. Deviation	Paired Differences		t	df	Sig. (2-tailed)	
				Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
				Mean	Lower	Upper			
Pair 1	ANTIBIOTIK - ANTIBIOTIK	.28600	.89377	.39971	-.82377	1.39577	.716	4	.514

```
T-TEST PAIRS=KADAR_IL6_HARI_3 WITH KADAR_IL6_HARI_6 (PAIRED)
/CRITERIA=CI (.9500)
/MISSING=ANALYSIS.
```

## T-Test SIRSAK

### Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	SIRSAK	7.5020	5	1.74067	.77845
	SIRSAK	4.5160	5	1.47626	.66020

### Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	SIRSAK & SIRSAK	5	.097	.877

### Paired Samples Test

		Paired Differences							
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
					Lower	Upper			
Pair 1	SIRSAK - SIRSAK	2.98600	2.17036	.97062	.29114	5.68086	3.076	4	.037

T-TEST PAIRS=KADAR\_IL6\_HARI\_3 WITH KADAR\_IL6\_HARI\_6 (PAIRED)  
 /CRITERIA=CI (.9500)  
 /MISSING=ANALYSIS.

## T-Test ANTIOTIK + SIRSAK

### Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	ANTIBIOTIK SIRSAK	7.4620	5	2.66528	1.19195
	ANTIBIOTIK SIRSAK	4.7380	5	1.36399	.61000

### Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	ANTIBIOTIK SIRSAK & ANTIBIOTIK SIRSAK	5	.760	.136

### Paired Samples Test

		Paired Differences							
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference		t	df	Sig. (2-tailed)
					Lower	Upper			
Pair 1	ANTIBIOTIK SIRSAK - ANTIBIOTIK SIRSAK	2.72400	1.85364	.82897	.42240	5.02560	3.286	4	.030

## Oneway

[DataSet4] D:\tesis ku\feby spss\FEBY.sav

### Descriptives

		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
						Lower Bound	Upper Bound		
KADAR_IL_6	KONTROL	5	4.8680	3.75335	1.67855	.2076	9.5284	1.70	10.41
HARI KE-3	ANTIBIOTIK	5	4.0460	2.48013	1.10915	.9665	7.1255	1.77	6.74
	SIRSAK	5	7.5020	1.74067	.77845	5.3407	9.6633	4.56	8.92
	SIRSAK+ANTI BIOTIK	5	7.4620	2.66528	1.19195	4.1526	10.7714	5.32	11.89
	Total	20	5.9695	2.98184	.66676	4.5740	7.3650	1.70	11.89
KADAR_IL_6	KONTROL	5	6.9720	3.53895	1.58267	2.5778	11.3662	3.23	11.89

HARI KE-6	ANTIBIOTIK	5	3.7600	1.91258	.85533	1.3852	6.1348	2.08	6.46
	SIRSAK	5	4.5160	1.47626	.66020	2.6830	6.3490	2.74	6.54
	SIRSAK+ANTI BIOTIK	5	4.7380	1.36399	.61000	3.0444	6.4316	2.89	6.46
	Total	20	4.9965	2.40103	.53689	3.8728	6.1202	2.08	11.89

### Test of Homogeneity of Variances

		Levene Statistic	df1	df2	Sig.
KADAR IL_6	Based on Mean	1.834	3	16	.182
HARI KE-3	Based on Median	.510	3	16	.681
	Based on Median and with adjusted df	.510	3	11.777	.683
	Based on trimmed mean	1.710	3	16	.205
KADAR IL_6	Based on Mean	.805	3	16	.509
HARI KE-6	Based on Median	.592	3	16	.629
	Based on Median and with adjusted df	.592	3	9.687	.635
	Based on trimmed mean	.810	3	16	.507

### ANOVA

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
KADAR IL_6	Between Groups	47.446	3	15.815	2.083	.143
HARI KE-3	Within Groups	121.489	16	7.593		
	Total	168.935	19			
KADAR IL_6	Between Groups	41.849	3	13.950	3.401	.044
HARI KE-6	Within Groups	65.636	16	4.102		
	Total	107.485	19			

### Post Hoc Test

#### Multiple Comparisons

Dependent Variable		(I) KELOMPOK	(J) KELOMPOK	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
							Lower Bound	Upper Bound
KADAR IL_6	LSD	KONTROL	ANTIBIOTIK	.82200	1.74276	.644	-2.8725	4.5165
			SIRSAK	-2.63400	1.74276	.150	-6.3285	1.0605



		SIRSAK+ANTI BIOTIK	-2.59400	1.74276	.156	-6.2885	1.1005	
	ANTIBIOTIK	KONTROL	-.82200	1.74276	.644	-4.5165	2.8725	
		SIRSAK	-3.45600	1.74276	.065	-7.1505	.2385	
		SIRSAK+ANTI BIOTIK	-3.41600	1.74276	.068	-7.1105	.2785	
	SIRSAK	KONTROL	2.63400	1.74276	.150	-1.0605	6.3285	
		ANTIBIOTIK	3.45600	1.74276	.065	-.2385	7.1505	
		SIRSAK+ANTI BIOTIK	.04000	1.74276	.982	-3.6545	3.7345	
	SIRSAK+ANTI BIOTIK	KONTROL	2.59400	1.74276	.156	-1.1005	6.2885	
		ANTIBIOTIK	3.41600	1.74276	.068	-.2785	7.1105	
		SIRSAK	-.04000	1.74276	.982	-3.7345	3.6545	
Bonferroni	KONTROL	ANTIBIOTIK	.82200	1.74276	1.000	-4.4208	6.0648	
		SIRSAK	-2.63400	1.74276	.901	-7.8768	2.6088	
		SIRSAK+ANTI BIOTIK	-2.59400	1.74276	.936	-7.8368	2.6488	
	ANTIBIOTIK	KONTROL	-.82200	1.74276	1.000	-6.0648	4.4208	
		SIRSAK	-3.45600	1.74276	.389	-8.6988	1.7868	
		SIRSAK+ANTI BIOTIK	-3.41600	1.74276	.406	-8.6588	1.8268	
	SIRSAK	KONTROL	2.63400	1.74276	.901	-2.6088	7.8768	
		ANTIBIOTIK	3.45600	1.74276	.389	-1.7868	8.6988	
		SIRSAK+ANTI BIOTIK	.04000	1.74276	1.000	-5.2028	5.2828	
	SIRSAK+ANTI BIOTIK	KONTROL	2.59400	1.74276	.936	-2.6488	7.8368	
		ANTIBIOTIK	3.41600	1.74276	.406	-1.8268	8.6588	
		SIRSAK	-.04000	1.74276	1.000	-5.2828	5.2028	
KADAR IL_6 HARI KE-6	LSD	KONTROL	ANTIBIOTIK	3.81200	1.28097	.054	-.0416	7.6656
			SIRSAK	3.05600	1.28097	.179	-.7976	6.9096
			SIRSAK+ANTI BIOTIK	2.83400	1.28097	.251	-1.0196	6.6876
	ANTIBIOTIK	KONTROL	-3.81200	1.28097	.054	-7.6656	.0416	
			SIRSAK	-.75600	1.28097	1.000	-4.6096	3.0976
			SIRSAK+ANTI BIOTIK	-.97800	1.28097	1.000	-4.8316	2.8756
	SIRSAK	KONTROL	-3.05600	1.28097	.179	-6.9096	.7976	
			ANTIBIOTIK	.75600	1.28097	1.000	-3.0976	4.6096

		SIRSAK+ANTI BIOTIK	-0.22200	1.28097	1.000	-4.0756	3.6316
	SIRSAK+ANTI BIOTIK	KONTROL	-2.83400	1.28097	.251	-6.6876	1.0196
		ANTIBIOTIK	.97800	1.28097	1.000	-2.8756	4.8316
		SIRSAK	.22200	1.28097	1.000	-3.6316	4.0756
Bonferroni	KONTROL	ANTIBIOTIK	3.81200	1.28097	.054	-.0416	7.6656
		SIRSAK	3.05600	1.28097	.179	-.7976	6.9096
		SIRSAK+ANTI BIOTIK	2.83400	1.28097	.251	-1.0196	6.6876
	ANTIBIOTIK	KONTROL	-3.81200	1.28097	.054	-7.6656	.0416
		SIRSAK	-.75600	1.28097	1.000	-4.6096	3.0976
		SIRSAK+ANTI BIOTIK	-.97800	1.28097	1.000	-4.8316	2.8756
	SIRSAK	KONTROL	-3.05600	1.28097	.179	-6.9096	.7976
		ANTIBIOTIK	.75600	1.28097	1.000	-3.0976	4.6096
		SIRSAK+ANTI BIOTIK	-.22200	1.28097	1.000	-4.0756	3.6316
	SIRSAK+ANTI BIOTIK	KONTROL	-2.83400	1.28097	.251	-6.6876	1.0196
		ANTIBIOTIK	.97800	1.28097	1.000	-2.8756	4.8316
		SIRSAK	.22200	1.28097	1.000	-3.6316	4.0756

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

**1. Analisis perbedaan kadar sitokin IL-6 pada antar kelompok tikus betina Sprague dawley perlakuan hari ke-3 (selama perlakuan) dan ke-6 (setelah perlakuan).**

Guna melihat analisis perbedaan kadar sitokin IL-6 pada kelompok perlakuan tikus betina *Sprague dawley* selama perlakuan hari ke-3 yang diinduksi bakteri *S. aureus* dan setelah pemberian treatment dihari ke-6 dilanjutkan dengan analisis post hoc Bonferroni karena telah memenuhi syarat data terdistribusi normal dan data homogen, disajikan dalam bentuk tabel, sebagai berikut:

Tabel 5. Analisis perbedaan kadar sitokin IL-6 pada antar kelompok tikus betina Sprague dawley perlakuan hari ke-3 (selama perlakuan) dan ke-6 (setelah perlakuan).

Pengukuran	Mean ± SD	Selisih Mean	Nilai $\rho^*$	Nilai $\rho$
<b>Kelompok Kontrol</b>				
Hari ke-3	4,86 ± 3,75	-2.70	0,062	0,062
Hari ke-6	7,57 ± 2,95		0,062	
<b>Kelompok Antibiotik Cefadroxil</b>				
Hari ke-3	4,04 ± 2,48	-0.28	0,514	0,514
Hari ke-6	3,76 ± 1,91		0,514	
<b>Kelompok Ekstrak Daun sirsak</b>				
Hari ke-3	7,50 ± 1,74	2.98	0,037	*0,037
Hari ke-6	4,51 ± 1,47		0,037	
<b>Kelompok Ekstrak Daun sirsak+ Cefadroxil</b>				
Hari ke-3	7,46 ± 2,66	2.72	0.030	*0.030
Hari ke-6	4,73 ± 1,36		0.030	

One way ANOVA + post hoc LSD

\*  $\rho < 0,05$

Pada tabel 5. Menunjukkan hasil uji *post hoc LSD* pada kelompok kontrol dan antibiotik hari ke-3 diperoleh nilai  $\rho > 0,05$  antar

masing-masing kelompok. Hal ini menunjukkan tidak ada perbedaan kadar sitokin IL-6 antar masing-masing kelompok selama perlakuan hari ke-3. Sedangkan pada kelompok ekstrak etanol daun sirsak dan ekstrak etanol daun sirsak kelompok antibiotik + daun sirsak hari ke-6 diperoleh nilai  $p < 0,05$  antar masing-masing kelompok. Hal ini menunjukkan ada perbedaan kadar sitokin IL-6 antar masing-masing kelompok hari ke-6.

2. Tabel 6. Analisis perbedaan kadar sitokin IL-6 hari ke-3 (selama perlakuan) dan ke-6 (setelah perlakuan).

Pengukuran	Mean $\pm$ SD	Selisih Mean	Nilai $p^*$	Nilai $p$
<b>Kadar sitokin IL-6 hari ke-3</b>				
Kontrol	4,86 $\pm$ 3,75			
Antibiotik	4,04 $\pm$ 2,48	0,82	0,644	
Kontrol	4,86 $\pm$ 3,75			
Ekstrak Daun Sirsak	7,50 $\pm$ 1,74	-2,63	0,150	
Kontrol	4,86 $\pm$ 3,75			
Ekstrak Daun Sirsak + Antibiotik	7,46 $\pm$ 2,66	-2,59	0,156	
Antibiotik	4,04 $\pm$ 2,48			0,143
Ekstrak Daun Sirsak	7,50 $\pm$ 1,74	-3,45	0,065	
Antibiotik	4,04 $\pm$ 2,48			
Ekstrak Daun Sirsak + Antibiotik	7,46 $\pm$ 2,66	-3,41	0,068	
Ekstrak Daun Sirsak	7,50 $\pm$ 1,74			
Ekstrak Daun Sirsak + Antibiotik	7,46 $\pm$ 2,66	0,40	0,982	
<b>Kadar sitokin IL-6 hari ke-6</b>				
Kontrol	6,97 $\pm$ 3,53			
Antibiotik	3,76 $\pm$ 1,91	3,81	0,054	
Kontrol	7,57 $\pm$ 2,95			
Ekstrak Daun Sirsak	4,51 $\pm$ 1,47	3,05	0,179	*0,044
Kontrol	7,57 $\pm$ 2,95	2,83	0,251	

Ekstrak Daun Sirsak+ Antibiotik	4,73 ± 1,36		
Antibiotik	3,76 ± 1,91		
Ekstrak Daun Sirsak	4,51 ± 1,47	-7,56	1,000
Antibiotik	3,76 ± 1,91		
Ekstrak Daun Sirsak +Antibiotik	4,73 ± 1,36	-9,78	1,000
Ekstrak Daun Sirsak	4,51 ± 1,47		
Ekstrak Daun Sirsak+Antibiotik_	4,73 ± 1,36	-2,22	1,000

*One way ANOVA + post hoc LSD*  
\*p < 0,05

Pada tabel 6. hasil analisis *post hoc LSD* kadar sitokin IL-6 hari ke-3 diperoleh nilai  $\rho = 0,143 > 0,05$ . Hal ini menunjukkan tidak ada perbedaan kadar sitokin IL-6 hari ke-3 pada semua kelompok. Sedangkan pada kelompok kadar sitokin IL-6 hari ke-6 diperoleh nilai  $\rho = 0,044 < 0,05$ . Hal ini menunjukkan ada perbedaan kadar sitokin IL-6 pada semua kelompok hari ke-6.