

**PENGARUH EKSTRAK TEH HIJAU (*Camellia sinensis*)
TERHADAP EKSPRESI IL-6 PADA TIKUS WISTAR
HIPERGLIKEMI DENGAN ORAL CANDIDIASIS**

SKRIPSI



Oleh:

NABILLA ALFIANI RIZQI

NIM : 021811133088

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

**PENGARUH EKSTRAK TEH HIJAU (*Camellia sinensis*)
TERHADAP EKSPRESI IL-6 PADA TIKUS WISTAR
HIPERGLIKEMI DENGAN ORAL CANDIDIASIS**

SKRIPSI



Oleh:

NABILLA ALFIANI RIZQI

NIM : 021811133088

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

**PENGARUH EKSTRAK TEH HIJAU (*Camellia sinensis*)
TERHADAP EKSPRESI IL-6 PADA TIKUS WISTAR
HIPERGLIKEMI DENGAN *ORAL CANDIDIASIS***

SKRIPSI

**Diajukan Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Menyelesaikan
Pendidikan Dokter Gigi Di Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Airlangga Surabaya**

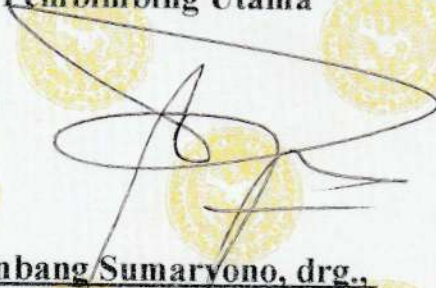
Oleh :

Nabilla Alfiani Rizqi

NIM : 021811133088

Menyetujui,

Pembimbing Utama


Bambang Sumaryono, drg.,
M.Kes.

NIP. 195712211985031001

Pembimbing Serta


Prof. Dr. Retno Pudji Rahayu,
drg., M.Kes

NIP. 195911141986032002

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

PENETAPAN PANITIA PENGUJI SKRIPSI

Skripsi ini telah diuji pada tanggal 24 Januari 2022

PANITIA PENGUJI SKRIPSI

- 1. Prof. Dr. Theresia Indah Budhy, drg., M.Kes (Ketua Penguji)**
- 2. Bambang Sumaryono, drg., M.Kes (Pembimbing Utama/Anggota)**
- 3. Prof. Dr. A. Retno Pudji Rahayu, drg., M.Kes. (Pembimbing Serta/Anggota)**
- 4. Sisca Meidawati, drg, M.Kes (Anggota)**
- 5. Astari Puteri, drg (Anggota)**

LEMBAR PERNYATAAN ORISINALITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini, saya:

Nama : Nabilla Alfiani Rizqi

NIM : 021811133088

Program Studi : Pendidikan Dokter Gigi

Fakultas : Kedokteran Gigi

Jenjang : Sarjana (S1)

Menyatakan bahwa saya tidak melakukan plagiat dalam penulisan skripsi saya yang berjudul:

“PENGARUH EKSTRAK TEH HIJAU (*Camellia sinensis*) TERHADAP
EKSPRESI IL-6 PADA TIKUS WISTAR HIPERGLIKEMI DENGAN *ORAL*
CANDIDIASIS”

Apabila suatu saat nanti terbukti melakukan tindakan plagiat, maka saya akan menerima sanksi yang telah ditetapkan.

Demikian surat pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Surabaya, 26 Januari 2022



NABILLA ALFIANRIZQI

NIM. 021811133088

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat dan karunianya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi dengan judul **“Pengaruh ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis*) terhadap ekspresi Il-6 pada tikus Wistar hiperglikemi dengan *oral candidiasis*”** sebagai salah satu syarat kelulusan Program Studi Pendidikan dokter Gigi Strata 1 fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga Surabaya. Dalam penyusunan skripsi ini tidak lepas dari dukungan, bantuan, serta bimbingan berbagai pihak. Pada kesempatan ini izinkan saya sebagai penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Dr. Agung Sosiawan, drg., M.Kes. selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga yang telah memberi kesempatan untuk menempuh pendidikan di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlanggar.
2. Prof. Dr. A. Retno Pudji Rahayu, drg., M.Kes., selaku Ketua Departemen Patologi Mulut dan Maksilofasial serta selaku dosen pembimbing serta saya yang selalu sabar membimbing dan memberikan arahan dalam pembuatan skripsi sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
3. Bambang Sumaryono, drg., M.Kes selaku dosen pembimbing utama saya yang telah memberikan izin dalam pembuatan skripsi dan senantiasa memberikan bimbingan arahan serta meluangkan waktu untuk memberikan saran dan motivasi sehingga skripsi ini dapat diselesaikan dengan baik.
4. Prof. Dr. Theresia Indah Budhy, drg., M.Kes, Sisca Meidawati, drg, M.Kes, dan Astari Puteri, drg selaku staff dosen serta mba levi selaku sekretaris departemen Patologi Mulut dan Maksilofasial yang telah memberikan banyak motivasi dan saran yang membangun dalam menyelesaikan skripsi ini.

5. Staf Unit Hewan Coba Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Staf *Research center* Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga.
6. Bapak wibi Riawan, S.Si., selaku laboran di laboratorium Biokimia-Biomolekuler Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya yang telah banyak membantu dalam menyelesaikan penelitian skripsi ini.
7. Seluruh Anggota keluarga saya, Orang tua saya yang tercinta Ayah Husnul Aqib dan Ibuk Tutik Hidayatin, Kakak perempuan saya dr. Tazkiyatul Firdaus yang telah banyak memberikan dukungan, doa motivasi yang membangun untuk kelancaran skripsi saya.
8. Sahabat-sahabat saya Putri Ayu Andini, Syazwana Safura Farradisa, Ega Maulida Najid, Qurrotul Ainayah, Putri Ayu Andina, dan Rizkyka Lintang P yang telah banyak membantu dan memberikan semangat dalam menyelesaikan skripsi saya.
9. Teman-teman seperjuangan skripsi departemen Patologi Mulut dan Maksilofasial Salma Kamila, Putri marfindayanti, dll. serta teman-teman PBL B3, Gadis baik yang telah banyak memberikan arahan dan dukungan dalam menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih membutuhkan penyempurnaan, oleh sebab itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak yang memerlukan.

Surabaya, 27 Desember 2021

Penulis

ABSTRACT

THE EFFECT OF GREEN TEA EXTRACT (CAMELLIA SINENSIS) ON IL-6 EXPRESSION IN HYPERGLYCEMIC WISTAR RATS WITH ORAL CANDIDIASIS

Background: Uncontrolled hyperglycemia can lead to various complications such as electrolyte disturbances and an increased risk of infection. In immunocompromised patients such as diabetes mellitus, the mucosal immunity of the host is unable to remove the adhesion of *Candida albicans*, causing an increase in the prevalence of oral candidiasis. In this study, green tea is used as a solution because green tea is classified as an herbal plant that is easily found and popular among Indonesian people. In addition, green tea also has benefits as an antioxidant, anti-cancer, anti-diabetic, and anti-inflammatory. **Purpose:** To prove the green tea extract (*Camellia sinensis*) has an effect on IL-6 expression in hyperglycemic wistar rats with oral candidiasis. **Methods and Materials:** The sample consisted of 25 hyperglycemic Wistar rats with oral candidiasis which were divided into 5 groups, namely K(-) without therapy, P1 was given green tea extract at a concentration of 1.25% for 5 days, P2 was given tea water extract. 1.25% green tea extract for 7 days, P3 was given green tea extract 2.5% concentration for 5 days, P4 was given 12.5% green tea water extract for 7 days. Tongue mucosal tissue was taken and analyzed by immunohistochemistry staining with anti-IL-6 monoclonal antibody. Data were analyzed by Kolmogorov Smirnov data normality test, homogeneity test, One Way ANOVA test and Tukey HSD test. **Result:** Interleukin 6 (IL-6) expression increased significantly after the giving of green tea extract. **Conclusion:** Green tea extract can increase the expression of the anti-inflammatory cytokine IL-6 in hyperglycemic Wistar rats with oral candidiasis.

Keywords: Oral Candidiasis, Hiperqlikemia, Interleukin-6, Green Tea

ABSTRAK

PENGARUH EKSTRAK TEH HIJAU (*CAMELLIA SINENSIS*) TERHADAP EKSPRESI IL-6 PADA TIKUS WISTAR HIPERGLIKEMI DENGAN ORAL CANDIDIASIS

Latar Belakang: Pada kondisi hiperglikemia yang tidak terkontrol dapat menyebabkan berbagai macam komplikasi seperti gangguan elektrolit dan meningkatnya risiko infeksi. Pada pasien *immunocompromised* seperti diabetes mellitus, imunitas mukosa pada *host* tidak mampu menghilangkan adhesi *candida albicans* sehingga menyebabkan peningkatan prevalensi *oral candidiasis*. Pada penelitian ini menggunakan teh hijau sebagai solusi dikarenakan teh hijau tergolong dalam tanaman herbal yang mudah ditemui dan populer di kalangan masyarakat Indonesia. Selain itu teh hijau juga memiliki manfaat sebagai antioksidan, anti-kanker, anti-diabetes, dan anti-inflamatory. **Tujuan:** Membuktikan pemberian ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis*) berpengaruh terhadap ekspresi IL-6 pada tikus wistar hiperglikemi dengan *oral candidiasis*. **Metode dan Bahan:** Sampel terdiri dari 25 ekor tikus Wistar model hiperglikemi dengan *oral candidiasis* yang dibagi kedalam 5 kelompok, yaitu K(-) tanpa terapi, P1 diberi ekstrak air teh hijau konsenrasi 1,25% selama 5 hari, P2 diberi ekstrak air teh hijau konsenrasi 1,25% selama 7 hari, P3 diberi ekstrak air teh hijau konsenrasi 2,5% selama 5 hari, P4 diberi ekstrak air teh hijau konsenrasi 12,5% selama 7 hari. Jaringan mukosa lidah diambil dan dianalisis dengan pewarnaan *immunohistochemistry* dengan antibodi monoklonal anti IL-6. Data dianalisis dengan uji normalitas data Kolmogorov smirnov, uji homogenitas, uji One Way ANOVA dan uji Tukey HSD. **Hasil:** Ekspresi Interleukin 6 (IL-6) meningkat signifikan setelah pemberian ekstrak air teh hijau. **Kesimpulan:** Ekstrak air teh hijau dapat meningkatkan ekspresi sitokin anti-inflamasi IL-6 pada tikus Wistar model hiperglikemi dengan *oral candidiasis*.

Kata Kunci: Candidiasis Oral, Hiperglikemia, Interleukin-6, Teh Hijau

DAFTAR ISI

Sampul Depan	i
Sampul Dalam.....	ii
Lembar Pengesahan	iii
Penetapan Panitia Penguji Skripsi.....	iv
Lembar Pernyataan Orisinalitas	v
Ucapan Terima Kasih.....	vi
Abstrak	ix
Daftar Isi	x
Daftar Tabel	xiii
Daftar Gambar.....	xiv
Daftar Lampiran	xv
Daftar Singkatan	xvi
 BAB 1. PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan	5
1.3.1 Tujuan Umum	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 Manfaat	6
1.4.1 Manfaat Teoritis	6
1.4.2 Manfaat Praktis	6
 BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA	 7
2.1 Jamur <i>Candida albicans</i>	7
2.1.1 Definisi Jamur <i>Candida albicans</i>	7
2.1.2 Morfogenesis jamur <i>Candida albicans</i>	7
2.1.4 Klasifikasi Jamur <i>Candida</i>	9
2.2 <i>Oral Candidiasis</i>	10
2.2.1 Definisi <i>Oral Candidiasis</i>	10
2.2.2 Klasifikasi <i>Oral Candidiasis</i>	10
2.2.3 Gambaran Klinis <i>Oral Candidiasis</i>	11
2.2.4 Etiologi <i>Oral candidiasis</i>	12
2.2.5 Patogenesis <i>Oral Candidiasis</i>	12
2.3 Hiperglikemia.....	13

2.4 Makrofag	15
2.4.1 TLR-4 (<i>Toll Like Receptors-4</i>)	18
2.4.2 MyD88 (<i>MAL-Myeloid Differentiation Factor 88</i>)	19
2.4.3 IRAK (<i>Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase</i>)	20
2.4.4 IKK (<i>Inhibitor Kappa B Kinase</i>)	21
2.4.5 IKB (<i>Inhibitor Kappa-B</i>)	21
2.4.6 NF-kB.....	22
2.5 Jalur TRAF-TAK-MAPK-P38-AP1	23
2.6 Interleukin 6 (IL-6)	23
2.7 Teh Hijau (<i>Camellia sinensis</i>).....	26
2.7.1 Morfologi dan Klasifikasi Teh Hijau	28
2.7.2 Kandungan Kimia Teh Hijau	29
2.7.3 Katekin	29
2.7.4 Manfaat Teh Hijau	31
2.7.5 Mekanisme Ekstrak Teh Hijau Terhadap Inflamasi	32
2.7.6 Efek Farmakologis Teh Hijau	32
2.8 Tikus Wistar (<i>Rattus novergicus</i>).	33
 BAB 3. KERANGKA KONSEPTUAL	 34
3.1 Kerangka Konseptual	34
3.2 Narasi Kerangka Konseptual.....	35
3.3 Hipotesis Penelitian.....	36
 BAB 4. METODOLOGI PENELITIAN	 37
4.1 Jenis Penelitian.....	37
4.2 Rancangan Penelitian	37
4.3 Populasi Penelitian	39
4.4 Sampel dan Besar Sampel Penelitian.....	39
4.4.1 Sampel Penelitian.....	39
4.4.2 Besar Sampel Penelitian.....	40
4.5 Variabel Penelitian	40
4.6 Definisi Oprasional Variabel.....	41
4.7 Lokasi dan Waktu penelitian.....	42
4.7.1 Lokasi Penelitian	42
4.7.2 Waktu Penelitian	42
4.8 Instrumen Penelitian	43
4.8.1 Alat	43
4.8.2 Bahan	43
4.9 Cara Kerja	44
4.9.1 Pembuatan Ekstrak Air Teh Hijau	44
4.9.2 Persiapan Hewan Coba	44
4.9.3 Prosedur Pembuatan Model Hiperglikemi pada Tikus Wistar.....	45
4.9.4 Prosedur Inokulasi <i>Candida albicans</i> pada Tikus Wistar	46
4.9.5 Prosedur Pemberian Ekstrak Air Teh Hijau (<i>Camellia Sinensis</i>)	47
4.9.6 Prosedur Euthanasia pada Tikus Wistar.....	47
4.9.7 Pembuatan Preparat Sediaan Histopatologi	47
4.9.8 Pembuatan Sediaan Parafin Blok Mukosa Rongga Mulut Tikus Wistar.	48
4.9.11 Pewarnaan <i>Immunohistochemistry</i> (IHC)	49

4.10 Prosedur Pengambilan atau Pengumpulan Data	50
4.10.1 Pengamatan dan Penghitungan Jumlah Ekspresi IL-6.....	50
4.11 Pengolahan dan Analisis Data.....	51
4.12 Alur Penelitian	52
 BAB 5. HASIL PENELITIAN	 53
5.1 Hasil Penelitian	53
 BAB 6. PEMBAHASAN	 59
 BAB 7. PENUTUP	 63
7.1 Kesimpulan	63
7.2 Saran.....	63
 DAFTAR PUSTAKA	 64
 LAMPIRAN.....	 70

DAFTAR TABEL

Tabel 5.1 Nilai Rerata dan Standar Deviasi Jumlah Ekspresi IL-6.....	54
Tabel 5.2 Hasil Uji Normalitas Ekspresi IL-6	56
Tabel 5.3 Hasil Uji Homogenitas Ekspresi IL-6.....	57
Tabel 5.4 Hasil Uji One Way ANOVA Ekspresi IL-6.....	57
Tabel 5.5 Hasil Uji Tukey HSD Ekspresi IL-6.....	58

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Morfogenesis <i>Candida albicans</i> dan perkembangan biofilm	8
Gambar 2.2 Klasifikasi <i>oral candidiasis</i>	10
Gambar 2.3 <i>Pseudomembranous candidiasis</i>	11
Gambar 2.4 <i>Erythematous candidiasis</i>	11
Gambar 2.5 Prevalensi diabetes mellitus 2013-2018.....	14
Gambar 2.6 Paradigma fenotip makrofag	17
Gambar 2.7 Induksi IL-6.....	25
Gambar 2.8 <i>Signalling</i> IL-6	26
Gambar 2.9 Tanaman teh hijau	28
Gambar 2.10 Klasifikasi teh hijau.....	28
Gambar 2.11 Kandungan kimia teh hijau	29
Gambar 2.12 Struktur molekul katekin.....	29
Gambar 2.13 Struktur molekul kimia katekin pada teh hijau	30
Gambar 2.14 Bioaktivitas metabolisme katekin	31
Gambar 5.1 Grafik rerata dan standart deviasi jumlah ekspresi IL-6	54
Gambar 5.2 Gambaran Ekspresi IL-6 kelompok K(-), P1	55
Gambar 5.3 Gambaran Ekspresi IL-6 kelompok P2, P3.....	55
Gambar 5.4 Gambaran Ekspresi IL-6 kelompok P4	55

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Laik Etik Penelitian

Lampiran 2 Hasil Uji Statistika

DAFTAR SINGKATAN

<i>S. mutans</i>	: <i>Streptococcus mutans</i>
EGCG	: <i>Epigallocatechin Gallate</i>
ECG	: <i>Epicatechin Gallate</i>
EGC	: <i>Epigallocatechin</i>
EC	: <i>Epicatechin</i>
IL-1	: Interleukin 1
IL-4	: Interleukin 4
IL-6	: Interleukin 6
IL-6R	: Interleukin 6 Reseptor
IL-10	: Interleukin 10
IL-12	: Interleukin 12
IL-13	: Interleukin 13
IL-21	: Interleukin 21
Th17	: T-helper tipe 17
Th0	: T-helper
Th1	: T-helper tipe 1
Th2	: T-helper tipe 2
TNF	: <i>Tumor Nectoris Factor</i>
TNF- α	: <i>Tumor Nectoris Factor- α</i>
IFN- γ	: <i>Interferon γ</i>
IFN-c	: <i>Interferon c</i>
LPS	: <i>lipopolysaccharide</i>
TGF-b	: <i>Transforming Growth Factor-B</i>
TLRs	: <i>Tool like receptors</i>
TLR-4	: <i>Toll Like Receptors-4</i>
TLR-3	: <i>Toll Like Receptors-3</i>
MAPK	: <i>Mitogen-activated protein kinase</i>
Nf-kB	: <i>The Nuclear Factor Kappa B</i>
NBF	: <i>Neutral Buffered Formalin</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-Associated Molecular Pattern</i>

DAMPs	: <i>Dangers-Associated Molecular Pattern</i>
MyD88	: <i>MAL-Myeloid differentiation factor 88</i>
TRIF	: <i>TIR-domain containing adapter inducing interferon-β</i>
TRAF	: <i>TNF receptor associated factor</i>
TRAF 6	: <i>TNF receptor associated factor 6</i>
TRAF 3	: <i>TNF receptor associated factor 3</i>
IRAK	: <i>Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase</i>
IRAK1	: <i>Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase-1</i>
IRAK4	: <i>Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase-2</i>
IKK	: <i>Inhibitor Kappa B Kinase</i>
IKKa	: <i>Inhibitor Kappa B Kinase-a</i>
IKKb	: <i>Inhibitor Kappa B Kinase-b</i>
IKKy	: <i>Inhibitor Kappa B Kinase-y</i>
IKB	: <i>Inhibitor Kappa-B</i>
Ubc13	: <i>lys 63 ubiquitin chain</i>
Uev1A	: <i>ubiquitin conjugating enzyme E2 variant 1A</i>
TAK1	: <i>Transforming growth factor B activated kinase 1</i>
AP1	: <i>Activator protein-1</i>
Ig	: <i>Immunoglobulin</i>
TGF- β	: <i>Transforming growth factor B</i>
TREG	: <i>Regulatory T cell</i>
JAK	: <i>Janus Kinase</i>
JAK1	: <i>Janus Kinase 1</i>
JAK 2	: <i>Janus Kinase2</i>
JAK 3	: <i>Janus Kinase 3</i>
TYK 2	: <i>Tyrosine Kinase 2</i>
STAT3	: <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 3</i>
SDB	: <i>Saboroud Dextrose broth</i>
IHC	: <i>Immunohistochemistry</i>
H ₂ O ₂	: <i>Hidrogen peroksidase</i>
SH2	: <i>Scr Homology 2</i>
MAP	: <i>Mitogen-activated protein</i>