

EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN COCOR BEBEK (*Bryophyllum pinnatum*) TERHADAP FUNGSI HEPAR PADA MENCIT BALB/C BETINA

MODEL LUPUS DENGAN MENGUKUR SGOT SGPT

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran



Oleh :

Auliya Khoirunnisa
155070107111024

PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2018

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**EFEK EKSTRAK ETANOL DAUN COCOR BEBEK (*Bryophyllum pinnatum*)
TERHADAP FUNGSI HEPAR PADA MENCIT BALB/C BETINA MODEL
LUPUS DENGAN MENGUKUR SGOT SGPT**

Oleh :

Auliya Khoirunnisa

NIM. 155070107111024

Telah diuji pada

Hari : Kamis

Tanggal : 15 November 2018

Dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji I

dr. Wino Vrieda Vierlia, Sp.M

NIK. 2016098309232001

Pembimbing I/Penguji II,

Pembimbing II/Penguji III,

Dr. dr. Nurdiana, M.Kes

NIP. 195510151986032001

Dr. dr. Karyono Mintaroem, Sp.PA

NIP. 195011161980021001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter

dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K)

NIP. 196310221996012001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Auliya Khoirunnisa

NIM : 155070107111024

Program Studi : Sarjana Kedokteran Fakultas Kedokteran

Universitas Brawijaya

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis ini adalah hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri.

Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini adalah hasil plagiat, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 15 November 2018

Yang membuat pernyataan,

Auliya Khoirunnisa

NIM. 155070107111024

KATA PENGANTAR

Puji Syukur ke hadirat Allah SWT atas segala rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir sarjana kedokteran dengan judul **“Efek Ekstrak Etanol Daun Cocor Bebek (*Bryophyllum pinnatum*) Terhadap Fungsi Hepar Pada Mencit BALB/C Betina Model Lupus dengan Mengukur SGOT SGPT”**. Penulis berharap tugas akhir ini dapat memperkaya wawasan serta dapat memberikan kontribusi dalam ilmu pengetahuan khususnya di bidang kesehatan.

Penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu hingga penulisan tugas akhir ini selesai, tanpa bantuan dan semangat yang diberikan tidaklah mungkin bagi penulis dapat menyelesaikan penelitian ini tepat pada waktunya. Ucapan terima kasih ini penulis sampaikan kepada:

1. Dr. dr. Nurdiana, M.Kes selaku pembimbing I, Dr. dr. Karyono Mintaroem, Sp.PA selaku pembimbing II dan dr. Wino Vrieda Vierlia, Sp.M selaku Ketua Tim Penguji Tugas Akhir yang telah meluangkan waktu, pikiran, bimbingan, ilmu, nasehat serta motivasi kepada penulis demi selesai dan kesempurnaan tugas akhir ini.
2. Ketua Program Studi Pendidikan Dokter dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K) yang telah membimbing penulis menuntut ilmu di Program Studi Kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
3. Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Dr.dr. Sri Andarini, M.Kes, beserta staf pengajar Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

4. Segenap anggota Tim Pengelola Tugas Akhir FKUB, yang telah membantu melancarkan urusan administrasi, sehingga penulis dapat melaksanakan Tugas Akhir dengan lancar.

5. Dr. dr. Setyawati Soeharto, M.Kes selaku penasehat akademis yang selama ini telah banyak memberikan bimbingan dan semangat kepada penulis.

6. Para analis di Laboratorium Farmako yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan penelitian ini.

7. Ayahanda Abdul Razak Hakam dan Ibunda dr. Isbandiyah, Sp.PD, kakak-kakak saya Mohammad Iszak Kamarullah dan Syahjihan Amrullah serta keluarga besar yang telah mcurahkan segala doa, semangat dan kasih sayang kepada penulis selama ini.

8. Anggota Tim Penelitian payung Fahmi, Febrinda, Hanifah, Novi, Syifa, yang telah berjuang bersama menyelesaikan penelitian ini.

9. Sahabat-sahabat saya Nadya, Sasha, Febrinda, Hanifah, Novi, Salwa, Yunita yang telah sabar dan setia memberi motivasi dan semangat untuk menyelesaikan penelitian ini.

10. Teman-teman angkatan 2015 yang selalu menemani dan memberi semangat.

11. Semua pihak yang telah membantu dalam menyelesaikan tugas akhir dan telah mendoakan suksesnya tugas akhir ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini belum sempurna, maka dari itu penulis mengharapkan kritik dan saran untuk penyempurnaan tugas akhir ini.



Malang, 15 November 2018

Penulis

ABSTRAK

Khoirunnisa, Auliya. 2018. **Efek Ekstrak Etanol Daun Cocor Bebek (*Bryophyllum pinnatum*) Terhadap Fungsi Hepar Pada Mencit BALB/C Betina Model Lupus dengan Mengukur SGOT SGPT.** Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) Dr. dr. Nurdiana, M.Kes, (2) Dr. dr. Karyono Mintaroem Sp.PA.

Faktor lingkungan dan genetik berperan dalam terjadinya LES. Gen pengatur komplemen C4 memicu sel T dan sel B memproduksi autoantibodi dan membentuk kompleks imun yang terkumpul di organ yang memicu inflamasi melalui proses aktivasi komplemen dan makrofag, sehingga terjadi kerusakan di banyak organ. Pencegahan terjadinya LES adalah dengan menggunakan anti-inflamasi. Salah satu contoh dari anti-inflamasi ialah ekstrak daun cocor bebek. Penelitian eksperimental laboratorik ini bertujuan mengetahui efek ekstrak etanol daun cocor bebek pada mencit LES dengan induksi pristan. Metode yang digunakan adalah *posttest only controlled group design* dengan total mencit 25 ekor. Mencit dibagi menjadi 5 kelompok yakni kontrol negatif, kontrol positif, perlakuan dosis 1 (10,5mg/kgBB/hari), dosis 2 (21mg/kgBB/hari) dan dosis 3 (42mg/kgBB/hari) secara oral pada mencit Balb/c. Data dianalisis dengan uji normalitas, uji homogenitas, uji komparasi *Kruskal-Wallis* dan *post-hoc Mann-Whitney* serta uji korelasi *Spearman*. Didapatkan perbedaan signifikan kadar SGPT pada kelompok kontrol positif dengan kelompok dosis 3 ($p=0,008$), kelompok dosis 1 dengan kelompok dosis 3 ($p=0,016$) dan kelompok dosis 2 dengan kelompok dosis 3 ($p=0,016$). Dapat disimpulkan bahwa ekstrak etanol daun cocor bebek (*Bryophyllum pinnatum*) dapat memperbaiki kadar SGOT dan SGPT pada mencit BALB/c model LES dengan induksi pristan.

Kata kunci: Lupus Eritematosus Sistemik (LES), *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*(SGOT), *Serum Glutamic Piruvate Transaminase* (SGPT), Cocor Bebek (*Bryophyllum pinnatum*)

ABSTRACT

Khoirunnisa, Auliya. 2018. ***Effect of Bryophyllum pinnatum Leaves Extract on Liver Function in Female Balb/C Mice Lupus Models by measuring SGOT SGPT.*** Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) Dr. dr. Nurdiana, M.Kes, (2) Dr. dr. Karyono Mintaroem Sp.PA.

Genetic and environmental factors play a role in the occurrence of SLE. C4 complement trigger T cells and B cells to produce autoantibodies and immune complexes that are accumulated in the organs, it triggers an inflammatory process by macrophages and complement activation, so the damage in many organ occurred. The prevention of the occurrence of the SLE are using anti-inflammatory agent. One example of anti-inflammatory is *Bryophyllum pinnatum* leaves extract. This experimental research aims to find out the effect of *Bryophyllum pinnatum* leaves with ethanol extract on SLE Balb/c mice pristane induced. The method used posttest only controlled group design with a total of 25 mice. Mice are divided into 5 groups : negative control, positive control, first dose treatment (10.5mg/kgBW/day), second dose (21mg/kgBW/day) and third dose (42mg/kgBW/day) PO in Balb/c mice. The data are analyzed with normality test, homogeneity test, Kruskal-Wallis comparisons test, post-hoc Mann-Whitney test and Spearman correlation test. Obtained significant difference levels of SGPT in the positive control group with a third dose group ($p = 0.008$), first dose groups with third dose groups ($p=0,016$) and second doses groups with third doses groups ($p=0,016$). It can be concluded that the *Bryophyllum pinnatum* leaves with extract ethanol can improve the levels of SGOT and SGPT in Balb/C mice SLE models with pristane induced.

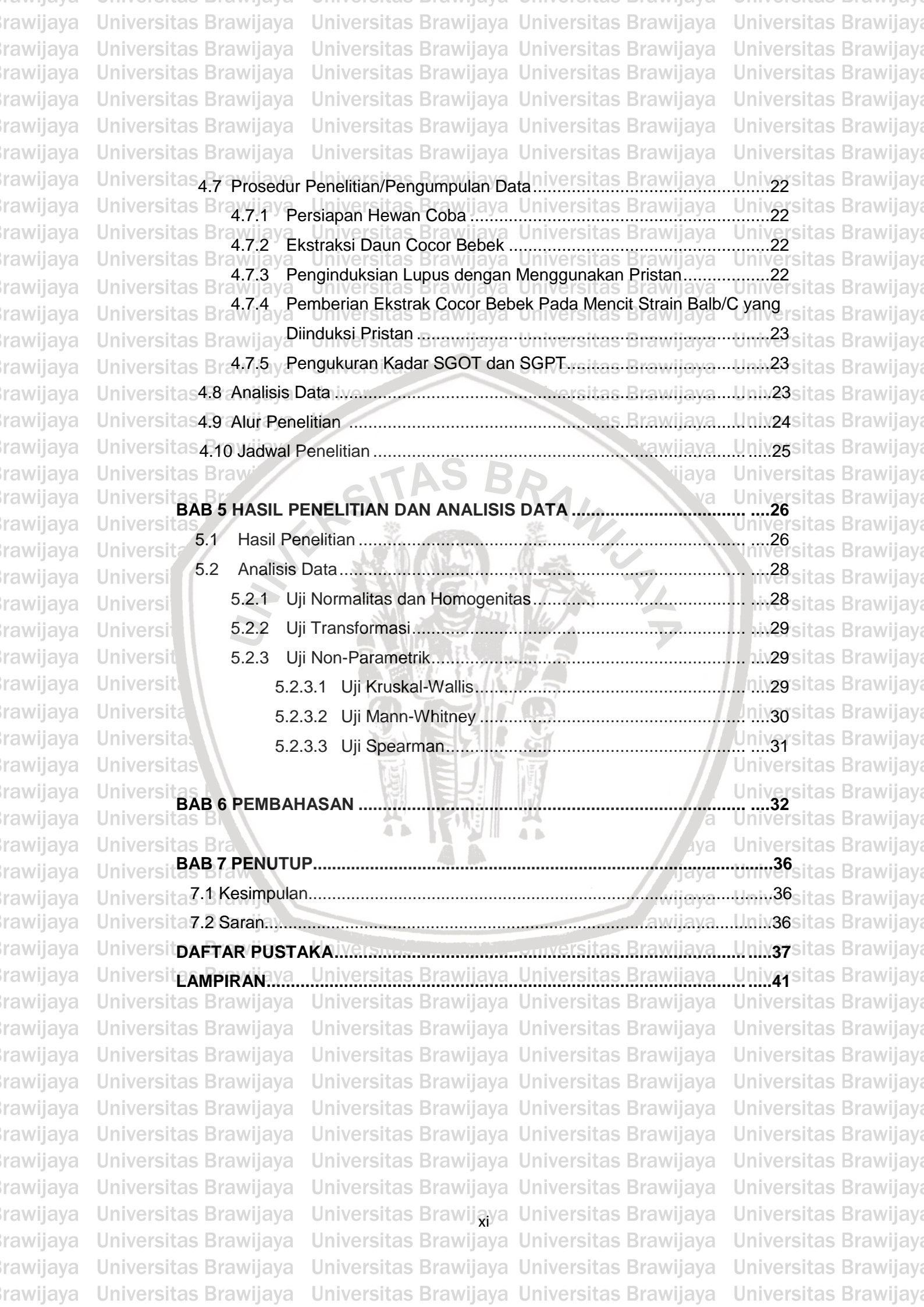
Keyword: Systemic Lupus Erythematosus (SLE), *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase*(SGOT), *Serum Glutamic Piruvate Transaminase* (SGPT), *Bryophyllum pinnatum*.

DAFTAR ISI

Halaman

JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiv
BAB 1 PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
1.4.1 Manfaat Akademis.....	3
1.4.2 Manfaat Klinis.....	3
BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Lupus Eritematosus Sistemik.....	4
2.1.1 Definisi LES.....	4
2.1.2 Patogenesis LES.....	4
2.1.3 Etiologi LES.....	5
2.1.4 Epidemiologi LES.....	6
2.2 Komplikasi LES.....	6
2.2.1 Infeksi.....	6
2.2.2 <i>Macrophage Activation Syndrome</i>	7
2.3 Pengobatan LES.....	7

2.4 Pengobatan herbal LES lainnya	9
2.5 Pristan	10
2.6 Enzim Hepar	10
2.7 Cocor Bebek (<i>Bryophyllum pinnatum</i>)	10
2.7.1 Taksonomi Tanaman Cocor bebek	10
2.7.2 Uraian Tanaman	11
2.7.3 Manfaat Tanaman	12
2.8 Daun Cocor Bebek	12
2.8.1 Kandungan Daun Cocor Bebek	12
2.8.2 Mekanisme Cocor Bebek Memperbaiki Kondisi LES	13
BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	14
3.1 Kerangka Konsep Penelitian	14
3.2 Uraian Kerangka Konsep Penelitian	15
3.3 Hipotesis Penelitian	15
BAB 4 METODE PENELITIAN	16
4.1 Rancangan Penelitian	16
4.2 Populasi dan Sampel	16
4.2.1 Populasi	16
4.2.2 Sampel	16
4.2.3 Estimasi Besar Sampel	16
4.2.4 Teknik Pengambilan Sampel	17
4.2.5 Karakteristik Sampel Penelitian	17
4.2.5.1 Kriteria Inklusi	17
4.2.5.2 Kriteria Eksklusi	17
4.3 Variabel Penelitian	18
4.3.1 Variabel Bebas	18
4.3.2 Variabel Terikat	18
4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian	18
4.5 Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian	18
4.5.1 Alat	18
4.5.2 Bahan	19
4.6 Definisi Istilah/Operasional	20



4.7	Prosedur Penelitian/Pengumpulan Data	22
4.7.1	Persiapan Hewan Coba	22
4.7.2	Ekstraksi Daun Cocor Bebek	22
4.7.3	Penginduksian Lupus dengan Menggunakan Pristan	22
4.7.4	Pemberian Ekstrak Cocor Bebek Pada Mencit Strain Balb/C yang Diinduksi Pristan	23
4.7.5	Pengukuran Kadar SGOT dan SGPT	23
4.8	Analisis Data	23
4.9	Alur Penelitian	24
4.10	Jadwal Penelitian	25

BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA26

5.1	Hasil Penelitian	26
5.2	Analisis Data	28
5.2.1	Uji Normalitas dan Homogenitas	28
5.2.2	Uji Transformasi	29
5.2.3	Uji Non-Parametrik	29
5.2.3.1	Uji Kruskal-Wallis	29
5.2.3.2	Uji Mann-Whitney	30
5.2.3.3	Uji Spearman	31

BAB 6 PEMBAHASAN32

BAB 7 PENUTUP.....36

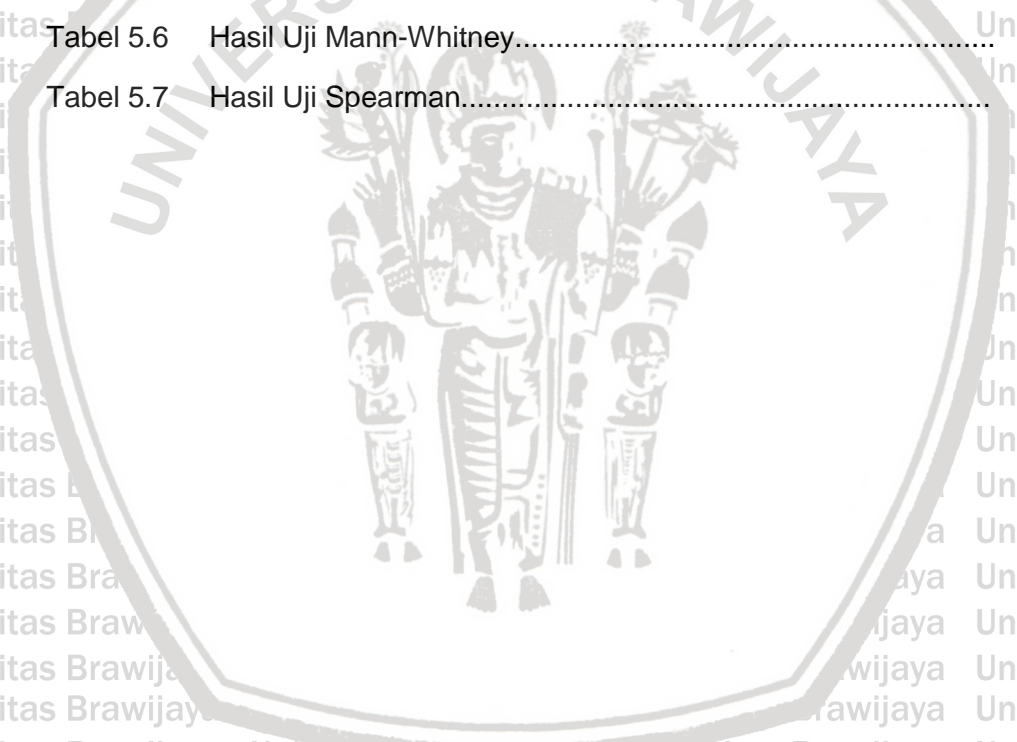
7.1	Kesimpulan	36
7.2	Saran	36

DAFTAR PUSTAKA.....37

LAMPIRAN.....41

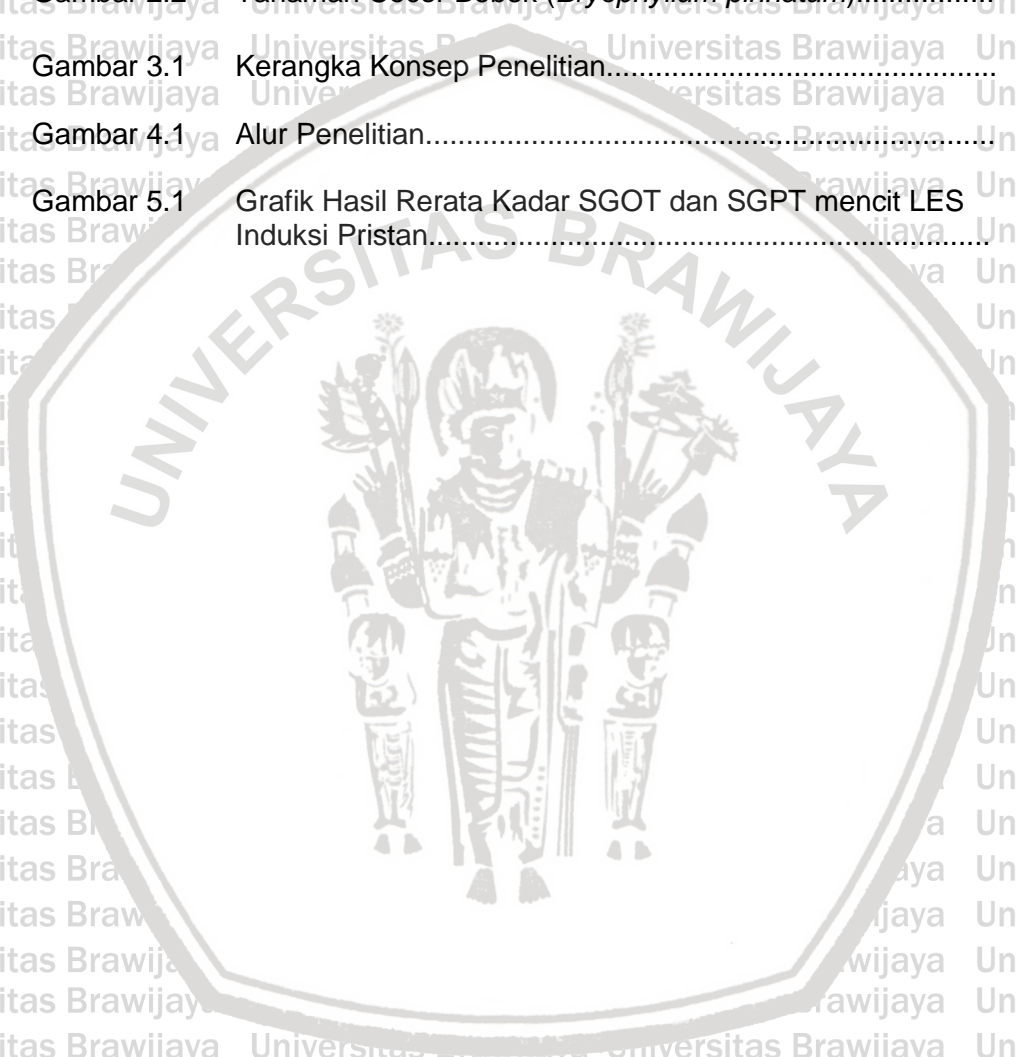
DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 4.1 Definisi Operasional.....	20
Tabel 4.2 Jadwal Pelaksanaan Penelitian.....	25
Tabel 5.1 Hasil Rerata SGOT Mencit LES induksi pristan.....	27
Tabel 5.2 Hasil Rerata SGPT Mencit LES induksi pristan.....	27
Tabel 5.3 Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas.....	28
Tabel 5.4 Hasil Uji Transformasi.....	29
Tabel 5.5 Hasil Uji Kruskal-Wallis.....	29
Tabel 5.6 Hasil Uji Mann-Whitney.....	30
Tabel 5.7 Hasil Uji Spearman.....	31



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Mekanisme Patogenesis LES.....	4
Gambar 2.2 Tanaman Cocor Bebek (<i>Bryophyllum pinnatum</i>).....	11
Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian.....	14
Gambar 4.1 Alur Penelitian.....	24
Gambar 5.1 Grafik Hasil Rerata Kadar SGOT dan SGPT mencit LES Induksi Pristan.....	26



DAFTAR ISTILAH & SINGKATAN

ANA	: <i>Anti-nuclear Antibody</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
AST	: <i>Aspartat Aminotransferase</i>
ALT	: <i>Alanin Aminotransferase</i>
BAFF-R	: <i>B Cell Activating Factor Receptors</i>
BCMA	: <i>B-cell Maturation Antigen</i>
CCL4	: <i>Karbon Tetraklorida</i>
COX-1	: <i>Siklooksigenase 1</i>
COX-2	: <i>Siklooksigenase 2</i>
CRP	: <i>C-Reaktif Protein</i>
Ds(DNA)	: <i>Double Stranded DNA</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
Fc	: <i>Fragment Crystallizable</i>
IgG	: <i>Imunoglobulin G</i>
IFN- α	: <i>Interferon Alpha</i>
IFN-1	: <i>Interferon-1</i>
LED	: <i>Laju Endap Darah</i>
LES	: <i>Lupus Eritematosus Sistemik</i>
MAS	: <i>Macrophage activation syndrome</i>
MHC	: <i>Major Histocompatibility Complex</i>
NSAID	: <i>Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>
RNP	: <i>Ribonucleoprotein</i>
SGOT	: <i>Serum Glutamate Oxaloacetate Transaminase</i>
SGPT	: <i>Serum Glutamate Pyruvate Transaminase</i>
TAC1	: <i>Trans-membrane Activator and Calcium Modulator and Cyclophilin Ligand Interactor</i>
TAM	: <i>Tyros3, axl, mertk</i>

TNF : *Tumor Necrosis Factor*

TLRs : *Tool-Like Receptors*

TLR 7 : *Tool-Like Receptor 7*

UV : *Ultraviolet*



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun yang ditandai dengan diproduksiya *antinuclear antibody* (ANA) disertai dengan peradangan sistemik dan kerusakan organ (Magna and Pitetsky, 2015).

Penanda penting penyakit LES lainnya adalah antibodi *double stranded* (ds)DNA (Yung and Chan, 2016). Di Indonesia, jumlah penderita LES diperkirakan mencapai 1.5 juta dan masih memiliki harapan hidup yang rendah, didapatkan pada tahun ke-5 harapan hidup pasien menjadi 70% dan pada tahun ke-10 menjadi 55% (Kalim *et al*, 2014).

Terdapat keterlibatan faktor lingkungan dan genetik, antara lain gen yang mengatur komplemen C4, yang dapat mengakibatkan hilangnya *self-tolerance* dan memicu terjadinya LES. Sehingga sel T memicu sel B untuk memproduksi autoantibodi dan membentuk kompleks imun. Kompleks imun ini terkumpul di organ. Hal ini memicu terjadinya inflamasi melalui proses aktivasi komplemen dan makrofag, sehingga terjadi kerusakan di banyak organ (Liu and davidson, 2012). Mekanisme tersebut di atas, menyebabkan timbulnya gejala yang kurang spesifik diantaranya demam, mudah lelah, artralgia, *butterfly rash* dan pembengkakan sendi (Kuhn *et al.*, 2015).

AST (*Aspartat aminotransferase*) atau SGOT (*Serum glutamate oxaloacetate transaminase*) adalah enzim mitokondria yang dilepaskan dari jantung, hati, otot rangka dan ginjal. Sedangkan ALT (*Alanin Aminotransferase*) atau SGPT (*Serum Glutamate pyruvate*)

transaminase) adalah enzim sitosolik secara primer ditemukan di hati, keduanya merupakan penanda yang sensitif terhadap kerusakan hati (Mishra S., 2012). 50-60% kerusakan hati terjadi pada pasien LES didapatkan 30-50% mengalami hepatomegali dan 23,5% mengalami peningkatan enzim hati. Peningkatan enzim hati ini disebabkan karena obat-obatan hepatotoksik, virus hepatitis dan perlemakan hati (Adiga and Nugent, 2017).

Pengobatan LES yang digunakan saat ini masih belum diketahui efikasinya, seperti halnya penggunaan kortikosteroid dan imunosupresi yang tidak sesuai target menyebabkan peningkatan jumlah pasien LES yang sulit untuk disembuhkan (Kamal and Khamashta, 2014). Obat belimumab diketahui kurang ekonomis untuk pengobatan LES (Harvey and Gordon, 2013), sehingga sangat dibutuhkan pengobatan yang lebih ekonomis dan diketahui efektivitasnya misalnya cocor bebek (*Bryophyllum pinnatum*) yang memiliki manfaat sebagai proteksi hepar (Al-Snafi A.E, 2013) dan ekstrak wu-di-tang yang terdiri 12 macam tanaman bermanfaat meregulasi sistem imun, menghambat reaksi inflamasi dan memperbaiki fungsi ginjal pada menci lupus (Zhang *et al.*, 2013). Akan tetapi masih belum diketahui efek ekstrak etanol daun cocor bebek tersebut terhadap fungsi hepar melalui penghitungan kadar SGOT dan SGPT. Oleh karena itu penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol daun cocor bebek (*Bryophyllum pinnatum*) terhadap hepar menci BALB/c model LES dengan mengukur kadar SGOT dan SGPT. Diharapkan hasil penelitian ini dapat dijadikan pilihan terapi yang lebih efektif dengan mengetahui efek terhadap hepar untuk penderita LES di Indonesia.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah ekstrak etanol daun cocor bebek dapat memperbaiki fungsi hepar dengan mengukur kadar SGOT dan SGPT pada mencit Balb/c LES dengan induksi pristan?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui efek pemberian ekstrak etanol daun cocor bebek (*Bryophyllum pinnatum*) terhadap fungsi hepar pada mencit BALB/c model LES induksi pristan dengan mengukur SGOT dan SGPT.

1.3.2 Tujuan Khusus

Mengetahui fungsi hepar melalui kadar serum SGOT dan SGPT pada mencit LES dengan berbagai dosis ekstrak etanol daun cocor bebek (*Bryophyllum pinnatum*).

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

Sebagai dasar pengembangan untuk penelitian berikutnya yang berkaitan dengan efek ekstrak etanol daun cocor bebek terhadap fungsi hepar mencit LES melalui pengukuran kadar SGOT dan SGPT.

1.4.2 Manfaat Klinis

Mengetahui efek ekstrak etanol daun cocor bebek (*Bryophyllum pinnatum*) terhadap hepar mencit LES yang dapat menjadi pertimbangan pilihan terapi.

BAB II

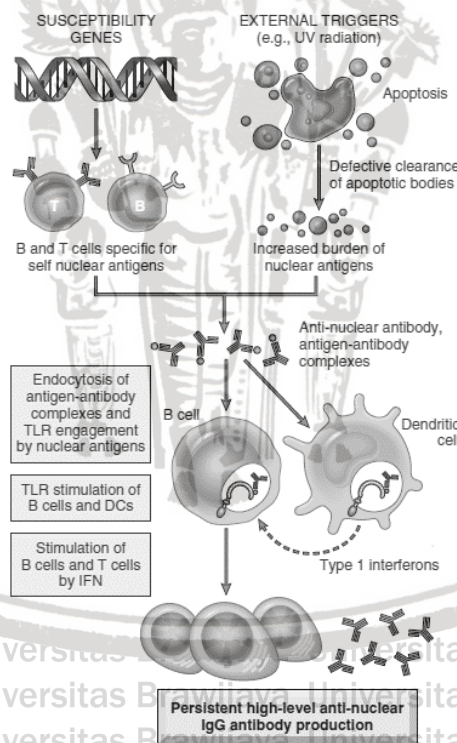
TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Lupus Eritematosus Sistemik

2.1.1 Definisi LES

Lupus Eritematosus Sistemik (LES) merupakan penyakit autoimun yang ditandai dengan diproduksiya antibodi antinuclear (ANA) dan disertai dengan peradangan sistemik dan kerusakan organ. LES bisa disebabkan oleh faktor genetik, penyakit infeksi (Magna and Pitetsky, 2015).

2.1.2 Patogenesis LES



Gambar 2.1 Mekanisme Patogenesis LES. Faktor eksternal menyebabkan ledakan antigen. Menghasilkan respon antigen-antibodi, diperkuat nukleat pada sel dendrit, sel B dan produksi IFN-1 (Kumar *et al.*, 2017).

Dapat diamati pada Gambar 2.1 patogenesis lupus diawali dari sinar UV dan pengaruh lingkungan yang menyebabkan apoptosis sel, selain itu faktor genetik menyebabkan kerusakan pada komplemen yang menyebabkan gangguan pembersihan apoptosis sel. Sisa dari apoptosis sel dikenali sebagai antigen oleh tubuh (autoantigen), disaat yang bersamaan terbentuk sel B dan sel T spesifik terhadap autoantigen. Terbentuk kompleks antigen-antibodi yang berikatan dengan reseptor Fc di sel dendrit dan sel B, TLRs (Toll-like receptors) yang menempel pada sel dendrit menstimulasi sel B memproduksi lebih banyak autoantibodi dan mengaktifkan sel dendrit untuk memproduksi interferon dan sitokin lainnya, sehingga kedua mekanisme ini menyebabkan aktivasi respon imun yang berakibat pada peningkatan apoptosis sel (Kumar *et al.*, 2017). Hal ini memicu terjadinya inflamasi melalui proses aktivasi komplemen dan makrofag, sehingga kerusakan pada banyak organ dapat terjadi (Liu and Davidson, 2012). Beberapa organ tersebut diantaranya adalah ginjal, kulit, sistem saraf pusat dan hepar (Claudia *et al.*, 2014). Kerusakan parenkim hepar yang disebabkan oleh LES disebut lupus hepatitis (Fernando *et al.*, 2014).

2.1.3 Etiologi LES

Etiologi LES belum diketahui secara pasti, tetapi berbagai hasil penelitian mengidentifikasi genetik, hormonal, imunologi dan faktor lingkungan berperan dalam pengembangan penyakit LES (Maidhof and Hilar, 2012). Keterlibatan faktor genetik bisa dilihat dari riwayat keluarga, jika didapatkan keluarga dengan LES maka akan meningkatkan faktor resiko. Faktor lingkungan yang berperan adalah sinar UV dan obat-obatan. Sinar UV dapat menginduksi apoptosis dan juga dapat mengubah DNA sehingga menjadi immunogenik. Obat hydralazine, procainamide dan D-penicillamine dapat menginduksi LES.

Sedangkan faktor imunologi didapatkan dari aktivasi *self-reactive lymphocyte* (Kumar *et al.*, 2017).

2.1.4 Epidemiologi LES

Menurut WHO jumlah penderita LES mencapai lima juta orang. Jumlah penderita LES di Indonesia diperkirakan mencapai 1.5 juta. Penderita LES memiliki harapan hidup yang rendah, pada tahun ke-5 harapan hidup pasien 70% dan pada tahun ke-10 harapan hidup menjadi 55% (Kalim *et al.*, 2014). LES banyak ditemukan pada wanita usia produktif, pengguna kontrasepsi oral atau terapi hormonal memiliki resiko lebih tinggi terkena LES oleh karena hormon estrogen (Maidhof and Hilar, 2012).

Sindrom klinefelter's yakni kelebihan kromosom X pada pria menyebabkan peningkatan insiden LES pada pria. Pria dengan LES memiliki gejala yang lebih parah, akan tetapi dampak negatifnya masih belum jelas. Ras non-kaukasia menunjukkan gejala penyakit yang lebih buruk dan resiko mortalitas yang lebih tinggi (Pons-estel *et al.*, 2017).

2.2 Komplikasi LES

2.2.1 Infeksi

Secara umum pasien LES merupakan pasien imunokompromis oleh karena disfungsi imun tubuh terhadap penyakit ini sendiri dan penggunaan kortikosteroid dosis tinggi serta imunosupresan lainnya. Infeksi sekunder lebih sering menyebabkan morbiditas.

Infeksi paling sering pada LES adalah infeksi bakteri (60-80%) yang ditandai dengan peningkatan kadar CRP. Pada pasien LES tidak memiliki proteksi terhadap bakteri berkapsul. Polisakarida kapsul melindungi bakteri dari pelisisan oleh komplemen dan respon antipolisakarida IgG yang berespon

terhadap kapsul bakteri mengalami penurunan pada pasien LES. Infeksi virus memiliki ruam yang mirip dengan LES, disertai dengan CRP normal atau bisa juga mengalami peningkatan. Pasien yang meminum kortikosteroid meningkatkan resiko terkena infeksi virus (Levy and Kamphuis, 2012).

2.2.2 Macrophage Activation Syndrome (MAS)

MAS merupakan komplikasi pada anak-anak dan dewasa yang tidak hanya ditemukan pada pasien LES, ditemukan juga pada penyakit rematik dan infeksi. Aktivasi imun yang berlebihan dengan peningkatan fagositosis sel histiosit menginfiltrasi organ diantaranya hepar, limfa, otak. Gejala yang muncul berupa sitopenia (semua sel darah putih, hemoglobin dan jumlah platelet), LED (laju endap darah) mengalami penurunan. Selain itu terjadi peningkatan CRP (C-reaktif protein), enzim hepar, bilirubin, laktat dehidrogenase, peningkatan berlebih feritin, trigliseril, fibrinogen dan D-dimer (Levy and Kamphuis, 2012).

2.3 Pengobatan LES

a. NSAID

NSAID bekerja dengan cara menghambat siklooksigenase 2 (COX-2) yang menghambat produksi prostaglandin yang mempresentasikan nyeri dan radang. Penghambatan COX-2 juga disertai dengan penghambatan COX-1 yang berperan melindungi lapisan saluran cerna (Sweet *et al.*, 2013). Sesuai dengan patofisiologi LES, penggunaan NSAID diharapkan mampu menekan proses peradangan agar tidak terjadi kerusakan pada banyak organ.

b. Antimalaria

Antimalaria bekerja dengan cara menghambat aktivasi TLR.

Hidroksiklorokuin dan chloroquine mampu menghambat remis LES, menghambat munculnya gejala dan menurunkan kerusakan oleh karena LES.

Antimalaria terbukti menurunkan tromboembolisme sehingga menurunkan resiko kardiovaskuler pada LES. Hidroksiklorokuin aman untuk ibu yang sedang hamil maupun menyusui (Kuhn *et al.*, 2015).

c. Steroid

Steroid merupakan hormon alami yang dikeluarkan oleh kelenjar adrenal dan memiliki kemampuan mengatur tekanan darah dan fungsi kekebalan tubuh. Steroid juga mengurangi peradangan dan nyeri, yang juga terjadi pada pasien LES. Steroid memiliki banyak efek samping diantaranya hipertensi, hiperglikemia, hiperlipidemia, osteoporosis, supresi pertumbuhan dan lain sebagainya. Oleh karena banyaknya efek samping yang dapat ditimbulkan, steroid harus digunakan dengan dosis rendah dan hanya saat dibutuhkan saja misalnya untuk mengatasi saat eksaserbasi lupus (Maidhof and Hilar, 2012).

d. Agen immunosupresif

Imunosupresan utamanya digunakan pada kasus yang parah setelah kortikosteroid dosis tinggi dan antimalaria yang diberikan gagal mengontrol tanda dan gejala LES. Imunosupresan diberikan dengan kortikosteroid dosis tinggi untuk mengontrol timbulnya gejala dan menurunkan kekambuhan.

Imunosupresan yang sering digunakan siklofosamid 1-3mg/kg per oral per hari, Azathioprine 1-3mg/kg per oral per hari, atau Mycophenolate juga digunakan untuk lupus dengan gangguan ginjal dengan dosis 1-3 gram per oral per hari (Maidhof and Hilar, 2012).

e. Antibodi monoklonal

Contoh antibodi monoklonal adalah Rituximab dan Belimumab. Rituximab bekerja dengan cara berikatan dengan reseptor Fc-gamma IIB yang terdapat pada sel B dan makrofag, sehingga obat ini menghambat aktivasi sel B dan makrofag. Efek samping dari Rituximab adalah alergi, reaksi anafilaktik, infeksi dan leukoensefalopati. Belimumab merupakan bagian dari TNF (*Tumor Necrosis Factor*) dengan target limfosit dan bekerja dengan cara regulasi proliferasi, diferensiasi sel B dan sekresi imunoglobulin. Efek samping Belimumab diantaranya infeksi saluran nafas atas, leukoensefalopati (Jordan dan D'Cruz, 2016). Leukoensefalopati adalah sindrom demielinisasi otak yang banyak disebabkan oleh obat kemoterapi (Paul *et al.*, 2013).

2.4 Pengobatan herbal LES lainnya

a. Turmerik

Turmerik dapat menghambat pertumbuhan tumor, memproduksi sitokin inflamasi. Komponen dari turmerik ialah kurkumin yang dapat menurunkan kadar kolesterol dan mempercepat penyembuhan luka (Greco *et al.*, 2013).

b. Artemisia anua

Artemisia anua atau ganjo lalai telah menjadi pengobatan herbal LES di Cina. Tanaman ini mengandung bahan aktif etanol dan bekerja dengan cara mensupresi proliferasi splenosit, produksi antibodi IgG (Jiao B., 2013).

2.5 Pristan

Pristan (2,6,10,14-tetramethylpentadecane) merupakan zat yang bisa meningkatkan resiko neoplasma pada manusia dan hewan. Pristan merupakan immunosupresan yang bekerja dengan cara menghambat sintesis DNA, aktivasi sel T atau menghambat aktivasi sel helper (*National center for biotechnology information*). Pristan menyebabkan mencit menjadi LES dengan cara menginduksi kematian terprogram pada sel limfoid dan sel peritoneal, sehingga terjadi apoptosis sel dan menghasilkan autoantigen yang akan merusak toleransi imun. Hal ini menyebabkan gangguan imun berupa produksi berlebih dari interferon-alpha dan beta (IFN- α dan β) yang mengarah pada pengembangan autoimun mirip LES (Freitas *et al.*, 2017).

2.6 Enzim hepar

SGOT (Serum glutamate oxaloacetate transaminases) adalah enzim mitokondria yang dilepaskan dari jantung, hati, otot rangka dan ginjal. Sedangkan SGPT (Serum Glutamate pyruvate transaminase) adalah enzim sitosolik yang ditemukan di hati, keduanya merupakan penanda sensitif terhadap kerusakan hati (Mishra S., 2012). Kadar normal SGOT pada manusia normal adalah 5-40 unit per liter, SGPT 5-35 unit per liter (Wahyuni S, 2005). Sedangkan kadar normal SGOT mencit adalah 2,1-23,8U/L dan SGPT 23,2-48,4U/L (Arfeliana, 2010).

2.7 Cocor Bebek (*Bryophyllum pinnatum*)

2.7.1 Taksonomi tanaman cocor bebek

Kingdom : *Plantae*
 Subkingdom : *Tracheobionta*
 Super divis : *Spermatophyta*

Divisi : *Magnoliophyta*
 Kelas : *Magnoliopsida*
 Subkelas : *Rosidae*
 Ordo : *Rosales*
 Famili : *Crassulaceae*
 Genus : *Kalanchoe adans*
 Spesies : *Bryophyllum pinnatum* (L.) Oken



Gambar 2.2 Tanaman cocor bebek (*Bryophyllum pinnatum*) bentuk memanjang atau bulat telur dengan ujung bergerigi.

2.7.2 Uraian Tanaman

Dapat dilihat pada gambar 2.2 Cocor bebek (*Bryophyllum pinnatum*) termasuk jenis tanaman herbal dengan tinggi pohon mencapai 30-100m.

Daun cocor bebek memiliki bentuk memanjang atau bulat telur dengan ujung tumpul bergerigi dan setiap daunnya mengandung banyak air. Memiliki batang yang tegak dan pangkalnya berkayu dengan bentuk segi empat tumpul atau membulat (DepKes RI, 2000).

- a. Batang : tegak, cabang banyak, bentuk segiempat, hijau, berkayu.
- b. Daun : tepi bergelombang, lonjong atau bulat, panjang 5-20cm, lebar 2,5-15cm, ujung tumpul, pangkal bundar, permukaan gundul.

- c. Bunga : majemuk, mahkota seperti corong, mahkota merah.
- d. Buah : ungu, silindris, panjang 1,5-4 cm.
- e. Akar : tunggang.

Cocor bebek (*Bryophyllum pinnatum*) secara luas digunakan dalam obat tradisional terutama di daerah tropis (Al-Snafi A.E., 2013).

2.7.3 Manfaat tanaman

Daun dan jus dari daun cocor bebek secara tradisional digunakan untuk antivirus, antipiretik, antimikroba, anti-inflamasi, anti tumor, menurunkan kadar kolesterol, antioksidan, diuretik, antidiabetes, antiseptik, antilitik dan obat batuk (Al-Snafi A.E., 2013).

2.8 Daun cocor bebek

2.8.1 Kandungan daun cocor bebek

a. Flavonoid

Flavonoid adalah kumpulan zat metabolik sekunder dengan berbagai struktur polifenol, banyak ditemukan dalam buah-buahan, sayuran dan minuman tertentu. Pada tanaman, Flavonoid berfungsi untuk agen detoksifikasi dan senyawa pertahanan terhadap mikroba. Flavonoid memiliki sifat antioksidatif, anti-inflamasi, anti-mutagenik dan antikarsinogenik yang bergabung untuk memodulasi fungsi enzim kunci yang berfungsi pada manusia (Panche *et al.*, 2016).

b. Alkaloid

Senyawa Alkaloid adalah metabolit sekunder terbanyak yang memiliki atom nitrogen, yang ditemukan dalam jaringan tumbuhan dan hewan. Alkaloid bersifat basa, sehingga dapat mengganti basa mineral dalam

mempertahankan kesetimbangan ion dalam tumbuhan. Selain itu Alkaloid berperan sebagai racun yang dapat melindunginya dari serangga dan herbivora, faktor pengatur pertumbuhan dan senyawa simpanan yang mampu menyuplai nitrogen dan unsur-unsur lain yang diperlukan tanaman (Ningrum *et al.*, 2016).

c. Quercetin

Quercetin atau (3,3',4',5,7-*pentahydroxy-flavone*) adalah salah satu flavonoid terbanyak yang ditemukan dalam buah-buahan dan sayuran. Quercetin memiliki fungsi antikanker dan anti-inflamasi (Srivastava *et al.*, 2016).

d. Tanin

Tanin merupakan senyawa polifenol yang banyak ditemukan dalam tanaman, bersifat dapat menyerap air dan memiliki berat molekul 500-3000 Dalton. Bersifat reaktif terhadap kimia dan membentuk ikatan inter dan intramolekul, mudah teroksidasi dengan enzim. Tanin berfungsi sebagai antimikroba, anti jamur dan antiseptik. Selain itu tanin juga membantu proses penyembuhan luka dengan membentuk lapisan proteksi yakni protein tanin (Jesus *et al.*, 2012).

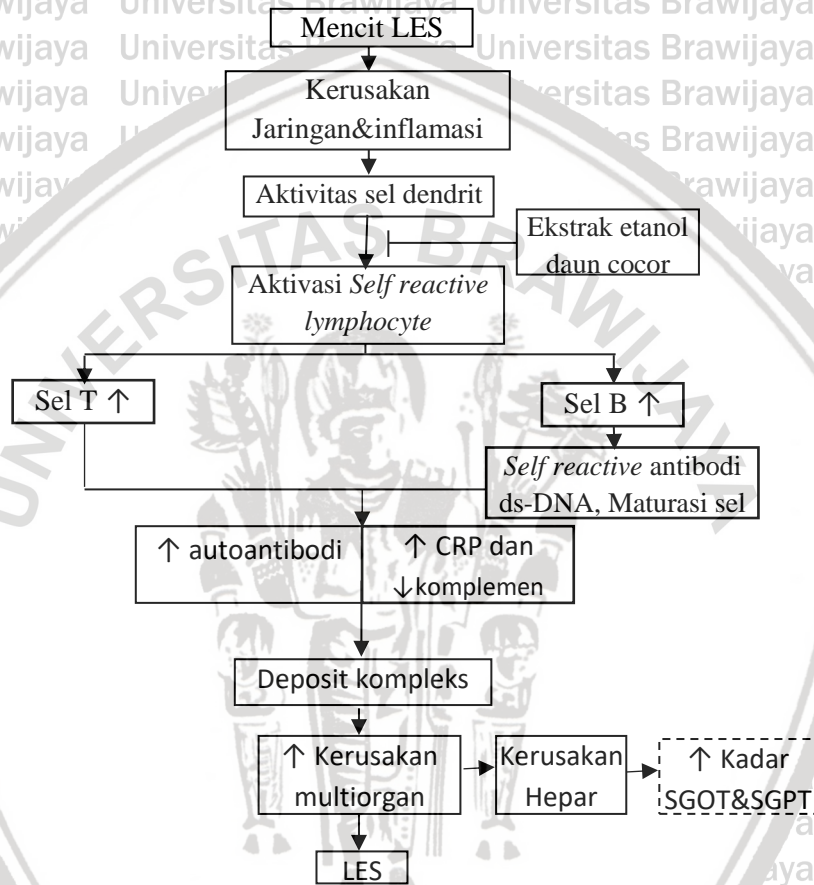
2.8.2 Mekanisme cocor bebek memperbaiki kondisi LES

Ekstrak etanol daun cocor bebek dapat memperbaiki kondisi lupus karena zat yang terkandung didalamnya memiliki afinitas yang kuat terhadap *B cell activating factor receptors* (BAFF-R), *trans-membrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor* (TACI) dan *B-cell maturation antigen* (BCMA). Selain itu, ekstrak etanol daun cocor bebek juga berfungsi mendepleksi sel B sehingga menurunkan kadar Th1, Th2 dan Th17 (Kalsum *et al.*, 2017).

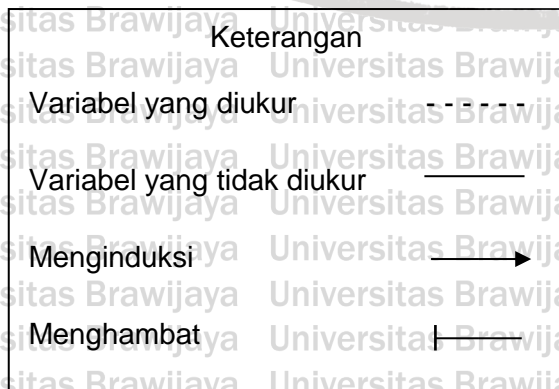
BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

3.1 Kerangka Konsep



Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian



3.2 Uraian Kerangka Konsep Penelitian

Dapat diamati pada gambar 3.1 Limfosit T dan antigen bertemu dengan *Antigen Presenting Cell* (APC), kemudian reseptor sel T berikatan dengan *Major Histocompatibility Complex* (MHC) yang merupakan bagian dari APC, sel T mengalami apoptosis sehingga menyebabkan pelepasan sitokin inflamasi, dan menstimulasi sel B untuk menghasilkan lebih banyak autoantibodi (Maidhof and Hilas, 2012). *Self-reactive lymphocyte* tetap berfungsi dengan baik sehingga limfosit B dan T mengalami kerusakan yang berakibat pada kerusakan *self-tolerance*. Hal ini memicu aktivasi komplemen dan makrofag yang berakibat kerusakan pada banyak organ (Kumar *et al.*, 2018). Mencit yang diinduksi dengan pristan menunjukkan gejala kerusakan hepar yang dapat diketahui dari peningkatan kadar SGOT dan SGPT, manifestasi ini biasanya muncul saat penggunaan terapi glukokortikoid sistemik (Kasper *et al.*, 2015).

Daun cocor bebek (*Bryophyllum pinnatum*) mampu menghambat respon imun termasuk inflamasi, sehingga tidak menimbulkan kerusakan di banyak organ (Aprioku dan Igbe, 2017). Selain itu cocor bebek juga berfungsi sebagai proteksi hepar. Berdasarkan penelitian sebelumnya, daun cocor bebek efektif menurunkan kadar SGOT, SGPT yang meningkat saat terjadi gangguan pada hepar (Al-Snafi A.E., 2013).

3.3 Hipotesis

Ekstrak etanol daun cocor bebek (*Bryophyllum pinnatum*) dapat memperbaiki fungsi hepar ditandai dengan penurunan kadar SGOT dan SGPT pada mencit BALB/c model LES dengan induksi pristan.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain eksperimental dengan rancangan *post test only controlled group design* secara in vivo dan menggunakan mencit Balb/c sebagai subjek penelitian.

4.2 Populasi dan Sampel

4.2.1 Populasi

Populasi penelitian adalah mencit Balb/c betina.

4.2.2 Sampel

Sampel diambil secara random dari populasi mencit Balb/c betina dengan berat rata-rata 25-30 gram dan berusia 6-8 minggu dengan kondisi sehat yang ditandai dengan tingkah laku normal dan gerakan yang aktif.

4.2.3 Estimasi besar sampel

Sampel terdiri dari 5 kelompok dengan 1 kelompok kontrol negatif, 1 kelompok kontrol positif dan 3 kelompok dengan perlakuan (mencit yang diberi ekstrak etanol daun cocor bebek yang terbagi menjadi 3 dosis diantaranya 10,5, 21 dan 42mg/kgBB/hari).

Untuk penentuan kelompok dan besar sampel maka dilakukan replikasi dengan rumus Federer (1955) berikut ini :

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

t : jumlah kelompok perlakuan

r : jumlah replikasi

Penelitian ini terdapat 5 kelompok perlakuan sebagaimana yang telah disebutkan sebelumnya. Oleh karena itu didapatkan jumlah sampel sebagai berikut :

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

$$(4) (r-1) \geq 15$$

$$4r-4 \geq 15$$

$$4r \geq 19$$

$$r \geq 4,75 \text{ (dibulatkan menjadi 5)}$$

Untuk lima kelompok perlakuan, diperlukan pengulangan paling sedikit sebanyak lima kali untuk tiap perlakuan, sehingga sampel mencit total yang diperlukan dalam penelitian ini minimal 25 ekor mencit Balb/c betina.

4.2.4 Teknik Pengambilan Sampel

Sampel terdiri dari 5 kelompok yang diambil secara *simple random sampling*.

4.2.5 Karakteristik Sampel Penelitian

4.2.5.1 Kriteria inklusi

- a. Mencit strain Balb/c betina
- b. Mencit sehat, bergerak aktif, dan tingkah laku normal
- c. Umur 8 minggu
- d. Berat badan rata-rata 25-30 gram

4.2.5.2 Kriteria eksklusi

- a. Mencit yang kondisinya menurun atau mati selama penelitian berlangsung.

4.3 Variabel Penelitian

4.3.1 Variabel Bebas

Pemberian ekstrak etanol daun cocor bebek dengan dosis 10,5, 21 dan 42mg/kgBB/hari secara oral pada mencit Balb/c.

4.3.2 Variabel Terikat

Kadar SGOT dan SGPT pada mencit Balb/c betina

4.4 Lokasi dan Waktu Penelitian

Tempat : Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.

Waktu : 19 minggu

4.5 Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian

4.5.1 Alat

a) Alat pemeliharaan mencit

1. Kandang mencit
2. Tempat makan mencit
3. Penutup kandang mencit dari anyaman kawat
4. Botol minum mencit
5. Sonde
6. Timbangan digital

b) Alat untuk pembuatan ekstrak etanol daun cocor bebek

1. Oven
2. Blander

3. Timbangan

4. Labu evaporasi

5. Evaporator

6. Water bath

7. Botol plastik atau kaca

8. Freezer

c) Alat untuk pembedahan mencit

1. Gunting Bedah

2. Pinset

3. Jarum pentul

4. Papan Fiksasi menggunakan lilin

4.5.2 Bahan

1. Hewan coba 60 ekor mencit Balb/c betina dengan berat 25-30 gram dan berusia 6-8 minggu.

2. Pristan

3. Ekstrak daun cocor bebek

4. Pakan mencit standar (PAR-S dan tepung)

5. Aquades

6. Sekam

7. Clorofoam

8. Formalin 10%

9. Alkohol

10. Vacutainer

11. S spuit 1 cc

4.6 Definisi Istilah/Operasional

Tabel 4.1 Tabel Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Skala Ukur	Skala Data
Ekstrak etanol daun cocor bebek	Daun cocor bebek yang di ekstrak secara maserasi menggunakan larutan etanol 96% selama 48 jam sebanyak 20 kali dan diberikan dengan dosis 10,5, 21 dan 42 mg/kgBB/hari.	µg/ml per ekor	Kategorik (Nominal)
SGOT dan SGPT	SGOT (<i>Serum glutamate oxaloacetate transaminases</i>) adalah enzim mitokondria yang dilepaskan dari jantung, hati, otot rangka dan ginjal. SGPT (<i>Serum Glutamate pyruvate transaminase</i>) adalah enzim sitosolik yang ditemukan di hati (Mishra, 2012). Dapat dinilai dengan cara mengambil darah dari jantung mencit ±1cc kemudian dihitung	U/L	Numerik

menggunakan metode

optimized UV-test

berdasar pada IFCC

(*International Federation*

of Clinical Chemistry and

Laboratory Medicine).

Mencit

Mencit yang diinduksi

Balb/c

dengan pristan 0.5ml

model lupus

secara intraperitoneal

sebanyak 1 kali

kemudian selama 16

minggu diamati untuk

melihat apakah sudah

menjadi mencit model

lupus (Pawar *et al.*,

2014).

Pristan

Pristan (2,6,10,14- ml

tetramethylpentadecane)

merupakan hidrokarbon

isoprenoid

yang menekan fungsi ke

kebalan tubuh sehingga

menimbulkan kondisi

LES (*National Center for*

Biotechnology

Information).

4.7 Prosedur Penelitian/ Pengumpulan Data

4.7.1 Persiapan Hewan Coba

Hewan coba yang digunakan dalam penelitian ini adalah mencit strain Balb/c yang dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Dalam hal ini mencit Balb/c memiliki kemiripan secara imunologis dan klinis dengan manusia. Sehingga pemilihan mencit Balb/c dapat mendukung penelitian ini. Sebelum dilakukan perlakuan, dilakukan proses adaptasi mencit di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya dengan cara mencit diaklimatisasi dengan lingkungan dan pakan standar selama 7 hari. Lingkungan mencit dibuat bersih dengan cara membersihkan sekam setiap 2 kali dalam 1 minggu. Mencit ditempatkan di kandang dengan ukuran 30x20x25cm dan setiap kandang hanya untuk 10 mencit. Pemberian makan dan minum mencit disesuaikan dengan standar pemeliharaan hewan coba yang ada di Laboratorium Farmakologi FKUB.

4.7.2 Ekstraksi Daun Cocor Bebek

Daun kering atau bubuk daun tanaman cocor bebek sejumlah 800 gram dimaserasi menggunakan pelarut etanol 96% selama 48 jam sebanyak 20 kali. Kemudian dilakukan filtrasi menggunakan kertas Whatman, setelah itu ekstrak difiltrasi menggunakan rotatory evaporator pada suhu 45°C (Adeniyi *et al.*, 2010; Chibli *et al.*, 2014).

4.7.3 Penginduksian Lupus dengan Menggunakan Pristan

Penginduksian lupus pada mencit Balb/c dilakukan dengan injeksi pristan 0,5ml intraperitoneal selama 16 minggu kemudian dilakukan pengamatan untuk melihat induksi pristan berhasil membuat mencit menjadi model lupus.

Penentuan waktu ini berdasarkan kinetik pengembangan autoantibodi paska

terpapar pristan (Pawar *et al.*, 2014). Injeksi pristan dilakukan secara bertahap dengan dosis yang sama.

4.7.4 Pemberian Ekstrak Etanol Daun Cocor Bebek Pada Mencit Strain

Balb/C yang Diinduksi Pristan

Ekstrak yang sudah diencerkan diberikan pada mencit 10 hari berturut-turut sesuai kelompok perlakuan dengan dosis 10,5, 21 dan 42mg/kgBB/hari secara oral dengan sonde. Hari ke-11 dilakukan pembedahan mencit.

4.7.5 Pengukuran kadar SGOT dan SGPT

Pengukuran kadar SGOT dan SGPT dilakukan dengan metode optimized UV-test berdasar pada IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) dan menggunakan serum sebagai spesimen.

4.8 Analisis Data

Data pengukuran kadar SGOT dan SGPT dilakukan uji statistik dengan menggunakan software *Statistical Product and Service Solution*, IBM SPSS Statistics 20, dengan langkah sebagai berikut :

a. Uji normalitas

Bertujuan untuk mengetahui kenormalan distribusi data. Data-data yang diperoleh dalam penelitian ini dianalisis menggunakan uji normalitas dengan metode *Shapiro-Wilk*, karena jumlah sampel dalam penelitian ini ≤ 50 , data dikatakan normal karena nilai $p > 0,05$.

b. Uji Homogenitas

Bertujuan untuk mengetahui homogenitas sebaran data yang diperoleh. Uji homogenitas menggunakan uji *Levene-test*. Hasil sebaran data tidak

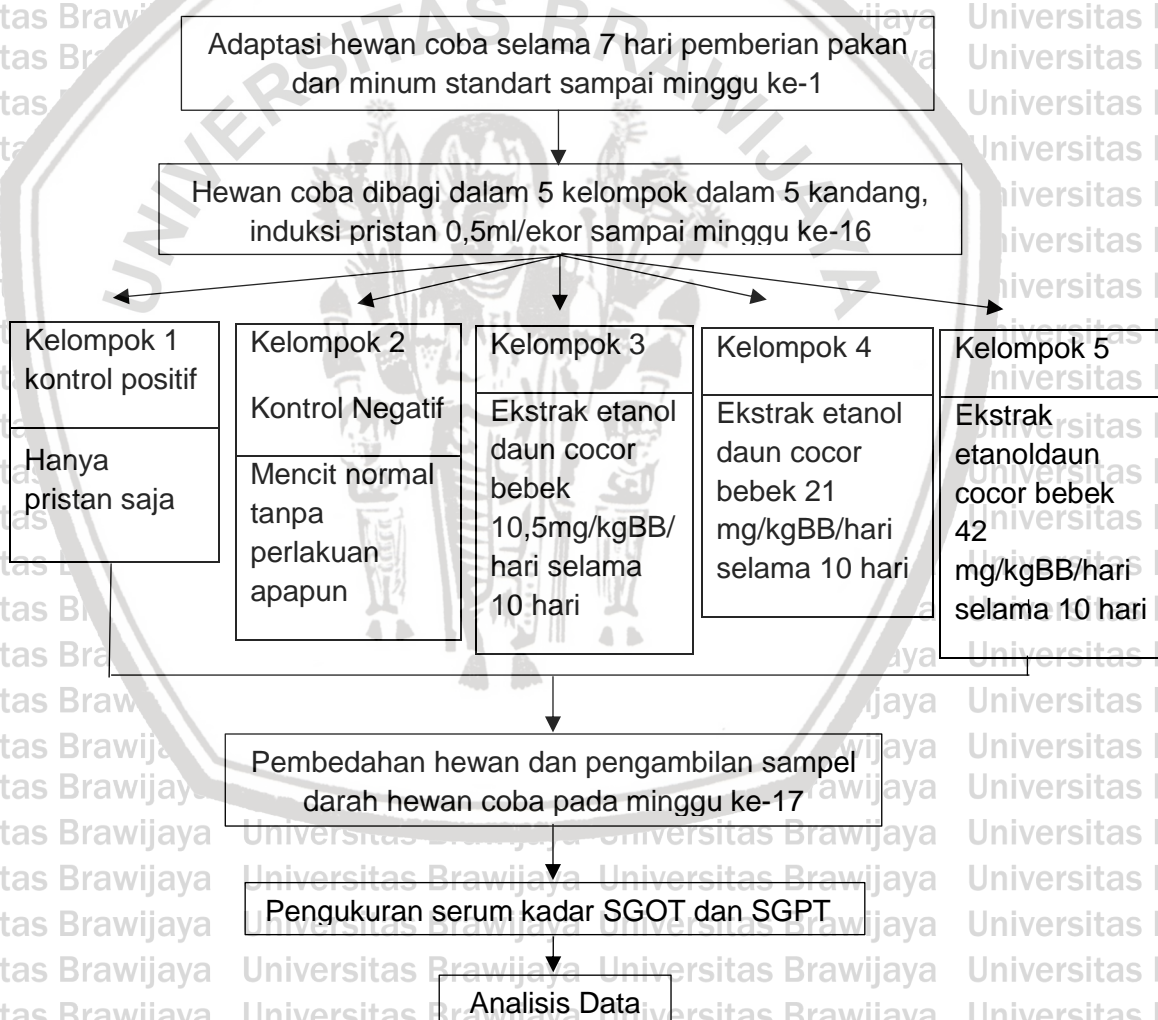
homogen dengan nilai $p < 0,05$ oleh karena itu dilakukan transformasi.

Diketahui uji transformasi tidak berhasil, maka dilakukan uji non-parametrik menggunakan *Kruskal-Wallis* dan *Post Hoc Mann-Whitney*.

c. Uji Korelasi

Uji ini berfungsi untuk mengetahui seberapa besar dan kuat hubungan antara pemberian ekstrak etanol daun cocor bebek dengan kadar SGOT dan SGPT pada mencit.

4.9 Alur Penelitian



Gambar 4.1 Alur penelitian

4.10 Jadwal Penelitian

Tabel 4.2 Jadwal Pelaksanaan Penelitian

No	Kegiatan	Juni 2017				Juli 2017				Agustus 2017				September 2017			
		1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
1	Persiapan																
2	Induksi Pristan																
3	Pemberian ekstrak																
4	Pemeriksaan SGOT SGPT																

No	Kegiatan	Oktober 2017				November 2017			
		1	2	3	4	1	2	3	4
1	Persiapan								
2	Induksi Pristan								
3	Pemberian ekstrak								
4	Pemeriksaan SGOT SGPT								

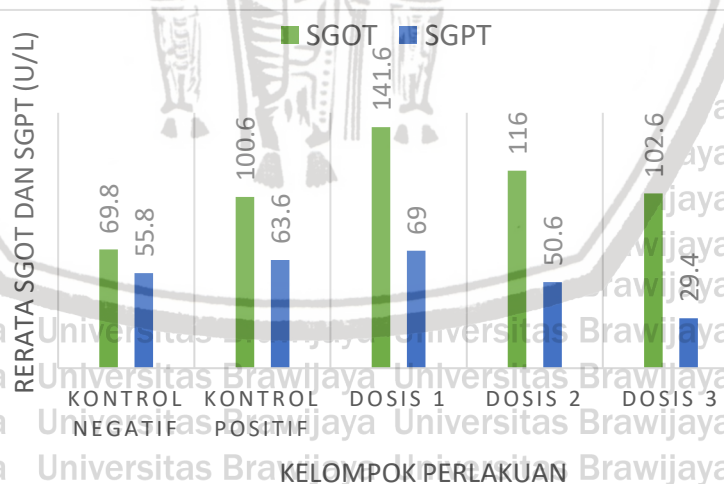
Keterangan : pelaksanaan dipaparkan perminggu

BAB V

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

Penelitian ini dilakukan selama 19 minggu dengan menggunakan 25 ekor mencit Balb/c betina yang kemudian dibagi menjadi 5 kelompok perlakuan. Masing-masing kelompok dilakukan adaptasi terlebih dahulu dengan lingkungan selama 7 hari. Pada hari ke-21 dilakukan induksi pristan 0,5ml pada mencit secara bertahap dengan dosis yang sama, selama 90 hari. Pada hari ke-91 sampai dengan hari ke-100 hanya kelompok perlakuan yang diberi ekstrak etanol daun cocor bebek masing-masing pada kelompok 1,2, dan 3 dengan dosis berturut-turut 10,5, 21, dan 42mg/kgBB/hari. Dilakukan euthanasia dan diambil sampel darah mencit pada jantung, kemudian diukur kadar SGOT dan SGPT menggunakan teknik optimized UV-test berdasar pada IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) dan didapatkan hasil pada gambar dan tabel berikut:



Gambar 5.1 Grafik hasil rerata kadar SGOT dan SGPT mencit LES induksi pristan.

Tabel 5.1 Hasil Rerata SGOT Mencit LES induksi pristan

Perlakuan	Kadar Serum SGOT (U/L)					Rerata ± SD
	1	2	3	4	5	
K +	108	101	89	94	111	100,6 ±9,23
K -	41	34	69	117	88	69,8 ±64,24
P 1	189	163	158	86	112	141,6 ±41,65
P 2	115	140	112	95	118	116 ±16,10
P 3	124	76	85	71	157	102,6 ±36,85

Tabel 5.2 Hasil Rerata SGPT Mencit LES induksi pristan

Perlakuan	Kadar Serum SGPT (U/L)					Rerata ± SD
	1	2	3	4	5	
K +	80	53	50	49	86	63,6 ±17,89
K -	13	40	39	88	99	55,8 ±36,28
P 1	106	91	75	41	32	69 ±31,78
P 2	72	40	38	36	67	50,6 ±17,40
P 3	37	25	32	22	31	29,4 ±5,94

Keterangan tabel :

- K + : sebagai kontrol positif diberi induksi pristan 0,5ml tanpa ekstrak etanol daun cocor bebek.
- K - : sebagai kontrol negatif tanpa induksi pristan 0,5ml dan tanpa ekstrak etanol daun cocor bebek.
- P 1 : sebagai kelompok perlakuan induksi pristan 0,5ml dengan ekstrak etanol daun cocor bebek 10,5mg/ekor/hari.
- P 2 : sebagai kelompok perlakuan induksi pristan 0,5ml dengan ekstrak etanol daun cocor bebek 21 mg/ekor/hari.
- P 3 : sebagai kelompok perlakuan induksi pristan 0,5ml dengan ekstrak etanol daun cocor bebek 42mg/ekor/hari.

Berdasarkan Gambar 5.1, Tabel 5.1 dan Tabel 5.2 kontrol positif yang hanya diinduksi pristan 0,5ml didapatkan rerata kadar serum SGOT 100,6 U/L dan SGPT 63,6 U/L. Sedangkan pada kelompok perlakuan yang diinduksi pristan dan diberi ekstrak etanol daun cocor bebek (*Bryophyllum pinnatum*) masing-masing pada kelompok perlakuan 1 dengan dosis cocor bebek 10,5mg/kgBB/hari didapatkan rerata kadar SGOT 141,6 U/L dan SGPT 69 U/L, pada kelompok perlakuan 2 dengan dosis cocor bebek 21mg/kgBB/hari didapatkan rerata kadar SGOT 116 U/L dan SGPT 50,6 U/L, pada kelompok perlakuan 3 dengan dosis cocor bebek 42mg/kgBB/hari didapatkan rerata kadar SGOT 102,6 U/L dan SGPT 29,4 U/L. Sedangkan pada kelompok

kontrol negatif yang tanpa diberi intervensi memiliki rerata kadar SGOT 69,8 U/L dan SGPT 55,8 U/L.

Terdapat perbedaan rerata kadar SGOT dan SGPT mencit pada kontrol positif dengan kelompok perlakuan ekstrak etanol daun cocor bebek (*Bryophyllum pinnatum*) berbagai dosis mengacu pada tabel 5.1 dan 5.2.

Berdasarkan penilaian secara deskriptif dapat dikatakan pemberian perlakuan ekstrak etanol daun cocor bebek (*Bryophyllum pinnatum*) dengan dosis 10,5, 21 dan dosis 42mg/kgBB/hari menunjukkan efek terhadap kadar SGOT dan SGPT jika dibandingkan dengan kontrol positif.

5.2 Analisis Data

5.2.1 Uji Normalitas dan homogenitas

Semua data yang diperoleh telah dilakukan uji normalitas dan homogenitas.

Hasil uji normalitas (*Shapiro-Wilk*) $p > 0,05$ pada seluruh data, sehingga dapat disimpulkan bahwa data variabel tersebut menyebar mengikuti sebaran normal atau berdistribusi normal. Hasil uji homogenitas (*Levene test*) $p < 0,05$ pada seluruh data, maka dapat disimpulkan bahwa ragam data kadar SGOT dan SGPT pada mencit putih tidak homogen. Oleh karena sebaran data tidak homogen syarat untuk dilakukan Uji One Way Anova tidak terpenuhi, sehingga dilakukan Uji Transformasi.

Tabel 5.3 Hasil Uji Normalitas dan Homogenitas

Uji Syarat Anova	P-value
Uji Normalitas SGOT (<i>Shapiro-Wilk</i>)	0.619
Uji Normalitas SGPT (<i>Shapiro-Wilk</i>)	0.395
Uji Homogenitas SGOT (<i>Levene</i>)	0.017
Uji Homogenitas SGPT (<i>Levene</i>)	0.002

5.2.2 Uji Transformasi

Untuk memenuhi uji syarat Anova dilakukan uji Transformasi. Sebaran data dikatakan normal dan homogen jika nilai $p > 0,05$.

Tabel 5.4 Hasil Uji Transformasi

Uji Syarat Anova	P-value
Uji Normalitas SGOT (<i>Shapiro-Wilk</i>)	0.616
Uji Normalitas SGPT (<i>Shapiro-Wilk</i>)	0.359
Uji Homogenitas SGOT (<i>Levene</i>)	0.003
Uji Homogenitas SGPT (<i>Levene</i>)	0.068

Tabel 5.4 menunjukkan bahwa setelah dilakukan Uji Transformasi sebaran data normal dan homogen hanya pada kelompok SGPT, oleh karena itu dilakukan Uji Non-Parametrik.

5.2.3 Uji Non-Parametrik

5.2.3.1 Uji Kruskal-Wallis

Setelah dilakukan uji transformasi didapatkan sebaran data normal dan homogen hanya pada kelompok SGPT sehingga dilakukan Uji Kruskal Wallis untuk membandingkan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan.

Pada uji Kruskal-Wallis, dapat disimpulkan terdapat perbedaan signifikan antara 2 kelompok apabila nilai $p < 0,05$.

Tabel 5.5 Hasil Uji Kruskal-Wallis

Keterangan	P-value
Serum SGOT	0.066
Serum SGPT	0.042

Tabel 5.5 menunjukkan serum SGOT didapatkan nilai $p > 0,05$ berarti tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar SGOT kelompok perlakuan yang diberi dosis tertentu ekstrak etanol daun cocor bebek dengan kadar SGOT kelompok kontrol. Sedangkan serum SGPT didapatkan nilai $p < 0,05$ berarti terdapat perbedaan bermakna antara kadar SGPT kelompok perlakuan yang

diberi dosis tertentu ekstrak etanol daun cocor bebek dengan kadar SGPT kelompok kontrol.

5.2.3.2 Uji Mann-Whitney

Uji Mann-Whitney dilakukan untuk mengetahui pada kelompok mana yang memiliki perbedaan signifikan. Uji Mann-Whitney dikatakan signifikan apabila nilai $p < 0,05$.

Tabel 5.6 Hasil Uji Mann-Whitney

Kelompok	<i>P</i> -value	<i>P</i> -value
	SGOT	SGPT
Kontrol negatif dan kontrol positif	0,151	0,690
Kontrol negatif dan dosis 10,5mg/kgBB/hari	0,056	0,548
Kontrol negatif dan dosis 21mg/kgBB/hari	0,056	0,690
Kontrol negatif dan dosis 42mg/kgBB/hari	0,222	0,151
Kontrol positif dan dosis 10,5mg/kgBB/hari	0,151	1,000
Kontrol positif dan dosis 21mg/kgBB/hari	0,056	0,222
Kontrol positif dan dosis 42mg/kgBB/hari	0,690	0,008
Dosis 10,5mg/ekor/hari dan dosis 21mg/kgBB/hari	0,421	0,310
Dosis 10,5mg/ekor/hari dan dosis 42mg/kgBB/hari	0,095	0,016
Dosis 21mg/ekor/hari dan dosis 42mg/kgBB/hari	0,548	0,016

Tabel 5.6 menunjukkan ada perbedaan signifikan kadar SGPT yang terdapat pada kontrol positif dan kelompok dosis cocor bebek 42mg/kgBB/hari. Antara kelompok dosis cocor bebek 10,5mg/kgBB/hari dan kelompok dosis cocor bebek 42mg/kgBB/hari. Antara kelompok dosis cocor bebek 21 mg/kgBB/hari dan kelompok dosis cocor bebek 42mg/kgBB/hari. Dilakukan uji Spearman untuk mengetahui seberapa besar dan kuat hubungan antara pemberian ekstrak etanol daun cocor bebek dengan kadar SGOT dan SGPT pada mencit.

5.2.3.3 Uji Spearman

Tabel 5.7 Tabel Hasil Uji Spearman

Keterangan	<i>P-value</i>	Koefisien Korelasi
SGOT	0,001	-0,043
SGPT	0,001	-0,691

Tabel 5.7 Menunjukkan terdapat hubungan sangat lemah antara pemberian ekstrak etanol daun cocor bebek dengan kadar SGOT, semakin tinggi pemberian dosis ekstrak etanol daun cocor bebek semakin rendah kadar SGOT. Selain itu terdapat hubungan kuat antara pemberian ekstrak etanol daun cocor bebek dengan kadar SGPT, semakin tinggi pemberian dosis ekstrak etanol daun cocor bebek semakin rendah kadar SGPT.



BAB VI

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan *True Experimental* dengan desain penelitian *Post-test Only Controlled Group Design* yang membuktikan efek ekstrak etanol daun cocor bebek (*Bryophyllum pinnatum*) terhadap fungsi hepar dengan mengukur kadar SGOT dan SGPT pada mencit yang diinduksi LES.

Hewan coba pada penelitian ini ialah mencit Balb/c betina didasarkan pada hormon estrogen pada mencit betina berpengaruh terhadap terjadinya penyakit autoimun dengan cara meningkatkan jumlah molekul anti-apoptosis yang berikatan dengan reseptornya pada sel imun dan mengakibatkan peningkatan gen autoimun (Moulton *et al.*, 2017). Pada manusia, rasio jenis kelamin terjadinya LES 9:1 dengan dominasi wanita usia reproduksi. Hal ini terkait dengan didapatkannya IFN- α dan TLR (*Toll-like receptor*) yang lebih dominan pada wanita. Diketahui duplikasi dari TLR7 akan mempercepat terjadinya penyakit autoimun dengan cara meningkatkan produksi IFN- α , aktivasi makrofag dan produksi autoantibodi (Weckerle dan Niewold, 2010).

Pristan diberikan selama 2 bulan yang akan mengakibatkan mencit Balb/C sehat menghasilkan antibodi (anti-RNP, anti-DNA dan anti-histone) (McGaha dan Madaio, 2014), sehingga memicu terjadinya LES dengan mekanisme induksi kematian terprogram pada sel limfoid dan sel peritoneal, sehingga terjadi apoptosis sel dan menghasilkan autoantigen yang akan merusak toleransi imun. Hal ini menyebabkan gangguan imun berupa produksi berlebihan dari interferon-alpha dan beta (IFN- α dan β) mengarah pada autoimun (Freitas *et al.*, 2017).

Ekstrak etanol daun cocor bebek dapat memperbaiki kondisi lupus karena zat yang terkandung didalamnya memiliki afinitas yang kuat terhadap *B cell activating factor receptors (BAFF-R)*, *trans-membrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor (TACI)* dan *B-cell maturation antigen (BCMA)*. Selain itu, ekstrak etanol daun cocor bebek juga berfungsi mendepleksi sel B sehingga menurunkan kadar Th1, Th2 dan Th17 (Kalsum *et al.*, 2017). Penentuan dosis ekstrak etanol daun cocor bebek yang digunakan pada penelitian ini diharapkan tidak menimbulkan efek toksik pada mencit. Hal ini sesuai dengan penelitian Al-Snafi (2013) dosis ekstrak etanol daun cocor bebek kurang dari 3g/kgBB tidak akan menyebabkan efek toksik pada mencit.

Didapatkan peningkatan signifikan rerata kadar SGOT dan SGPT pada kelompok kontrol positif SGOT 100,6 U/L dan SGPT 63,6 U/L jika dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif SGOT 69,8 U/L dan SGPT 55,8 U/L. Menurut penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa rata-rata kadar SGOT pada mencit normal 2,1-23,8 U/L, sedangkan SGPT 23,2-48,4 U/L (Arfeliana, 2010). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian pristan 0,5ml dapat meningkatkan kadar SGOT dan SGPT dalam darah mencit. Hasil ini sesuai dengan penelitian Shumyak (2016) mencit yang diinduksi pristan akan mengalami defisiensi pada reseptor tyro3, axl dan mertk (reseptor TAM) yang berperan utama dalam pembersihan sel apoptosis dan meregulasi sinyal TLR. Defisiensi pada ketiga reseptor atau reseptor mertk saja akan menyebabkan gangguan di hepar yang mirip dengan hepatitis autoimun, mengembangkan penyakit autoimun termasuk LES sehingga akan menimbulkan manifestasi lupus diantaranya nefritis, artritis, peningkatan transaminase (SGOT, SGPT) dan produksi anti-dsDNA.

Berdasarkan hasil pengamatan dan analisa statistik pada kelompok perlakuan yang diberikan ekstrak etanol daun cocor bebek dengan melakukan uji Kruskal-Wallis dan uji komparasi Mann-Whitney dikatakan terdapat hubungan pemberian ekstrak etanol daun cocor bebek terhadap penurunan kadar SGPT dalam darah mencit Balb/c putih betina, akan tetapi tidak signifikan pada penurunan kadar SGOT. Hal ini karena SGPT adalah enzim yang lebih spesifik untuk pemeriksaan hati daripada SGOT yang dapat dipengaruhi penyakit lain seperti infark miokard, pankreatitis, anemia hemolitik, ginjal dan muskuloskeletal (Reza dan Rachmawati, 2017). Penurunan kadar SGPT ini disebabkan adanya senyawa alkaloid dalam ekstrak daun cocor bebek yang bekerja dengan cara memperbaiki kerusakan sel hepar akibat radikal bebas agen hepatotoksik, misalnya karbon tetraklorida (CCl₄). Karbon tetraklorida akan menghasilkan radikal bebas triklorometil dengan mengkatalis enzim sitokrom P450 yang dapat menimbulkan peroksidasi lemak dan akan berakibat pada kerusakan hati (Wu S. *et al.*, 2013).

Apabila dilihat dari kekuatan hubungannya dengan uji korelasi didapatkan ada hubungan yang kuat antara pemberian ekstrak etanol daun cocor bebek selama 10 hari dengan kadar SGPT, semakin tinggi pemberian dosis ekstrak etanol daun cocor bebek semakin rendah kadar SGPT. Didapatkan pula hubungan yang lemah antara pemberian ekstrak etanol daun cocor bebek selama 10 hari dengan kadar SGOT, semakin tinggi pemberian ekstrak etanol daun cocor bebek semakin rendah kadar SGOT. Sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa pemberian ekstrak daun cocor bebek memiliki efek hepatoprotektif sehingga dapat meminimalisir kerusakan hepar pada mencit LES (Indriyanti *et al.*, 2017).

Berdasarkan hasil yang diperoleh dari penelitian disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun cocor bebek (*Bryophyllum pinnatum*) dapat memperbaiki fungsi hepar yang ditandai dengan penurunan kadar SGPT tetapi tidak ditandai dengan penurunan kadar SGOT pada mencit BALB/c model LES dengan induksi pristan.



BAB VII

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan, dapat disimpulkan :

1. Pemberian ekstrak etanol daun cocor bebek (*Bryophyllum pinnatum*) dapat memperbaiki fungsi hepar yang ditandai dengan penurunan kadar

SGPT pada mencit Balb/C model LES induksi pristan.

2. Tidak didapatkan efek pemberian ekstrak etanol daun cocor bebek (*Bryophyllum pinnatum*) terhadap penurunan kadar SGOT pada mencit Balb/C model LES induksi pristan.

7.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis efektif ekstrak etanol daun cocor bebek terhadap fungsi hepar dengan mengukur kadar SGOT dan SGPT.
2. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai dosis toksik ekstrak etanol daun cocor bebek terhadap fungsi hepar dengan mengukur kadar SGOT dan SGPT.
3. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai efek samping ekstrak etanol daun cocor bebek terhadap fungsi hepar dengan mengukur kadar SGOT dan SGPT.

DAFTAR PUSTAKA

- Adeniya, S., Orjiekwe, C., Ehiagbonare, J., & Arimah, B. Phytochemical screening and insecticidal activity of leaf extracts of *Bryophyllum pinnatum* and *Eucalyptus globules* against rice weevil (*Sitophilus oryzae*). *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, 2010, 4(1): 241-246.
- Adiga, A., & Nugent, K. Lupus Hepatitis and Autoimmune Hepatitis (Lupoid Hepatitis). *The American Journal of the Medical Sciences*, 2017, 353(4): 329–335.
- Al-Snafi A.E. The Chemical Constituents and Pharmacological Effects of *Bryophyllum Calycinum*. A review. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 2013, 4(12): 171-174.
- Aprioku J.S., Igbe I. Effects of Aqueous *Bryophyllum pinnatum* Leaf Extract on Hematological, Renal and Sperm Indices in Wistar Rats. *Indian J Pharm Sci*, 2017, 79(4):521-526.
- Arfeliana.C. 2010. Pengaruh Pemberian Teh Hitam Terhadap Kadar SGOT Dan SGPT Mencit BALB /C. Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Program Pendidikan Sarjana.
- Beisel C., Weiler-Normann C., Teufel A., Lohse A. Association of autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematoses: A case series and review of the literature. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(35): 12662-12667.
- Chibli L. A., Rodrigues K. C., Gasparetto C. M., Pinto N.C., Fabri R. L., Scio E., et al. Anti-inflammatory effects of *Bryophyllum pinnatum* (Lam.) Oken ethanol extract in acute and chronic cutaneous inflammation. *Journal of Ethnopharmacology*, 2014, 154(2): 330-338.
- Depkes RI. 2000. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*. Jilid 1. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Freitas, E. C., de Oliveira, M. S., & Monticelo, O. A. Pristane-induced lupus: considerations on this experimental model. *Clinical Rheumatology*, 2017, 36(11): 2403–2414.
- Greco, C. M., Nakajima, C., & Manzi, S. Updated Review of Complementary and Alternative Medicine Treatments for Systemic Lupus Erythematosus. *Current Rheumatology Reports*, 2013, 15(11): 1-9.
- Harvey, P. R., & Gordon, C. B-Cell Targeted Therapies in Systemic Lupus Erythematosus. *BioDrugs*, 2013, 27(2): 85–95.
- Indriyanti N., Soeroso J., Khotib J. The benefits Of Active Compounds In *Kalanchoe Pinnata* (LMK) Pers Ethyl Acetate Fraction On Lupus Arthritis Mice. *Asian Journal Of Pharmaceutical and Clinical Research*, 2017, 10(11); 199-203.
- Infodatin RI. 2017. *Situasi Lupus di Indonesia*, Pusdatin, 2017. Hal 2-3.

Jesus N. Z., Falcao H. D., Gomes I. F., Leite T. J., Lima G. R., Barbosa-Filho J. M. Tannins, Peptic Ulcers and Related Mechanisms. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(3): 3203-3228.

Jiao, B. (2013). Intensive research on the prospective use of complementary and alternative medicine to treat systemic lupus erythematosus. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 2013, 7(4): 167-171.

Jordan N., D'Cruz D. Current and emerging treatment options in the management of lupus. *Immunotargets Ther*, 2016, 5: 9-20.

Kalim H., Wahono C., Rusmini H., Hakim R., Handono K., Endharti A., et al. Effects of 1,25(OH)2D3 in immune response regulation of systemic lupus erythematosus (SLE) patient with hypovitamin D. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(1): 22-31

Kalsum, U., Nurdiana, N., Pratama, M., Kalim, H., & Handono, K. 91 Potential novel natural b cell depleting and immunosuppression agent in lupus treatment using bryophyllum pinnatum.in silico and in pristane induced lupus mice. Poster Session, 2017.

Kamal, A., & Khamashta, M. The efficacy of novel B cell biologics as the future of SLE treatment: A review. *Autoimmunity Reviews*, 2014, 13(11): 1094–1101.

Kuhn A., Bonsmann G., Anders HJ., Herzer P., Tenbrock K., Schneider M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Dtsch Arztebl Int*, 2015, 112(25): 423-432.

Kumar V., Abbas A. K., Aster J. C. *Robbins Basic Pathology*, 10th Ed., Elsevier, Canada, 2017. p. 150-153.

Levy, D. M., & Kamphuis, S.. Systemic Lupus Erythematosus in Children and Adolescents. *Pediatric Clinics of North America*, 2012, kuhn59(2), 345–364.

Liu Z. dan Davidson A. Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. *Nat Med*, 2012, 18(6): 871-882.

Magna M. dan Pitetsky DS. The Role of Cell Death in the Pathogenesis of SLE: Is Pyroptosis the Missing Link?. *Scandinavian journal of immunology*, 2015, 82(3): 218-224.

Maidhof W., Hilar O. Lupus: An Overview of the Disease And Management Options. *P T*, 2012, 37(4): 240-246, 249.

McGaha, T. L., & Madaio, M. P. Lupus nephritis: animal modeling of a complex disease syndrome pathology. *Drug Discovery Today: Disease Models*, 2014, 11:13–18.

Mishra S. Serum and hepatocyte enzyme. *Journal of Scientific & Innovate Research*, 2012, 1(3): 2-3.

Moulton, V. R., Suarez-Fueyo, A., Meidan, E., Li, H., Mizui, M., & Tsokos, G. C. Pathogenesis of Human Systemic Lupus Erythematosus: A Cellular Perspective. *Trends in Molecular Medicine*, 2017, 23(7): 615–635.

National Center for Biotechnology Information. 2018. PubChem Compound Database. USA.

Ningrum R., Purwanti E., Sukarsono. Identifikasi Senyawa Alkaloid Dari Batang Karamunting (*Rhodomyrtus Tomentosa*) Sebagai Bahan Ajar Biologi Untuk Sma Kelas X. *Jurnal Pendidikan Biologi Indonesia*, 2016, 2(3): 231-236.

Panche AN., Diwan AD., Chandra SR. Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci*, 2016, 5: 47.

Paul B S, Singh G, Bansal R, Paul G. Diffusion weighted MR imaging of 5-fluorouracil and oxaliplatin-induced leukoencephalopathy. *J Postgrad Med*, 2013, 59:135-7.

Pawar R. D., Goilav B., Xia Y., Zhuang H., Herlitz L., Reeves W. H., et al. Serum Autoantibodies in Pristine Induced Lupus are Regulated by Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin. *Clin Immunol*, 2014, 154(1): 49-65.

Pons-Estel GJ., Ugarte-Gil MF., Alarcon GS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Rev Clin Immunol*, 2017, 13(8): 799-814.

Reza A., Rachmawati B. Perbedaan Kadar SGOT dan SGPT Antara Subyek dengan dan Tanpa Diabetes Mellitus. *Jurnal Kedokteran Diponegoro*, 2017, 6(2): 158-166.

Shumyak, S., Yang, L.-J., Han, S., Zhuang, H., & Reeves, W. H. "Lupoid hepatitis" in SLE patients and mice with experimental lupus. *Clinical Immunology*, 2016, 172: 65-71.

Srivastava S., Somasagara RR., Hegde M., Nishana M., Tadi SK., Srivastava M., et al. Quercetin, a Natural Flavonoid Interacts with DNA, Arrests Cell Cycle and Causes Tumor Regression by Activating Mitochondrial Pathway of Apoptosis. *Sci Rep*, 2016, 6: 24049.

Sweet R., Mahdavian S., Singh A., Ghazvini P., McKinnon T., Jones D. An update on the management of systemic lupus erythematosus. *Journal of Hematological Malignancies*, 2013, 3(2): 18.

Wahyuni S. Pengaruh Daun Sambiloto (*Andrographis Paniculata*, NEES) Terhadap kadar SGPT dan SGOT tikus putih. *Jurnal Gamma*, 2005, 1(1): 45-53

Weckerle, C. E., & Niewold, T. B. The Unexplained Female Predominance of Systemic Lupus Erythematosus: Clues from Genetic and Cytokine Studies. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2010, 40(1): 42-49.

Wu, S., Yue, Y., Tian, H., Li, Z., Li, X., He, W., & Ding, H. Carthamus red from *Carthamus tinctorius* L. exerts antioxidant and hepatoprotective effect against CCl₄-induced liver damage in rats via the Nrf2 pathway. *Journal of Ethnopharmacology*, 2013, 148(2): 570-578.

Yung S. dan Chan T. M. *Molecular and immunological basis of tubulo-interstitial injury in lupus nephritis: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol*, 2016, 52: 149-163.

Zhang S., Wei P., Wang M., Wu B. Therapeutic effect of a Chinese herbal compound on spontaneous lupus MRL/lpr mice. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2013, 7(21): 1367–1373.



Lampiran 1. Surat Kelayakan Etik



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Veteran Malang - 65145, Jawa Timur - Indonesia
Telp. (62) (0341) 551611 Ext. 213.214; 569117; 567192 - Fax. (62) (0341) 564755
http://www.fk.ub.ac.id e-mail : sekr.fk@ub.ac.id

NOTA DINAS

Nomor: 2018/AUN10.F08.10/PN/2018

Yth : Dr. dr. Nurdiana, M.Kes
Dari : Ketua Komisi Etik Penelitian Kesehatan FKUB
Derajat : Segera
Sifat : Terbatas
Hal : Perubahan Tempat Penelitian

Menanggapi surat Dr. dr. Nurdiana, M.Kes tanggal 20 April 2018 tentang Perubahan Tempat Penelitian pada penelitian,

Judul : Uji Efikasi Ekstrak Daun Cocor Bebek (*Bryophyllum pinnatum*) pada Mencit Balb/C Model Lupus
Peneliti : Dr. dr. Nurdiana, M.Kes,
Anggota : Anis Fitria, S.Ked
Zuhrotus Sholichah, S.Ked
Mokhammad Fahmi Rizki Syaban
Siti Asyifa Mustafa
Ida Ayu Pradnya P.A
No. Kelaikan Etik : 279 / EC / KEPK / 08 / 2017

Pada prinsipnya kami menyetujui perubahan tersebut. Dengan demikian pada *ethical clearance* yang sudah kami terbitkan bisa dilampirkan tambahan nama anggota peneliti sebagaimana yang Saudara ajukan a.n. :

1. Febrinda Esti Syafitri
2. Auliya Khoirunnisa
3. Novi Kurnia Hapsari
4. Hanifah Ikhsani

Atas perhatian dan kerjasamanya kami sampaikan terima kasih.



Prof. Dr. dr. Moch. Istiadid ES, SpS, SpBS(K) SH, M.Hum, Dr.H
NIK. 160740003

Lampiran 2. Analisis Data

5.2.1 Uji normalitas dan homogenitas

Tabel 5.3 Hasil Uji normalitas dan homogenitas

Kelompok Perlakuan		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
SGOT	kontrol negatif	,201	5	,200*	,946	5	,711
	kontrol positif	,189	5	,200*	,950	5	,735
	dosis 1	,253	5	,200*	,940	5	,665
	dosis 2	,251	5	,200*	,947	5	,718
	dosis 3	,284	5	,200*	,870	5	,266
SGPT	kontrol negatif	,268	5	,200*	,904	5	,430
	kontrol positif	,323	5	,096	,791	5	,068
	dosis 1	,211	5	,200*	,928	5	,584
	dosis 2	,329	5	,082	,790	5	,067
	dosis 3	,206	5	,200*	,963	5	,827

a. Lilliefors Significance Correction

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

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
SGPT	6,464	4	20	,002
SGOT	3,884	4	20	,017

5.2.2 Uji Transformasi

Tabel 5.4 Hasil Uji Transformasi

Kelompok Perlakuan		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
log_SGOT	kontrol negatif	,197	5	,200*	,945	5	,704
	kontrol positif	,189	5	,200*	,948	5	,725
	dosis 1	,278	5	,200*	,916	5	,506
	dosis 2	,229	5	,200*	,955	5	,769
	dosis 3	,259	5	,200*	,894	5	,378
log_SGPT	kontrol negatif	,234	5	,200*	,903	5	,424
	kontrol positif	,311	5	,129	,796	5	,076
	dosis 1	,238	5	,200*	,905	5	,440
	dosis 2	,315	5	,118	,801	5	,082
	dosis 3	,232	5	,200*	,955	5	,775

a. Lilliefors Significance Correction

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

Test of Homogeneity of Variances

	Levene Statistic	df1	df2	Sig.
log_SGOT	5,758	4	20	,003
log_SGPT	2,589	4	20	,068

5.2.3 Uji Non-Parametrik

5.2.3.1 Uji Kruskal-Wallis

Tabel 5.5 Hasil Uji Kruskal-Wallis

Test Statistics ^{a,b}		
	SGPT	SGOT
Chi-Square	9,925	8,828
df	4	4
Asymp. Sig.	,042	,066

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: Kelompok Perlakuan

5.2.3.2 Uji Post-hoc Mann-Whitney

Tabel 5.6 Hasil Uji Mann-Whitney

Kontrol positif-kontrol negatif

Test Statistics^b

	SGPT	SGOT
Mann-Whitney U	10,000	5,500
Wilcoxon W	25,000	20,500
Z	-,522	-,1467
Asymp. Sig. (2-tailed)	,602	,142
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,690 ^a	,151 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok Perlakuan

Kontrol negatif dan dosis 1

Test Statistics^b

	SGPT	SGOT
Mann-Whitney U	9,000	3,000
Wilcoxon W	24,000	18,000
Z	-,731	-,1984
Asymp. Sig. (2-tailed)	,465	,047
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,548 ^a	,056 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok Perlakuan

Kontrol negatif dan dosis 2

Test Statistics^b

	SGPT	SGOT
Mann-Whitney U	10,500	3,000
Wilcoxon W	25,500	18,000
Z	-,419	-,1984
Asymp. Sig. (2-tailed)	,675	,047
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,690 ^a	,056 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok Perlakuan

Kontrol negatif dosis 3**Test Statistics^b**

	SGPT	SGOT
Mann-Whitney U	5,000	6,000
Wilcoxon W	20,000	21,000
Z	-1,567	-1,358
Asymp. Sig. (2-tailed)	,117	,175
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,151 ^a	,222 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok Perlakuan

Kontrol positif dan dosis 1**Test Statistics^b**

	SGPT	SGOT
Mann-Whitney U	12,000	5,000
Wilcoxon W	27,000	20,000
Z	-,104	-1,567
Asymp. Sig. (2-tailed)	,917	,117
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1,000 ^a	,151 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok Perlakuan

Kontrol positif dan dosis 2**Test Statistics^b**

	SGPT	SGOT
Mann-Whitney U	6,000	3,000
Wilcoxon W	21,000	18,000
Z	-1,358	-1,984
Asymp. Sig. (2-tailed)	,175	,047
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,222 ^a	,056 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok Perlakuan

Kontrol positif dan dosis 3**Test Statistics^b**

	SGPT	SGOT
Mann-Whitney U	,000	10,000
Wilcoxon W	15,000	25,000
Z	-2,611	-,522
Asymp. Sig. (2-tailed)	,009	,602
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,008 ^a	,690 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok Perlakuan

Dosis 1 dan dosis 2**Test Statistics^b**

	SGPT	SGOT
Mann-Whitney U	7,000	8,500
Wilcoxon W	22,000	23,500
Z	-1,149	-,838
Asymp. Sig. (2-tailed)	,251	,402
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,310 ^a	,421 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok Perlakuan

Dosis 1 dan dosis 3**Test Statistics^b**

	SGPT	SGOT
Mann-Whitney U	1,500	4,000
Wilcoxon W	16,500	19,000
Z	-2,305	-1,776
Asymp. Sig. (2-tailed)	,021	,076
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,016 ^a	,095 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok Perlakuan

Dosis 2 dan dosis 3

Test Statistics^b

	SGPT	SGOT
Mann-Whitney U	1,000	9,000
Wilcoxon W	16,000	24,000
Z	-2,402	-,731
Asymp. Sig. (2-tailed)	,016	,465
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,016 ^a	,548 ^a

a. Not corrected for ties.

b. Grouping Variable: Kelompok Perlakuan

5.2.3.3 Uji Spearman

Tabel 5.7 Tabel hasil uji spearman

Correlations				
			Kelompok Perlakuan	SGPT
Spearman's rho	Kelompok Perlakuan	Correlation Coefficient	1,000	-,691**
		Sig. (2-tailed)	.	,001
		N	20	20
SGPT	Kelompok Perlakuan	Correlation Coefficient	-,691**	1,000
		Sig. (2-tailed)	,001	.
		N	20	20

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

Correlations				
			Kelompok Perlakuan	SGOT
Spearman's rho	Kelompok Perlakuan	Correlation Coefficient	1,000	-,043
		Sig. (2-tailed)	.	,858
		N	20	20
SGOT	Kelompok Perlakuan	Correlation Coefficient	-,043	1,000
		Sig. (2-tailed)	,858	.
		N	20	20

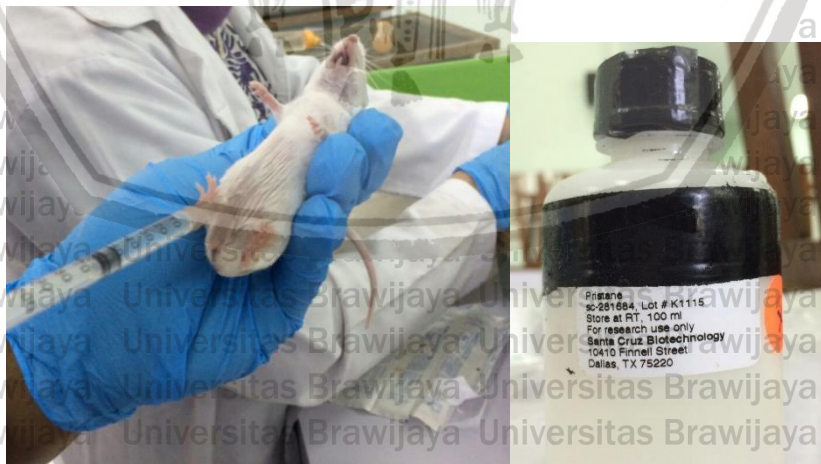
Lampiran 3. Dokumentasi penelitian



Proses Penimbangan mencit



Proses pemberian ekstrak cocor bebek



Proses penginduksian pristane



Proses pembedahan mencit



Alat pengukur SGOT SGPT

Lampiran 4. Hasil Pengukuran Kadar SGOT dan SGPT

Perlakuan	SGOT	SGPT
D1.1	189	106
D1.2	163	91
D1.3	158	75
D1.4	86	41
D1.5	112	32
D2.1	115	72
D2.2	140	40
D2.3	112	38
D2.4	95	36
D2.5	118	67
D3.1	124	37
D3.2	76	25
D3.3	85	32
D3.4	71	22
D3.5	157	31
Kontrol Positif 1	108	80
Kontrol Positif 2	101	53
Kontrol Positif 3	89	50
Kontrol Positif 4	94	49
Kontrol Positif 5	111	86
Kontrol Negatif 1	41	13
Kontrol Negatif 2	34	40
Kontrol Negatif 3	69	39
Kontrol Negatif 4	117	88
Kontrol Negatif 5	189	99