

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRIH (*PIPER  
BETLE L.*) TERHADAP KADAR IL-6 PADA *MAMMAE*  
TIKUS NIFAS YANG DIINDUKSI BAKTERI  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS***

***EFFECT OF BETEL LEAF EXTRACT (PIPPER BETLE L.) ON  
IL-6 LEVELS IN MAMMAE POSTPARTUM RATS INDUCED  
BY STAPHYLOCOCCUS AUREUS BACTERIA***

**Rahma Winahyu Jannata  
P102211005**



**MAGISTER ILMU KEBIDANAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

**PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRIH (*PIPER  
BETLE L.*) TERHADAP KADAR IL-6 PADA *MAMMAE*  
TIKUS NIFAS YANG DIINDUKSI BAKTERI  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS***

***EFFECT OF BETEL LEAF EXTRACT (PIPPER BETLE L.) ON  
IL-6 LEVELS IN MAMMAE POSTPARTUM RATS INDUCED  
BY STAPHYLOCOCCUS AUREUS BACTERIA***

Tesis sebagai salah satu syarat untuk mencapai  
gelar Magister Ilmu Kebidanan

Disusun dan diajukan oleh

**Rahma Winahyu Jannata  
P102211005**

Kepada

**MAGISTER ILMU KEBIDANAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2023**

## LEMBAR PENGESAHAN TESIS

### PENGARUH PEMBERIAN EKSTRAK DAUN SIRIH (*PIPER BETLE L.*) TERHADAP KADAR IL-6 PADA *MAMMAE* TIKUS NIFAS YANG DIINDUKSI BAKTERI *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Disusun dan diajukan oleh

**RAHMA WINAHYU JANNATA**  
P102211005

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka  
Penyelesaian Program Studi Magister Ilmu Kebidanan  
Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin  
Pada tanggal 15 Agustus 2023  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

**Menyetujui**

**Pembimbing Utama**

Prof. Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk., M.Kes.  
NIP: 19740629 200812 1 001

**Pembimbing Pendamping**

Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes.  
NIP: 19671103 199802 1 001

**Ketua Program Studi  
Magister Kebidanan**

Dr. Mardiana Ahmad, S.SiT., M.Keb  
NIP: 19670904 199001 2 002

**Dekan Sekolah Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin**



Prof. dr. Budi, Ph.D., Sp.M (K), M.Med.Ed  
NIP: 19661231 199503 1 009

## PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Rahma Winahyu Jannata

NIM : P102211005

Program Studi: Magister Ilmu Kebidanan

Judul : Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle L.*) terhadap Kadar IL-6 pada *Mammæ* Tikus Nifas yang Diinduksi Bakteri *Staphylococcus Aureus*

Dengan ini menyatakan bahwa tesis ini adalah benar-benar merupakan hasil karya penulis dan bukan merupakan pengambil alihan pemikiran atau tulisan orang lain. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya orang lain telah dituliskan secara jelas berdasarkan sumbernya dengan berpedoman pada kaidah dan etika penulisan tesis.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini merupakan karya orang lain, maka penulis bersedia menerima sanksi terhadap perbuatan tersebut.

Makassar, Agustus 2023

Yang menyatakan,



Rahma Winahyu Jannata  
NIM. P102211005

## KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh

Alhamdulillah rabbil'alamin

Puji syukur atas nikmat kesehatan, kekuatan, dan kesempatan mencari ilmu yang Allah SWT berikan kepada penulis sehingga mampu menyelesaikan tesis dengan judul "Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle L.*) terhadap Kadar IL-6 pada *Mammae* Tikus Nifas yang Diinduksi Bakteri *Staphylococcus Aureus*".

Penulis menyadari, penyusunan penelitian ini dapat terselesaikan karena adanya bimbingan, bantuan, dan dukungan dari berbagai pihak. Terimakasih kepada keluarga, terkhusus orangtua tercinta Tri Djoko Winarno dan Siti Nurul Lasmi yang selalu merestui, mendoakan, dan menyayangi penulis tanpa batas. Selama penyusunan tesis ini, penulis banyak mendapat bimbingan dan arahan, untuk itu dengan ketulusan hati, ijinkan penulis menyampaikan ucapan terimakasih serta penghargaan yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Prof. Dr. Jamaluddin Jompa, M.Si.**, selaku Rektor Universitas Hasanuddin dan segenap birokrat institusi yang telah memfasilitasi penulis dengan suasana akademik yang unggul.
2. **Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M (K)., M.Med. Ed.**, selaku Dekan Sekolah Pascasarjana Universitas Hasanuddin.
3. **Dr. Mardiana Ahmad, S.SiT., M.Keb.**, selaku Ketua Program Studi Magister Ilmu Kebidanan Universitas Hasanuddin dan penguji 1 yang telah memberikan masukan dan saran sehingga penelitian ini dapat dilaksanakan.
4. **Prof. Dr. dr. Prihantono, Sp.B(K)Onk., M.Kes.**, selaku ketua komisi penasehat yang telah membimbing dan memberikan arahan yang sangat membangun, serta membantu penulis dalam menambah pengetahuan sehingga penelitian ini dapat terselesaikan.
5. **Dr. dr. Irfan Idris, M.Kes.**, selaku anggota komisi penasehat yang telah membimbing, memberikan arahan yang sangat membangun, dan mendukung penulis sehingga penelitian ini dapat terselesaikan.
6. **dr. Firdaus Hamid, Ph.D., Sp.MK(K).**, selaku penguji 2 yang telah memberikan masukan dan saran sehingga penelitian ini dapat dilaksanakan.

7. **dr. M. Aryadi Arsyad, M.Biomed., Ph.D.**, selaku penguji 3 yang telah memberikan masukan dan saran sehingga penelitian ini dapat dilaksanakan.
8. Dosen dan Staf Program Studi Magister Ilmu Kebidanan yang telah membekali penulis dalam pelaksanaan penelitian ini.
9. Pengelola Laboratorium yang memberikan penjelasan, masukan, saran, dan memfasilitasi penulis dalam pelaksanaan penelitian ini.
10. Teman seperjuangan yang suportif, saling memberi dukungan, dan semangat baik secara langsung maupun tidak langsung.
11. Seluruh pihak yang namanya tidak dapat penulis cantumkan satu per satu dalam kata pengantar ini tetapi telah banyak membantu dan mendukung penulis dalam penyelesaian penelitian ini.

Semoga Allah SWT melimpahkan berkah, rahmat-Nya, dan melipat gandakan segala amal kebaikan. Aamiin Allahumma Aamiin.

Wabillahi taufiq wal hidayah

Wassalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh

Makassar, Agustus 2023

Penulis

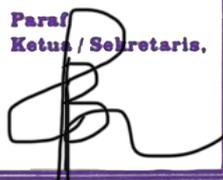
**Rahma Winahyu Jannata**

## ABSTRAK

**Rahma Winahyu Jannata.** Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirih (*Piper betle L.*) Terhadap Kadar IL-6 Pada *Mammae* Tikus Nifas yang Diinduksi Bakteri *Staphylococcus aureus* (Dibimbing oleh **Prihantono** dan **Irfan Idris**).

**Tujuan:** Menganalisis pengaruh pemberian ekstrak daun sirih (*Piper belte L.*) terhadap kadar IL-6 pada *mammae* tikus nifas yang diinduksi bakteri *Staphylococcus aureus*. **Metode:** Penelitian *true experimental* dengan *pretest* dan *posttest control group design* menggunakan 25 ekor tikus nifas yang diinduksikan bakteri *Staphylococcus aureus* sebanyak 0,2 ml dari  $1 \times 10^8$  CFU/ml di *abdominal mammae dextra*, terdiri dari 5 kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol negatif (formulasi gel tanpa ekstrak daun sirih), kelompok kontrol positif (antibiotik clindamycin phosphate gel usp 1%), kelompok perlakuan satu (gel ekstrak daun sirih konsentrasi 7,5%), kelompok perlakuan dua (gel ekstrak daun sirih konsentrasi 15%), kelompok perlakuan tiga (gel ekstrak daun sirih konsentrasi 30%). Semua perlakuan diberikan per topikal selama 7 hari. Pemeriksaan kadar IL-6 dengan metode ELISA dan dibaca pada *microplate reader* dengan panjang gelombang 450nm. Analisa dengan menggunakan uji *One Way ANOVA* dan uji *Pos Hoc* pada SPSS 25.0. **Hasil:** Kadar IL-6 kontrol negatif ( $5,35 \pm 0,73^c$ ) dibandingkan dengan kontrol positif ( $3,43 \pm 0,22^a$ ), perlakuan satu ( $3,49 \pm 0,14^a$ ), perlakuan dua ( $3,95 \pm 0,41^{ab}$ ), dan perlakuan tiga ( $4,25 \pm 0,19^b$ ) mengalami penurunan secara signifikan dengan *p-value* 0,000. Kadar IL-6 perlakuan satu dan perlakuan dua dibandingkan dengan kontrol positif tidak terdapat perbedaan yang signifikan dengan *p-value* 0,829 dan 0,060. **Kesimpulan:** Ekstrak daun sirih (*Piper betle L.*) mampu menurunkan kadar IL-6 pada *mammae* tikus nifas yang diinduksi bakteri *Staphylococcus aureus*.

**Kata kunci:** Daun sirih (*Piper betle L.*), *Staphylococcus aureus*, IL-6

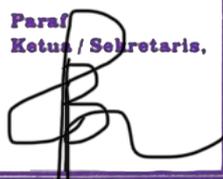
 <b>GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS</b>	
<b>Abstrak ini telah diperiksa.</b>  <b>Tanggal :</b> _____	<b>Paraf Ketua / Sekretaris.</b> 

## ABSTRACT

**Rahma Winahyu Jannata.** *Effect of Betel Leaf Extract (Piper betle L.) on IL-6 Levels in Mammae Postpartum Rats Induced by Staphylococcus aureus Bacteria (Supervised by Prihantono and Irfan Idris).*

**Aim:** This study aims to analyze the effect of betel leaf extract on levels of IL-6 in mammae postpartum rats induced by *Staphylococcus aureus* bacteria. **Methods:** True experimental study was conducted with pretest and post-test control group design using 25 postpartum rats which induced by *Staphylococcus aureus* bacteria at dose of 0,2 ml from  $1 \times 10^8$  CFU/ml in abdominal mammae dextra, consisting of 5 groups, namely the negative control group (gel formulation without betel leaf extract), positive control group (antibiotic clindamycin phosphate gel usp 1%), first treatment group (gel betel leaf extract in 7,5% concentration), second treatment group (gel betel leaf extract in 15% concertation), third treatment group (gel betel leaf extract in 30% concertation). All treatments were given topically for 7 days. Examination of IL-6 levels using ELISA method and read on a microplate reader with wavelength of 450nm. Data analysis using One Way Anova and Post Hoc test on SPSS 25.0. **Results:** IL-6 levels of negative control group ( $5,35 \pm 0,73^c$ ) compared to positive control group ( $3,43 \pm 0,22^a$ ), first treatment group ( $3,49 \pm 0,14^a$ ), second treatment group ( $3,95 \pm 0,41^{ab}$ ), and third treatment group ( $4,25 \pm 0,19^b$ ) showed a significant decrease with p-value 0,000. IL-6 levels of first treatment group and second treatment group were not significantly difference with p-value 0,829 and 0,060. **Conclusion:** Betel leaf extract (*Piper betle L.*) has an impact to reduce IL-6 levels in mammae postpartum rats induced by *Staphylococcus aureus* bacteria.

**Keyword:** Betel leaf (*Piper betle L.*), *Staphylococcus aureus*, IL-6

 <b>GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS</b>	
<b>Abstrak ini telah diperiksa.</b>	<b>Paraf Ketua / Sekretaris.</b>
Tanggal : _____	

## DAFTAR ISI

	Halaman
<b>SAMPUL JUDUL</b>	
<b>HALAMAN JUDUL</b> .....	i
<b>LEMBAR PENGESAHAN</b> .....	ii
<b>PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN</b> .....	iii
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	iv
<b>ABSTRAK</b> .....	vi
<b>ABSTRACT</b> .....	vii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	vii
<b>DAFTAR TABEL</b> .....	x
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xi
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b> .....	<b>1</b>
A. Latar Belakang .....	1
B. Rumusan Masalah .....	4
C. Tujuan Penelitian .....	6
D. Manfaat Penelitian .....	6
E. Ruang Lingkup Penelitian .....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	<b>6</b>
A. Mastitis .....	6
B. <i>Staphylococcus aureus</i> .....	10
C. Mekanisme <i>Staphylococcus aureus</i> Menyebabkan Inflamasi .....	10
D. Respon Interleukin-6 terhadap Infeksi Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> .....	16
E. Daun Sirih ( <i>Piper betle L.</i> ).....	17
F. Hewan Coba Tikus Putih ( <i>Ratus novergicus</i> ).....	19
G. Kerangka Teori.....	22
H. Kerangka Konsep.....	23
I. Hipotesis.....	23
J. Definisi Operasional .....	24
<b>BAB III METODE PENELITIAN</b> .....	<b>25</b>

A. Jenis dan Desain Penelitian .....	25
B. Waktu dan Lokasi Penelitian .....	25
C. Populasi dan Sampel Penelitian .....	26
D. Prosedur Penelitian.....	28
E. Alur Penelitian .....	35
<b>BAB IV HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA.....</b>	<b>36</b>
A. Karakteristik Penelitian .....	36
B. Pengaruh Ekstrak Daun Sirih ( <i>Piper betle L.</i> ) terhadap Kadar IL-6 .....	38
<b>BAB V PEMBAHASAN.....</b>	<b>46</b>
A. Uji Histopatologi Mammae Tikus Nifas Pra Penelitian .....	46
B. Uji Fitokimia Ekstrak Daun Sirih ( <i>Piper betle L.</i> ) .....	46
C. Pengaruh Induksi Bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> pada Mammae Tikus Nifas Terhadap Kadar IL-6.....	47
D. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirih ( <i>Piper betle L.</i> ) Terhadap Kadar IL-6.....	48
E. Pengaruh Pemberian Ekstrak Daun Sirih ( <i>Piper betle L.</i> ) Terhadap Gambaran Histopatologi Mammae Tikus Nifas .....	49
F. Jawaban Hipotesis .....	50
G. Keterbatasan Penelitian.....	51
H. Implementasi pada Kebidanan .....	51
<b>BAB IV PENUTUP .....</b>	<b>53</b>
A. Kesimpulan.....	53
B. Saran.....	53
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>54</b>
<b>LAMPIRAN</b>	

## DAFTAR TABEL

	<b>Halaman</b>
Tabel 2.1	Antibiotik dalam pengobatan mastitis ..... 9
Tabel 2.2	Data Fisiologis Umum Tikus ( <i>Rattus norvegicus</i> ) ..... 21
Tabel 3.1	Formulasi gel ekstrak daun sirih ..... 29
Tabel 4.1	Karakteristik hewan coba ..... 36
Tabel 4.2	Hasil uji fitokimia ekstrak etanol daun sirih ( <i>Piper betle L.</i> ) ..... 38
Tabel 4.3	Hasil uji normalitas kadar IL-6 tikus nifas ..... 38
Tabel 4.4	Hasil uji homogenitas kadar IL-6 tikus nifas ..... 39
Tabel 4.5	Rerata kadar IL-6 tikus nifas sebelum, selama, dan setelah pemberian ekstrak daun sirih ( <i>Piper betle L.</i> ) ..... 39
Tabel 4.6	Analisis kadar IL-6 setelah pemberian ekstrak daun sirih ..... 41
Tabel 4.7	Analisis kadar IL-6 tikus nifas sebelum, selama, dan setelah pemberian ekstrak daun sirih ( <i>Piper betle L.</i> ) ..... 42

## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 (A) <i>Duktus laktiferus</i> sehat atau normal, (B) Mastitis dengan penyempitan <i>duktus</i> pada payudara.....	7
Gambar 2.2 Kompres dingin dan penurunan pengeluaran ASI mengurangi penyempitan <i>duktus</i> dan pembengkakan .....	9
Gambar 2.3 Imunitas <i>innate</i> dan Imunitas adaptif.....	11
Gambar 2.4 Proses fagositosis .....	12
Gambar 2.5 Respon Inflamasi .....	14
Gambar 2.6 Hasil akhir inflamasi .....	14
Gambar 2.7 Respon imunitas dan sekresi antibodi.....	16
Gambar 2.8 Regulasi IL-6 .....	17
Gambar 2.9 (a) Daun sirih (b) Tanaman sirih .....	18
Gambar 2.10 (a) <i>Rattus norvegicus</i> (b) <i>Mammae Rattus norvegicus</i> .....	20
Gambar 2.11 Kerangka teori penelitian .....	22
Gambar 2.12 Kerangka konsep penelitian .....	23
Gambar 3.1 Alur penelitian .....	35
Gambar 4.1 Histopatologi <i>mammae</i> tikus nifas sehat dan pasca induksi bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> .....	37
Gambar 4.2 Rerata kadar IL-6 tikus nifas sebelum, selama, dan setelah pemberian ekstrak daun sirih ( <i>Piper betle L.</i> ).....	40
Gambar 4.3 Histopatologi <i>mammae</i> tikus nifas setelah perlakuan.....	44

## DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1 *Ethical Clearance*
- Lampiran 2 Surat – Surat Penelitian
- Lampiran 3 Bebas Plagiasi
- Lampiran 4 Bukti *Accepted Journal*
- Lampiran 5 Dokumentasi Penelitian
- Lampiran 6 Uji Pra Penelitian
- Lampiran 7 Master Tabel
- Lampiran 8 Hasil Analisa Statistik

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang

Air Susu Ibu (ASI) mengandung semua nutrisi penting yang dibutuhkan bayi untuk tumbuh kembang dan mengandung antibodi untuk kekebalan tubuhnya. Pemberian ASI eksklusif yaitu ASI yang diberikan pada bayi sejak dilahirkan hingga 6 bulan tanpa menambahkan atau mengganti dengan makanan atau minuman lain (WHO; UNICEF, 2014) merupakan salah satu cara paling efektif dalam memastikan kesehatan dan keberlangsungan hidup bayi. Upaya Indonesia dalam mendukung tercapainya pemberian ASI eksklusif dilakukan dengan menetapkan Peraturan Pemerintah Nomor 33 Tahun 2012 tentang ASI eksklusif. Peraturan tersebut mewajibkan setiap ibu yang melahirkan untuk memberikan ASI eksklusif kepada bayi yang dilahirkannya.

Secara global, terjadi peningkatan cakupan ASI eksklusif dari 38% pada tahun 2012 menjadi 44% pada tahun 2020 (Rigillo et al., 2022). Namun, hal tersebut masih belum memenuhi indikator target global tahun 2025 yaitu meningkatkan angka pemberian ASI eksklusif minimal 50% (WHO, 2014). Data yang dihimpun Badan Pusat Statistik dari integrasi Susenas dan Riskesdas 2018 menunjukkan peningkatan cakupan ASI eksklusif secara nasional dari tahun ke tahun yaitu 44,36% (2018), 66,69% (2019), 69,62% (2020), 71,58% (2021). Peningkatan capaian ASI eksklusif dari tahun ke tahun juga terjadi di Provinsi Sulawesi Selatan yaitu 52,18% (2018), 70,52% (2019), 76,21% (2020), 76,43% (2021) (Badan Pusat Statistik, 2022). Tetapi hal tersebut kontradiksi dengan Data Dinas Kesehatan Kota Makassar yang menunjukkan penurunan capaian ASI eksklusif dari 73,91% pada tahun 2020 menjadi 66,84% pada tahun 2021.

Rencana Kerja Tahun 2019, Dinas Kesehatan Provinsi Sulawesi Selatan melaporkan salah satu faktor kegagalan program ASI eksklusif adalah adanya permasalahan selama menyusui sehingga ibu memberikan susu formula kepada bayinya. Dalam penelitian Nur et al. (2021), "*Status of breast care during pregnancy with milk production and disease*" diketahui beberapa keluhan umum selama menyusui adalah sumbatan saluran ASI (29%), puting susu melesap (23%), payudara bengkak (21,2%), benjolan

payudara (19,2%), infeksi (5,7%), dan mastitis (3,8%). Sejalan dengan hal tersebut, hasil penelitian Ouedraogo et al. (2022), "*Prevalence Of and Factors Associated with Lactational Mastitis in Eastern and Southern Africa: an exploratory analysis of community-based household surveys*" menyatakan bahwa sekitar 17% ibu dengan mastitis berhenti menyusui.

Mastitis dapat terjadi kapan saja, tetapi lebih sering pada masa menyusui (Amir, 2014) dengan persentase 3-20% berdasarkan survei dari *Academy of Breastfeeding Medicine* (Pevzner & Dahan, 2020). Mastitis didefinisikan sebagai peradangan payudara dengan atau tanpa infeksi, disebabkan adanya statis ASI dan infeksi dari bakteri (Anggraini, Wahyuni, et al., 2022). Pada 94,1% sampel ASI mengandung setidaknya satu isolat bakteri dari genus *Staphylococcus* (Marín et al., 2017). Bakteri yang paling sering menjadi penyebab mastitis adalah *Staphylococcus aureus* (Blackmon et al., 2022). Tidak hanya pada manusia, *Staphylococcus aureus* juga menginfeksi mamalia; kambing dan sapi (Alfarid, 2018).

ASI dikolonisasi oleh berbagai macam bakteri yang penting untuk mikrobioma usus bayi yang sedang berkembang dan pematangan sistem kekebalan tubuh bayi (Martín et al., 2012). Bakteri yang berpotensi patogen ditemukan dalam ASI, baik dari ibu menyusui yang sehat ataupun ibu menyusui dengan mastitis (Al-awady et al., 2019). Peningkatan jumlah bakteri tidak mempengaruhi manifestasi klinis mastitis melainkan sistem imun atau kekebalan tubuh ibu menyusui. Sistem imun merespon adanya patogen dalam tubuh dengan inflamasi untuk menghilangkan stimulus yang merugikan dan memulai proses penyembuhan (Nair & Peate, 2018).

Sitokin interleukin 6 (IL-6) memainkan peran penting pada infeksi, inflamasi, dan kanker dengan mendukung pemeliharaan reaksi imunologi. Ketika *Staphylococcus aureus* berhasil menginfeksi *mammae*, sitokin IL-6 sebagai mediator respon imun disintesis oleh fagosit mononuclear, sel endotel vaskular, fibroblast, dan sel-sel lain. Hal tersebut merupakan bentuk respon imunitas terhadap *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs) dan sitokin lainnya (Abbas et al., 2021). IL-6 terlibat dalam memediasi respon imunitas innate yang dapat mengakibatkan peradangan, memediasi aktivasi sel T dan sel B yang merupakan komponen utama respon imunitas adaptif. Selain itu, IL-6 juga memiliki sifat pro dan anti-inflamasi bergantung pada konteksnya dan menjadi pertimbangan

intervensi klinis (Hunter & Jones, 2015). Oleh karena itu, pemantauan aktivitas IL-6 dapat menjadi target terapi yang rasional untuk pengobatan (Choy & Rose-Jhon, 2017).

Terapi mastitis dapat dilakukan dengan konseling yang tepat, terapi suportif, pengobatan simtomatik, dan antibiotik selain dengan pengeluaran ASI secara efisien. Faktanya, beberapa penelitian melaporkan tingginya tingkat resep antibiotik untuk terapi mastitis seperti penisilin, selfalosporin, eritromisin, ataupun klindamisin sebagai upaya pencegahan dan pengendalian (Marín et al., 2017). Namun, keterbatasan konsesus terkait kondisi mastitis yang harus mendapatkan terapi antibiotik, waktu yang tepat untuk memulai terapi, durasi, dan pasologi memberikan dampak pada perkembangan resistensi bakteri terhadap antibiotik. Oleh sebab itu, bahan-bahan alam semakin menarik untuk digunakan sebagai alternatif pencegahan dan pengobatan mastitis karena efikasinya yang tinggi, efek sampingnya yang sedikit, residu, dan resistensinya yang rendah (Ge et al., 2021).

Daun sirih (*Piper betle L.*) banyak ditemukan di pekarangan rumah masyarakat yang banyak digunakan sebagai obat tradisional, suplemen makanan, dan kebutuhan sehari-hari. Pemanfaatan daun sirih dalam praktek pengobatan tradisional banyak dilakukan, khususnya di Asia. Sebagai contoh kebiasaan mengunyah daun sirih yang diyakini bermanfaat untuk menghindari bau mulut, memperkuat gusi gigi, dan merangsang sistem pencernaan. Selain itu di Indonesia digunakan untuk menjaga kebersihan vagina, di India dan Thailand digunakan untuk obat kumur, di Malaysia digunakan untuk pengobatan terkait masalah gigi, sakit kepala, batuk, nyeri, dan radang sendi, di Srilanka digunakan untuk pengobatan penyakit kulit (Nayaka et al., 2021).

Senyawa kimia yang ada di daun sirih seperti minyak atsiri, kavikol, eugenol, flavonoid, saponin, dan fenol memiliki peranan sebagai antimikroba, antijamur, antibakteri, antioksidan, dan antiinflamasi. Pemilihan ekstraksi daun sirih secara tepat diperlukan untuk memastikan senyawa fitokimia yang efisien (Madhumita et al., 2020). Penelitian menunjukkan metode yang paling efektif dalam pembuatan ekstrak daun sirih adalah secara maserasi dengan pelarut etanol (Syahidah et al., 2017; L. K. Dewi et al., 2021). Penelitian uji aktivitas ekstrak daun sirih dalam

menghambat pertumbuhan *Staphylococcus Aureus* dilakukan pada berbagai konsentrasi ekstrak mulai dari 2,5% sampai dengan 75% (Agustina W. Djumaa, Loisa R. Y. Ollab, 2019; Ermawati et al., 2021; Florenly et al., 2022; Valle et al., 2021). Semakin tinggi konsentrasi ekstrak daun sirih, semakin kuat menghambat pertumbuhan *Staphylococcus Aureus* (Alfitri, 2022).

Karakteristik daun sirih dapat menjadi peluang bagi para peneliti untuk mengembangkan berbagai produk, terutama dalam industri pangan dan farmasi. Pemanfaatan daun sirih dalam memproduksi barang dagangan modern dapat meningkatkan perekonomian petani lokal. Penelitian yang dilakukan secara sistematis *review* dengan rentang waktu 2005-2018 oleh Madhumita et al. (2020) dan 2010-2020 oleh Nayaka et al. (2021) melaporkan sampai saat ini belum ada penelitian yang menggunakan ekstrak daun sirih sebagai alternatif terapi anti inflamasi untuk mastitis. Selain itu, lebih banyak penelitian membahas mastitis pada mamalia dibandingkan mastitis pada manusia. Penelitian yang dilakukan oleh Chen et al., (2019); Geng et al., (2022); Qiu et al., (2022); Siagian et al., (2019) membuktikan bahwa penginduksian bakteri *Staphylococcus aureus* pada *mammae* tikus menunjukkan perubahan patologi khas yang mirip dengan keadaan mastitis sehingga dimungkinkan untuk melakukan penelitian pra-klinis alternatif terapi mastitis yang dapat menjadi dasar pengembangan penelitian pada manusia.

Berdasarkan uraian di atas, penulis termotivasi untuk mengkaji lebih dalam mengenai pengaruh daun sirih terhadap kadar IL-6 pada *mammae* tikus nifas yang diinduksi bakteri *Staphylococcus aureus*. Penelitian ini penting dilakukan mengingat tingginya prevalensi resistensi *Staphylococcus aureus*. Kejadian mastitis sangat mempengaruhi keputusan wanita untuk berhenti menyusui sehingga bayi tidak mendapatkan nutrisi terbaik. Selain itu, pengobatan yang kurang tepat atau penundaan dapat menimbulkan komplikasi lebih lanjut yang berdampak pada tindakan pembedahan pada payudara.

## B. Rumusan Masalah

Bagaimana pengaruh ekstrak daun sirih (*Piper betle L.*) terhadap kadar IL-6 pada *mammae* tikus nifas yang diinduksi bakteri *Staphylococcus aureus*?

### C. Tujuan Penelitian

#### 1. Tujuan Umum

Menganalisis pengaruh ekstrak daun sirih (*Piper betle L.*) terhadap kadar IL-6 pada *mammae* tikus nifas yang diinduksi bakteri *Staphylococcus aureus*.

#### 2. Tujuan Khusus

- a. Mengukur dan menilai kadar IL-6 pada *mammae* tikus nifas sebelum diinduksi bakteri *Staphylococcus aureus* pada masing-masing kelompok.
- b. Mengukur dan menilai kadar IL-6 pada *mammae* tikus nifas setelah  $\pm 24$  jam diinduksi bakteri *Staphylococcus aureus* pada masing-masing kelompok.
- c. Mengukur dan menilai kadar IL-6 pada *mammae* tikus nifas setelah 7 hari diberi ekstrak daun sirih (*Piper betle L.*) pada masing-masing kelompok.
- d. Menganalisis perbedaan kadar IL-6 pada *mammae* tikus nifas sebelum dan sesudah diinduksi bakteri *Staphylococcus aureus* serta setelah diberikan perlakuan pada masing-masing kelompok.

### D. Manfaat Penelitian

#### 1. Manfaat Teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat mendukung teori yang ada, menambah wawasan ilmu pengetahuan, dan digunakan menjadi referensi tambahan tentang terapi pada mastitis.

#### 2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi pertimbangan terapi alternatif sebagai antiinflamasi pada mastitis.

#### 3. Manfaat Ilmiah

Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan menjadi referensi untuk penelitian selanjutnya terkait pengembangan berbagai produk daun sirih (*Piper betle L.*) dalam tatalaksana terapi pada mastitis.

### E. Ruang Lingkup Penelitian

Lingkup pembahasan pada penelitian ini adalah ekstrak daun sirih (*Piper betle L.*) sebagai anti inflamasi dengan menganalisis kadar sitokin pro-inflamasi khususnya IL-6 pada tikus nifas yang diinduksi bakteri *Staphylococcus aureus*.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

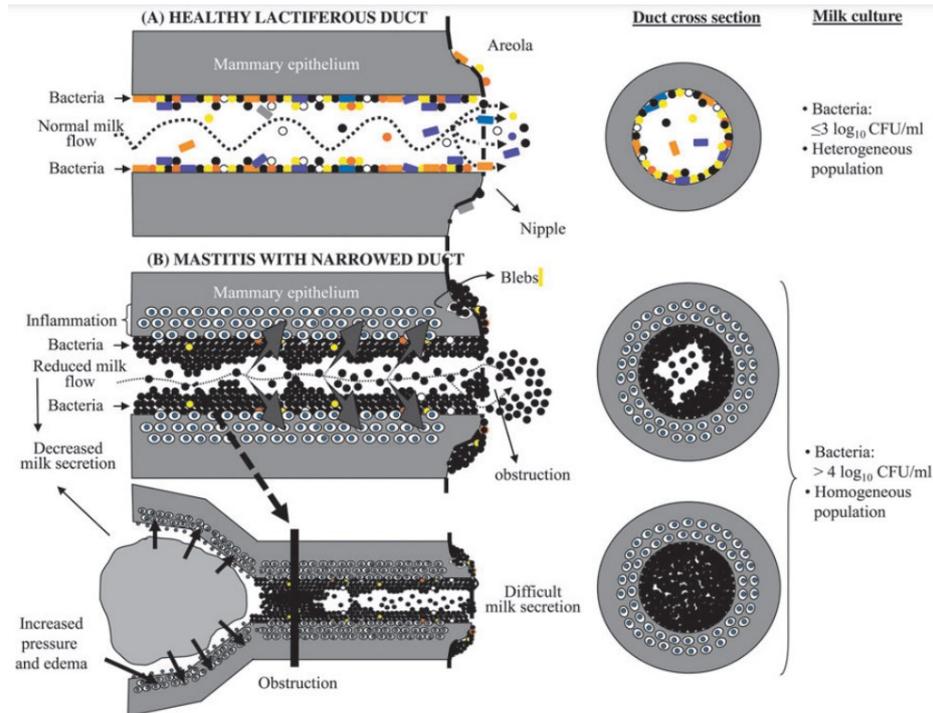
#### A. Mastitis

Mastitis merupakan suatu keadaan payudara kemerahan, teraba panas, dan bengkak yang mungkin disertai dengan infeksi (Anggraini, Aninora, et al., 2022). Mastitis dapat terjadi kapan saja, tetapi lebih sering pada masa menyusui (Amir, 2014). Penyebab dasar dari mastitis adalah insufisiensi pengosongan ASI (Hasianna et al., 2022) baik akibat anatomi payudara, fisiologi payudara, adaptasi ibu nifas, dan/atau adaptasi bayi baru lahir.

Puting susu lecet dapat terjadi pada ibu menyusui disebabkan oleh banyak faktor yang menjadi salah satu jalan masuk bakteri. Bakteri tersebut berkolonisasi, berkembang biak, dan menginfeksi payudara. Bakteri yang paling sering menginfeksi adalah *Staphylococcus aureus* (Blackmon et al., 2022).

Inflamasi merupakan kondisi pada bagian tubuh sebagai respon terhadap infeksi. Infeksi atau peradangan seringkali disertai dengan rasa nyeri karena adanya peningkatan vaskularisasi, kongesti, dan akumulasi ASI. Nyeri payudara yang dirasakan ibu menyusui menimbulkan ketidaknyamanan sehingga menurunkan intensitas menyusui hingga penyapihan dini (Pevzner & Dahan, 2020).

ASI yang tidak dikeluarkan secara efisien dari payudara dapat menimbulkan keadaan statis ASI. Statis ASI menimbulkan peningkatan tekanan pada *duktus laktiferus* (Fernández et al., 2013). Pengosongan ASI perlu dilakukan untuk mengurangi tegangan di alveoli dan menjaga permeabilitas jaringan. Jika tidak, dapat terjadi penyempitan duktus dan kongesti alveolar sehingga beberapa komponen dari plasma masuk ke dalam ASI. Maka mastitis inflamasi dapat berkembang dan dapat terjadi mastitis bakterial (Mitchell et al., 2022) sehingga memicu respon imunitas.



Gambar 2.1 (A) *Duktus laktiferus* sehat atau normal, (B) Mastitis dengan penyempitan *duktus* pada payudara.  
Sumber: Mitchell et al., 2022

Payudara membutuhkan inhibisi umpan balik untuk mengatur produksi ASI. Keadaan mastitis dapat menjadi fatal apabila pengobatan yang dilakukan kurang tepat, berdampak pada komplikasi abses payudara sehingga membutuhkan tindakan pembedahan (Susanto et al., 2022).

#### 1. Pencegahan mastitis

Perawatan masa nifas seperti istirahat yang cukup, pemenuhan kebutuhan cairan, dan diet gizi seimbang dipandang sebagai perawatan pencegahan untuk mengatasi stres dan kelelahan pada ibu nifas yang secara tidak langsung menjadi faktor mastitis (Crepinsek et al., 2020). Sulfianti et al. (2021) menjelaskan bahwa mastitis dapat dicegah dengan menyusui secara *on demand*, menyusui secara efisien dengan teknik yang benar, menjaga puting susu agar tidak lecet dan segera lakukan perawatan yang tepat bila terjadi puting lecet, serta jaga kebersihan payudara baik sebelum atau sesudah menyusui.

#### 2. Tanda dan gejala mastitis

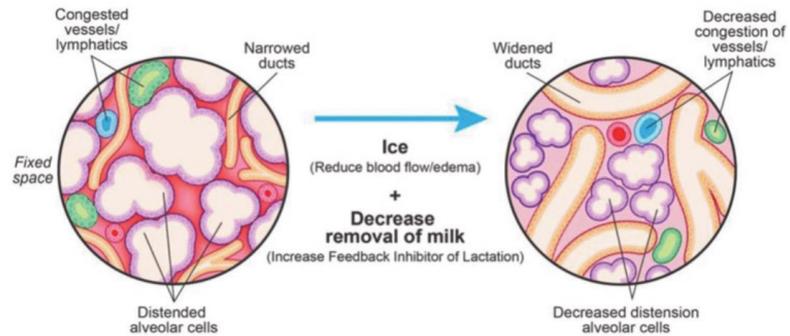
Mastitis muncul dengan beberapa gejala klinis yang dapat muncul secara unilateral ataupun bilateral (Crepinsek et al., 2020). Tanda dan gejala mastitis meliputi:

- a. Peningkatan suhu tubuh ( $>38,5^{\circ}\text{C}$ ) atau demam
  - b. Peningkatan kecepatan nadi
  - c. Gejala seperti flu: menggigil, sakit kepala, nyeri otot
  - d. Payudara menjadi kemerahan, tegang, panas, bengkak
  - e. Peningkatan kadar natrium dalam ASI yang membuat bayi menolak menyusu karena ASI terasa asin
  - f. Timbul garis-garis merah ke arah ketiak
- (Rini & Kumala D, 2017; Susanto et al., 2022)

### 3. Penatalaksanaan mastitis

Penatalaksanaan yang tepat dapat dengan segera mengatasi mastitis dan mencegah komplikasi lebih lanjut. *Academy of Breastfeeding Medical Clinical Protocol (2022)* telah melakukan pembaruan terkait tata laksana pada mastitis yaitu:

- a. Bimbingan antisipatif dan intervensi perilaku
  - 1) Jelaskan bahwa tanda dan gejala mastitis dapat sembuh dengan perawatan konservatif serta dukungan psikososial
  - 2) Edukasi tentang anatomi payudara normal dan fisiologi masa nifas terkait laktasi
  - 3) Menyusui tetap dilakukan secara *on demand* bukan dengan tujuan “pengosongan” payudara
  - 4) Minimalkan penggunaan pompa ASI
  - 5) Hindari penggunaan pelindung puting susu
  - 6) Gunakan bra yang menyangga secara pas
  - 7) Hindari pijatan pada payudara yang bengkak
  - 8) Hindari rendaman garam dan minyak, pertimbangkan penggunaan salep atau gel matriks kulit untuk menurunkan inflamasi dan meningkatkan penutupan luka
  - 9) Hindari sterilisasi rutin pada alat pompa atau alat rumah tangga, sterilisasi dilakukan jika terkontaminasi
- b. Intervensi medis
  - 1) Kurangi peradangan dan rasa nyeri dengan kompres dingin serta penggunaan *non-steroid anti inflammation drugs* (NSAIDs)



Gambar 2.2 Kompres dingin dan penurunan pengeluaran ASI mengurangi penyempitan duktus dan pembengkakan

Sumber: Mitchell et al., 2022

- 2) Aplikasi obat topikal seperti triamcinolone® 0,1% untuk mengurangi inflamasi/peradangan pada puting susu yang lecet
- 3) Atasi suplai ASI yang berlebih
- 4) Terapi dengan *ultrasound* dengan energi panas untuk mengurangi inflamasi dan bengkak pada payudara
- 5) Penggunaan antibiotik untuk mastitis karena infeksi bakteri dapat dimulai bila tanda dan gejala tidak membaik dalam 24 jam dari terapi awal. Berikut jenis antibiotik yang biasa digunakan dalam pengobatan mastitis.

Tabel 2.1 Antibiotik dalam pengobatan mastitis

Antibiotik	Dosis	Keterangan
Cephalexin®	500mg x 4/hari	Tidak cocok untuk ibu dengan riwayat alergi terhadap penisilin dengan kepekaan terhadap sefalosporin.
Amoxicillin-clavulanate®	875mg x 2/hari	Perlu dikombinasi dengan klavulanat® mengingat tingkat resistensi yang tinggi terhadap amoxicillin®.
Dicloxacillin®	500mg x 4/hari	-
Clindamycin®	300mg x 4/hari	Efektif pada kasus MRSA dan dapat digunakan pada kasus ibu dengan Riwayat alergi terhadap penisilin.
Trimethoprim-sulfamethoxazole®	800-1600mg x 2/hari	Efektif pada kasus MRSA. Tidak dapat digunakan pada ibu nifas dengan bayi berusia <1 bulan, bayi <i>jaundice</i> , bayi sakit, dan bayi lahir prematur.

Sumber: Pevzner & Dahan, 2020

- 6) Pertimbangkan penggunaan probiotik. Belakangan ini banyak penelitian yang membuktikan bahwa probiotik memiliki kemungkinan untuk mengobati berbagai penyakit seperti peradangan, obesitas, dan diabetes. Salah satu penelitian terbaru yang dilakukan oleh Qiu et al. (2022) mendapatkan hasil bahwa penggunaan probiotik secara signifikan dapat menstabilkan kadar sitokin pro-inflamasi dan gambaran histopatologi menunjukkan kemampuan probiotik dalam mengurangi kerusakan jaringan kelenjar susu pada mastitis.

#### B. *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* merupakan bakteri gram positif yang berbentuk bulat berdiameter 0,7 – 1,2 µm, tersusun dalam kelompok-kelompok yang tidak teratur, fakultatif anaerob, tidak membentuk spora, dan tidak bergerak. Bakteri ini merupakan bakteri ekstraseluler yang dapat bereplikasi di luar sel, di dalam sirkulasi, di jaringan ikat ekstraseluler, dan di berbagai jaringan. Bakteri ekstraseluler biasanya mudah dihancurkan oleh sel fagosit. *Staphylococcus aureus* merupakan mikroflora normal manusia. Bakteri ini biasanya terdapat pada saluran pernafasan dan kulit. Hal ini menyebabkan infeksi local pada kulit, hidung, uretra, vagina, dan saluran gastrointestinal (Gorchev & Ozolins, 2011; Tong et al, 2015).

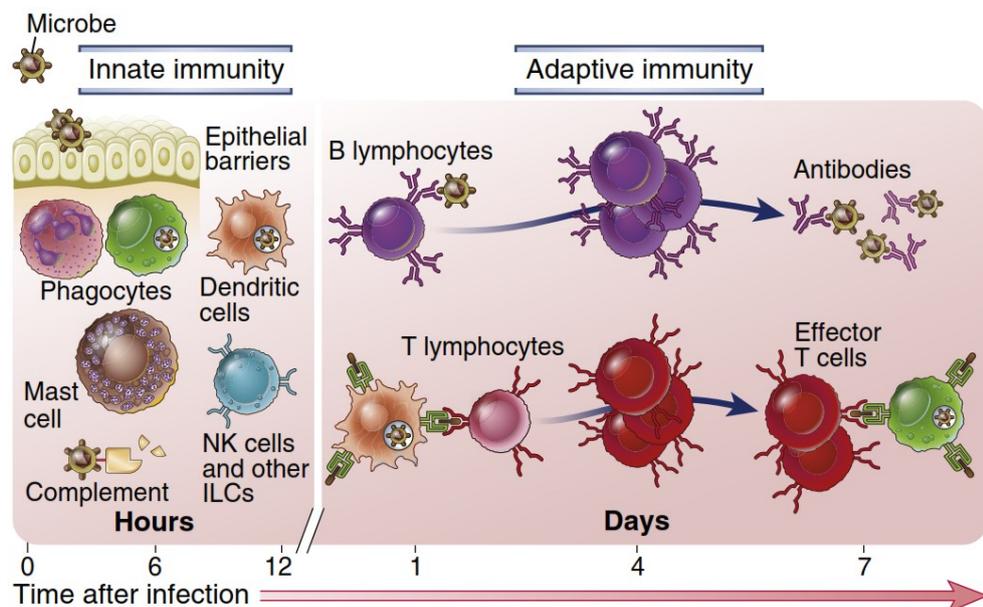
*Staphylococcus aureus* tumbuh pada suhu optimum 37°C, tetapi membentuk pigmen paling baik pada suhu kamar/ruang (20-25°C). *Staphylococcus aureus* dapat tumbuh pada berbagai media dan berkembangbiak dengan cara pembelahan biner, dimana dua anakan sel tidak terpisah secara sempurna sehingga terlihat seperti membentuk koloni kluster. Pada media biakan, akan terlihat koloni berbentuk bulat dan mengikat. Bakteri ini memiliki 4 karakteristik, yaitu faktor virulensi yang menyebabkan penyakit berat pada individu normal, faktor diferensiasi yang menyebabkan penyakit berbeda pada sisi atau tempat berbeda, faktor persisten bakteri pada lingkungan, faktor resistensi terhadap berbagai antibiotik (Baratawidjaja, 2012; Tong et al, 2015).

#### C. Mekanisme *Staphylococcus aureus* Menyebabkan Inflamasi

*Staphylococcus aureus* ditemukan di lingkungan dan merupakan flora normal yang terletak di kulit dan selaput lendir pada sebagai besar individu (Bush, 2023). Pada kulit yang sehat, biasanya *Staphylococcus*

*aureus* tidak menyebabkan infeksi. Namun, jika dibiarkan masuk ke aliran darah atau jaringan, bakteri ini berpotensi menyebabkan infeksi yang serius dan mungkin resisten terhadap beberapa pengobatan dengan antibiotik karena kemampuannya dalam beradaptasi, dapat tumbuh secara aerobik atau anaerobic (fakultatif) (Taylor, Tracey A.; Unakal, 2022).

Pathogenitas *Staphylococcus aureus* diidentifikasi dari kemampuannya memproduksi enzim koagulasi yaitu katalase positif dan negatif yang merupakan penyebab infeksi paling umum. Oleh karena itu, tubuh diciptakan dengan sel dan molekul yang bertanggung jawab dalam melindungi tubuh yang disebut sistem imunitas. Kumpulan koordinasi yang terjadi sebagai mekanisme perlindungan dan pertahanan dari substansi asing disebut respon imunitas (Abbas et al., 2021) terdiri atas imunitas *innate* dan imunitas adaptif.



Gambar 2.3 Imunitas *innate* dan Imunitas adaptif

Sumber: Abbas et al., 2021

## 1. Imunitas *innate*

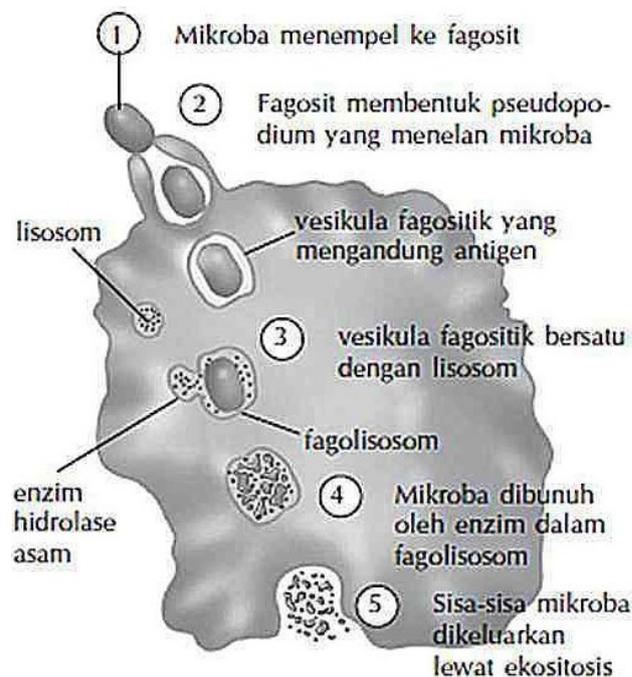
### a. Pertahanan pada permukaan tubuh

Kulit dan membrane mukosa yang sehat dapat menjadi *barrier* fisik yang efisien. Sebum dan keringat yang disekresi mengandung zat antibakteri dan antijamur (Ross & Wilson, 2011). Rambut halus di dalam hidung berperan sebagai filter kasar dan silia di saluran nafas yang mengeluarkan mukus atapun materi asing yang terhirup dengan dibatukan atau ditelan. Aliran urin diciptakan satu

arah dari kandung kemih untuk meminimalkan resiko infeksi mikroba.

b. Fagositosis

Fagositosis merupakan mekanisme pertahanan oleh sel-sel fagosit seperti makrofag dan granulosit dengan pengambilan partikel seluler/asing kemudian menghancurkannya (Jatmiko, 2018). Proses fagositosis terjadi ketika partikel asing terdeteksi sel-sel fagosit (*recognition*), sel fagosit selanjutnya bergerak menuju partikel tersebut (*chemotaxis*), partikel asing tersebut akan melekat dengan reseptor pada membrane sel fagosit (*adhesion*), membrane sel tersebut akan menyelubungi seluruh permukaan partikel asing menelannya kedalam sitoplasma (*ingestion*), hal tersebut mengundang datangnya lisosom yang berisi enzim-enzim penghancur (*digestion*), sisa partikel asing yang tidak dicerna akan dikeluarkan (*releasing*).



Gambar 2.4 Proses fagositosis

Sumber: Sudirman et al., 2021

c. Zat antimikroba alami

- 1) Asam hidroklorida (HCl) konsentrasi tinggi di getah lambung membunuh sebagian besar mikroba yang tertelan.

- 2) Lisozim mengandung antibakteri berada di granulosit, air mata, dan sekresi tubuh lainnya kecuali keringat, urin, cairan serebrospinal.
- 3) Antibodi merupakan mikroba yang tidak aktif, berada dalam sekresi nasal dan saliva.
- 4) Saliva disekresi untuk membersihkan sisa makanan, bersifat asam dan mengandung antibakteri.
- 5) Interferon diproduksi oleh limfosit T untuk mencegah replikasi virus di dalam sel dan penyebarannya.
- 6) Komplemen merupakan sistem dengan 20 protein yang ditemukan dalam darah dan jaringan, diaktifkan oleh adanya kompleks imun (antigen dan antibodi berikatan).

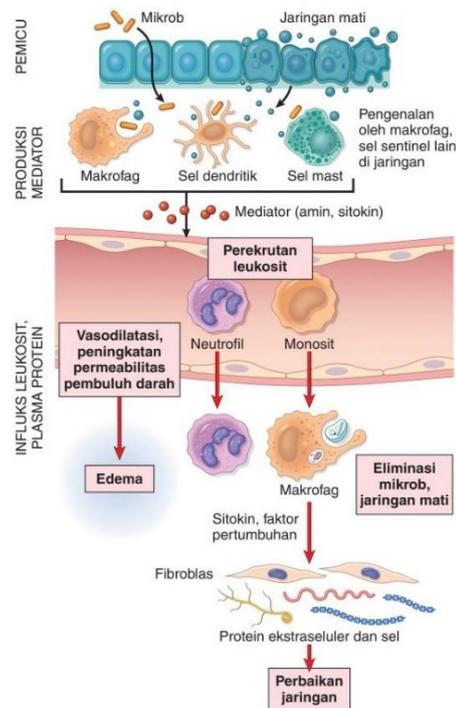
(Ross & Wilson, 2011)

d. Respon inflamasi

Inflamasi adalah respon fisiologis terhadap kerusakan jaringan disertai perubahan lokal untuk melindungi, mengisolasi, menonaktifkan, dan menyingkirkan agen penyebab seperti mikroba (virus, bakteri, jamur), agen fisik (panas, dingin, radiasi, cedera), agen kimia (toksin mikroba, racun organik), dan nonorganik (asam, basa), serta jaringan rusak sehingga berlangsung proses penyembuhan.

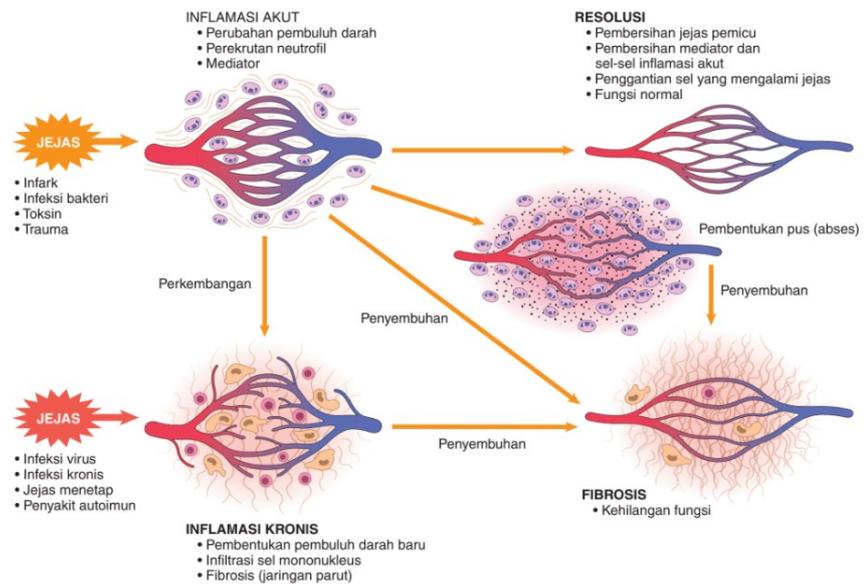
Respon inflamasi dibagi menjadi dua, yaitu inflamasi akut dan inflamasi kronis. Inflamasi akut merupakan respon perdana dan cepat terhadap infeksi dan kerusakan jaringan berupa:

- 1) Peningkatan aliran darah
- 2) Peningkatan pembentukan cairan jaringan
- 3) Perpindahan leukosit
- 4) Peningkatan suhu inti
- 5) Nyeri
- 6) Supurasi/pembentukan *pus*



Gambar 2.5 Respon Inflamasi  
 Sumber: Kumar et al., 2020

Hasil akhir dari inflamasi akut dapat berupa penyembuhan ataupun perkembangan inflamasi kronik. Inflamasi kronik terjadi karena kegagalan respon perdana dalam mengeliminasi pemicu sehingga inflamasi berlangsung lebih lama dan lebih banyak jaringan yang mungkin rusak.



Gambar 2.6 Hasil akhir inflamasi  
 Sumber: Kumar et al., 2020

e. Surveilans imunologi

Sel pembunuh alami (*natural killer*/NK) secara konstan mengawasi tubuh dengan mencari sel yang abnormal. Ketika sel abnormal terdeteksi, sel NK dengan segera membunuh sel tersebut. Sebagai salah satu populasi limfosit, sel NK masih kurang selektif dibandingkan limfosit yang lain seperti sel T dan sel B (Ross & Wilson, 2011).

2. Imunitas adaptif

Limfosit merupakan jenis sel yang terlibat dalam imunitas yang dilepaskan ke aliran darah dari sumsum tulang yang selanjutnya diproses untuk membuat dua jenis sel fungsional berbeda yaitu Limfosit T (imunitas diperantai sel), dan Limfosit B (antibodi yang bereaksi terhadap antigen). Sehingga secara lebih lanjut dapat dibagi menjadi:

1) Imunitas diperantai sel

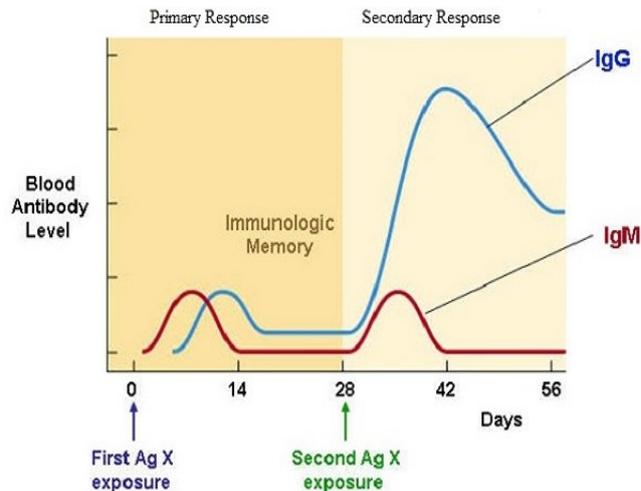
Limfosit T menjadi tersensitisasi ketika terpapar antigennya untuk pertama kali. Jika antigen tersebut berasal dari luar tubuh, maka diperlukan sel penampil antigen yaitu makrofag. Setelah makrofag mencerna antigen, makrofag membawa sisa antigen di membrane selnya dan menampilkannya sehingga terpapar dengan limfosit T. Hal tersebut menstimulasi pembelahan dan proliferasi limfosit T yang beriferensiasi menjadi 4 jenis limfosit, yaitu limfosit T sitotokik, limfosit T memori, limfosit T *helper*, dan limfosit T supresor.

2) Imunitas diperantai antibodi

Limfosit B mengenal dan berikatan dengan antigen tanpa harus diperkenalkan oleh sel penampil antigen. Dengan bantuan limfosit T *helper*, antigen dideteksi dan berikatan dengan limfosit B. limfosit B membesar dan mulai membelah, memproduksi dua jenis sel fungsional yang berbeda, yaitu sel plasma, dan sel memori B.

3) Imunitas didapat

Kadar antibodi saat terpapar untuk pertama kali (respon primer) dapat terdeteksi dalam darah setelah  $\pm 14$  hari, dan pada paparan berikutnya (respon sekunder) sel B memori akan cepat merespon sehingga produksi antibodi meningkat.



Gambar 2.7 Respon imunitas dan sekresi antibodi  
 Sumber: Ross & Wilson, 2011

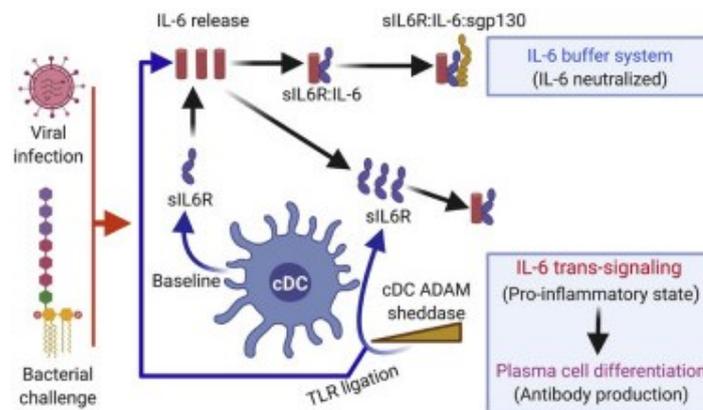
Imunitas didapat secara aktif dan pasif baik secara alami ataupun buatan. Imunitas aktif berarti individu telah berespon terhadap antigen dan menghasilkan antibodinya sendiri. Sedangkan imunitas pasif berarti individu diberikan antibodi yang dihasilkan orang lain.

D. Respon Interleukin-6 Terhadap Infeksi Bakteri *Staphylococcus aureus*

Sitokin merupakan mediator terlarut sebagai regulator kekebalan tubuh yang memainkan peran penting dalam mengatur respon imun terhadap berbagai infeksi. Contoh sitokin yang diproduksi oleh makrofag adalah sitokin interleukin-6 (IL-6). Dalam keadaan normal, kadar IL-6 sangatlah rendah, akan tetapi pada stimulus yang tepat seperti inflamasi, kebanyakan sel akan memproduksi IL-6. IL-6 berfungsi dalam imunitas, diproduksi oleh fagosit monokuler, sel endotel vascular, fibroblast, dan sel lain sebagai respon terhadap mikroba dan sitokin lain. IL-6 adalah sitokin pro-inflamasi yang berperan penting dalam mekanisme pertahanan diri (Bahareh *et al*, 2017; Baratawidjaja, 2012; Sugimoto *et al*, 2015).

Sitokin interleukin 6 (IL-6) memainkan peran penting pada infeksi, inflamasi, dan kanker dengan mendukung pemeliharaan reaksi imunologi. Ketika *Staphylococcus aureus* berhasil menginfeksi mammae, sitokin IL-6 sebagai mediator respon imun disintesis oleh fagosit mononuclear, sel endotel vaskular, fibroblast, dan sel-sel lain. Hal tersebut merupakan bentuk respon imunitas terhadap *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMPs) dan sitokin lainnya (Abbas *et al.*, 2021). IL-6 terlibat dalam memediasi respon imunitas innate yang dapat mengakibatkan peradangan,

memediasi aktivasi sel T dan sel B yang merupakan komponen utama respon imunitas adaptif. Selain itu, IL-6 juga memiliki sifat pro dan anti-inflamasi bergantung pada konteksnya dan menjadi pertimbangan intervensi klinis (Hunter & Jones, 2015). Oleh karena itu, pemantauan aktivitas IL-6 dapat menjadi target terapi yang rasional untuk pengobatan (Choy & Rose-Jhon, 2017).

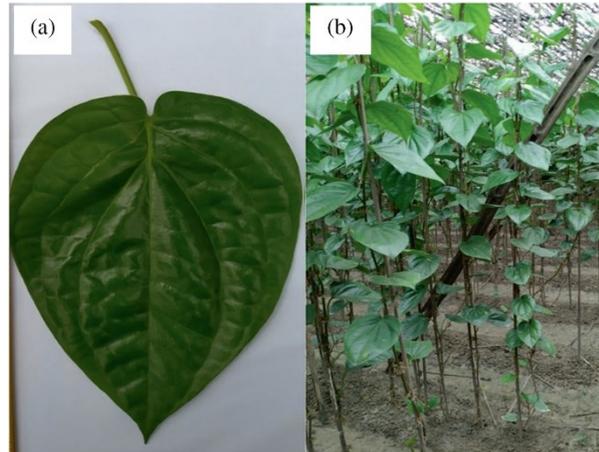


Gambar 2.8 Regulasi IL-6  
Sumber: Ashraf *et al*, 2021

Sitokin IL-6 ini merupakan mediator yang lebih unggul dalam merespon suatu inflamasi local seperti infeksi, luka bakar, trauma, neoplasia, dan memiliki fungsi sebagai protein fase akut yang menginduksi diferensiasi sel B dan sel T. Sitokin akan menginduksi adesi neutrophil dan monosit pada endotel vascular, pada tempat infeksi, diikuti dengan migrasi, akumulasi local, serta aktivasi sel inflamasi. Dalam imunitas non spesifik, IL-6 merangsang hepatosit untuk memproduksi *Acute Phase Protein* (AAP) dan bersama cairan serebrospinal (CSF) merangsang progenitor di sumsum tulang untuk memproduksi netrofil. Dalam imunitas spesifik, IL-6 merangsang pertumbuhan dan diferensiasi sel B menjadi sel mast yang memproduksi antibody. Kerusakan jaringan yang terjadi adalah efek samping mekanisme pertahanan untuk eliminasi bakteri. Sitokin juga merangsang demam dan sintesis protein fase akut (Baratawidjaja, 2012; Liu, 2009; Tong *et al*, 2015).

#### E. Daun Sirih (*Piper betle* L.)

Tumbuhan sirih (*Piper betle*) merupakan tanaman menjalar dan merambat yang banyak dimanfaatkan untuk pengobatan dan telah terbukti secara ilmiah memiliki aktivitas sebagai antibakteri dan antiinflamasi.



Gambar 2.9 (a) Daun sirih (b) Tanaman sirih  
 Sumber: Madhumita et al., 2020

Daun sirih (*Piper betle* L.) memiliki panjang daun 6-17,5cm dan lebar 3,5-10cm. Tanaman sirih hijau tumbuh subur di sepanjang Asia tropis hingga Afrika Timur, menyebar hampir diseluruh wilayah Indonesia, Malaysia, Thailand, Sri Lanka, India, hingga Madagaskar. Tanaman sirih hijau di Indonesia dapat ditemukan di pulau Jawa, Sumatra, Kalimantan, Sulawesi, Maluku, dan Papua. Bentuk daun seperti jantung, berujung runcing, tumbuh berselang seling, bertangkai, teksturnya kasar jika diraba, dan mengeluarkan bau yang sedap (aromatis) karena mengandung minyak astiri 1-4,2%.

Daun sirih mengandung banyak komponen kimia seperti betel-fenol, kavikol, dan senyawa fenolik lainnya. Komponen ini diketahui memiliki potensi yang kuat dalam anti jamur maupun anti bakteri. Kandungan lain dari daun sirih antara lain saponin, flavonoid, polifenol, air, protein, lemak, karbohidrat, kalsium, fosfor, vitamin A, B, C, yodium, gula dan pati. Senyawa saponin dapat bekerja sebagai antimikroba dengan cara merusak membrane sitoplasma dan membunuh sel (Putri, 2010; Herman, 2013; Lubis et al., 2020).

Flavonoid diduga memiliki mekanisme kerja mendenaturasi protein sel bakteri dan merusak membrane sel tanpa bisa diperbaiki lagi. Fenol alam yang terkandung dalam minyak astari memiliki daya antiseptic 5 kali lebih kuat dibandingkan fenol biasa (Bakterisid dan Fungisid) tetapi tidak sporasid. Flavonoid bekerja dengan cara membentuk kompleks dengan protein ekstraseluler dan terlarut dengan dinding mikroba, flavonoid juga berperan secara langsung dengan mengganggu fungsi sel mikroorganisme

dan penghambatan siklus sel mikroba, mendenaturasi protein sel bakteri dan merusak membrane sel yang dapat berakibat lisis pada sel bakteri (Shashank dan Pandey, 2013; Parubak, 2013; Leyva-Lopez *et al.*, 2016). Dalam penelitian lain, didapatkan fakta bahwa flavonoid menekan aktivitas *human mast cell line* (HMC-1) melalui inhibisi aktivitas *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) dan *mitogen activated protein kinase* (MAPKs) yang akhirnya menekan produksi dan ekspresi gen TNf-alpha dan IL-6. Hal tersebut menunjukkan bahwa flavonoid bisa berperan dalam pengaturan *mast cell* yang memediasi respon inflamasi. Penelitian dengan menggunakan total flavonoid secara oral selama 14 hari dengan dosis 5mg, 10mg, 15mg/20gramBB mampu menekan sel-T regulator pada tikus. Dosis tertinggi menunjukkan total flavonoid yang diberikan mampu menurunkan secara signifikan TGF-beta prostaglandin E2 dan Cyclooxygenase 2 (Feng *et al.*, 2014).

Tanin memiliki kemampuan sebagai antioksidan, antibakteri, antiinflamasi, dan astrigensia. Efek utama dari tanin adalah sebagai astrigensia yang memiliki kemampuan untuk mengikat, mengendapkan, atau merapatkan protein sehingga banyak dimanfaatkan dalam bidang kosmetika dan estetika. Sejumlah data epidemiologi menunjukkan bahwa tanin berguna untuk pengobatan eksternal peradangan kulit dan cedera, asupan tanin dapat mencegah timbulnya penyakit kronis (Jing *et al.*, 2022).

Tanin sebagai antibakteri bekerja dengan merangsang lisis pada sel bakteri melalui interaksi antara tanin dan dinding polipeptida sel bakteri yang mengakibatkan pembentukan dinding sel tidak optimal, sehingga sel bakteri tidak dapat bertahan. Selain itu, tanin sebagai antiinflamasi dan antioksidan memiliki peran dalam mempercepat penyembuhan luka melalui mekanisme seluler seperti membersihkan radikal bebas dan oksigen reaktif, meningkatkan penyembuhan luka, pembuluh darah kapiler, dan fibroblas (Rekha *et al.*, 2013; Palumpun, dkk., 2017; Indriani *et al.*, 2019).

#### F. Hewan Coba Tikus Putih (*Ratus norvegicus*)

Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar merupakan hewan pengerat yang sering digunakan sebagai subjek dalam penelitian karena memiliki kesamaan dengan manusia dalam berbagai aspek. Tikus dianggap sebagai model hewan yang mewakili kelas mamalia dengan kelengkapan organ, kebutuhan nutrisi, metabolisme kimia, sistem

reproduksi, pernafasan, peredaran darah, dan ekskresi yang mirip dengan manusia.

Tikus menjadi pilihan utama sebagai hewan percobaan karena memiliki sejumlah keuntungan seperti memiliki kemampuan untuk berkembang biak dengan cepat, sehingga memungkinkan dilakukannya penelitian dengan jumlah tikus yang cukup banyak. Selain itu, tikus juga mudah untuk dipelihara dalam jumlah yang besar dan menerima makanan melalui jalur oral (mulut). Tikus juga tidak mengalami muntah karena tidak memiliki kantung empedu seperti manusia. Tikus cenderung lebih tenang dan mudah dijinakkan, yang memudahkan proses pengamatan dan manipulasi dalam percobaan. Selain itu, ukuran tubuh tikus yang lebih besar daripada mencit (*Mus musculus*) juga memudahkan pelaksanaan prosedur dan pengukuran dengan lebih mudah dan akurat. Semua sifat keuntungan ini menjadikan tikus sebagai model hewan yang sangat bermanfaat dalam berbagai penelitian ilmiah.



Gambar 2.10 (a) *Rattus norvegicus* (b) *Mammae Rattus norvegicus*  
Sumber: Duderstadt et al., 2021

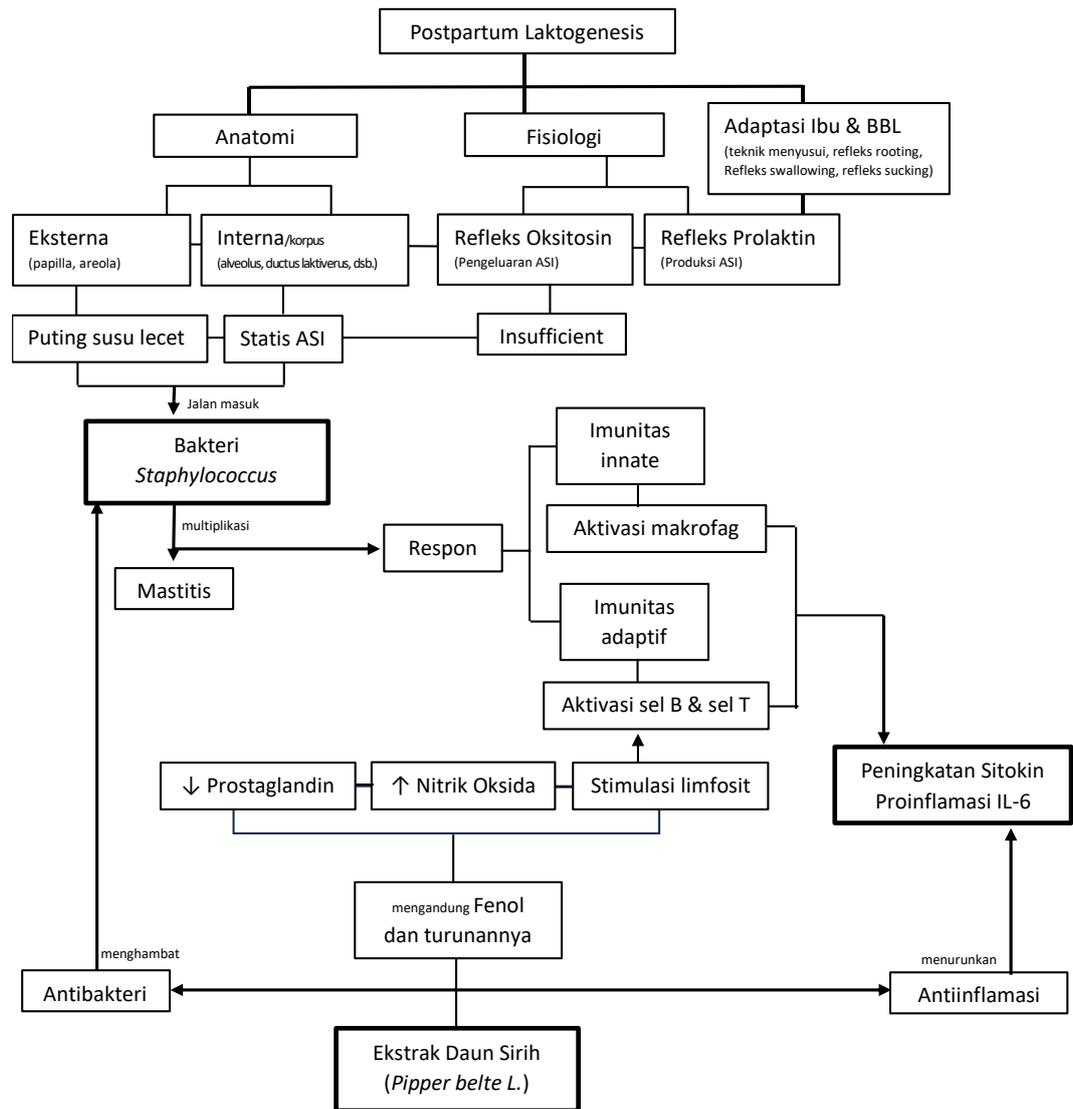
Tikus umumnya memiliki ciri-ciri kepala kecil dan ekor yang lebih panjang dibandingkan badannya, pertumbuhan cepat, kemampuan laktasi tinggi, dan tahan terhadap perlakuan. Selain itu, tikus hanya memiliki kelenjar keringat di telapak kaki. Ekor tikus menjadi bagian tubuh yang paling penting untuk mengurangi panas tubuh atau dengan mengeluarkan banyak ludah dan menutup bulunya dengan ludah tersebut (Wofensohn dan Lloyd, 2013).

Tabel 2.2 Data Fisiologis Umum Tikus (*Rattus norvegicus*)

Parameter	Hasil
Suhu tubuh	37°C
Konsumsi air setiap hari	10-12 ml / 100 g berat badan
Konsumsi makanan sehari-hari	10 g / 100 g berat badan
Berat badan tikus jantan dewasa	300-400 g
Berat badan tikus betina dewasa	250-300 g
Berat lahir	5-6 g
Kematangan seksual	7 minggu
Usia saat berpasangan (kawin)	8-10 minggu
Masa hidup	2,5-3,5 tahun
<b>Parameter reproduksi tikus betina</b>	
Panjang siklus estrus	4-5 hari
Durasi birahi	10-20 jam
Waktu ovulasi	8-11 jam setelah timbul estrus
Kehamilan:	
Waktu sperma terdeteksi di vagina	Hari ke – 1
Waktu implantasi	Terlambat hari ke – 5
Panjang kehamilan	21-23 hari
Jumlah anak per kelahiran	6-12 ekor
Usia menyapih	21 hari
Menopause	15-18 bulan

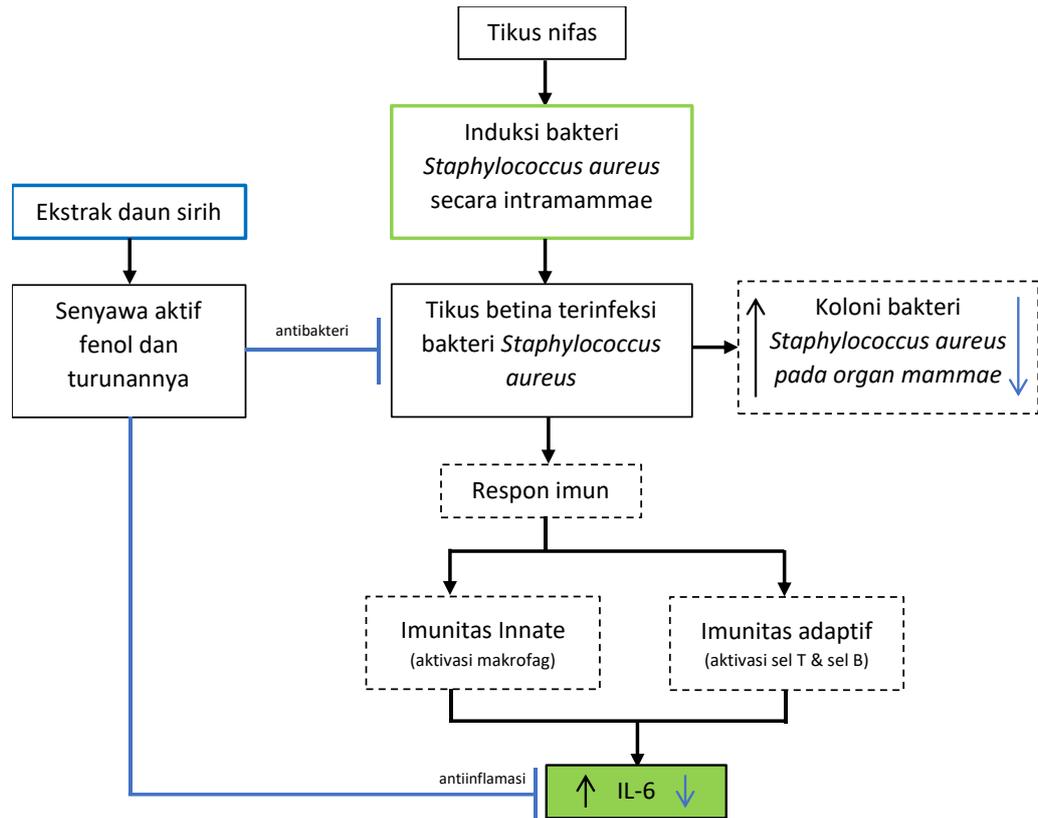
Sumber: Sengupta, 2013

G. Kerangka teori



Gambar 2.11 Kerangka Teori Penelitian  
 Sumber: Abbas et al., 2021; Amir, 2014; Beesley & Johnson, 2008; Madhumita et al., 2020; Smith, 2019

## H. Kerangka konsep



Gambar 2.12 Kerangka Konsep Penelitian

- Keterangan:
- : memicu
  - ↑ : diberi *S. aureus* / efek infeksi
  - | : menghambat
  - ↓ : diberi ekstrak daun sirih / efek terapi
  - : yang diteliti
  - : tidak diteliti
  - : variabel dependent
  - : variabel independent
  - : variabel antara

## I. Hipotesis

Estrak daun sirih (*Piper betle L.*) berpengaruh terhadap penurunan kadar IL-6 pada *mammae* tikus nifas yang diinduksi bakteri *Staphylococcus aureus*.

## J. Definisi operasional

Definisi operasional dalam penelitian ini adalah:

Variabel	Definisi Operasional	Cara Ukur	Skala Ukur
Ekstrak Daun Sirih	Daun sirih diperoleh dari pekarangan rumah wilayah Kab. Gowa yang diproses dengan metode ekstrak maserasi menggunakan pelarut etanol. Hasil berupa ekstrak cair yang kental kemudian diformulasikan menjadi sediaan gel dan diberikan secara topikal pada <i>mammae</i> tikus nifas yang sudah diinduksi bakteri <i>Staphylococcus aureus</i> , dua kali sehari selama 7 hari.	Tiap konsentrasi salep dibuat sebanyak 100g dengan teknik pemberian dua kali sehari secara topikal / dioleskan secukupnya $\pm 1$ mg dengan aseptis pada area <i>mammae</i> tikus nifas yang sudah diinduksi bakteri <i>S. aureus</i>	Rasio
Kadar IL-6	Kadar IL-6 pada <i>mammae</i> tikus nifas mencerminkan efek pleiotrofik pada sistem imun berupa peradangan yang diukur sebelum, selama, dan setelah diberikan perlakuan.	Metode ELISA <i>Kit</i> untuk IL-6 dalam plasma darah Tikus merk <i>MyBioSource</i> yang diukur pada panjang gelombang 450nm, dan satuan kadar IL-6 yaitu pg/mL.	Rasio