

DISERTASI

**MEKANISME PROTEKSI EKSTRAK TERIPANG EMAS
(*STICHOPUS HERMANNI*) MELALUI PENURUNAN SITOKIN
PRO INFLAMASI PADA MUKOSA VAGINA MENCIT BALB/C
YANG DIINOKULASI *C.ALBICANS***



R.VARIDIANTO YUDO TJAHJONO

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

DISERTASI

MEKANISME PROTEKSI EKSTRAK TERIPANG EMAS (*STICHOPUS HERMANNI*) MELALUI PENURUNAN SITOKIN PRO INFLAMASI PADA MUKOSA VAGINA MENCIT BALB/C YANG DIINOKULASI *C.ALBICANS*

R.VARIDIANTO YUDO TJAHJONO

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA**

2022

**MEKANISME PROTEKSI EKSTRAK TERIPANG EMAS
(*STICHOPUS HERMANNI*) MELALUI PENURUNAN SITOKIN
PRO INFLAMASI PADA MUKOSA VAGINA MENCIT BALB/C
YANG DIINOKULASI *C.ALBICANS***

DISERTASI

Untuk Memperoleh Gelar Doktor
Dalam Program Studi Doktor Ilmu Kedokteran
Pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
dan dipertahankan di hadapan Panitia
Ujian Akhir Tahap 2 (Terbuka)

Hari : Rabu
Tanggal : 2 Maret 2022
Pukul : 10.00 WIB

Oleh :

**R.Varidianto Yudo T.
011517017321**

**PROGRAM STUDI DOKTOR ILMU KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2022**

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI

**MEKANISME PROTEKSI EKSTRAK TERIPANG EMAS
(*STICHOPUS HERMANNI*) MELALUI PENURUNAN SITOKIN
PRO INFLAMASI PADA MUKOSA VAGINA MENCIT BALB/C
YANG DIINOKULASI *C.ALBICANS***

TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL 18 FEBRUARI 2022

Oleh :

Promotor



Prof.Dr.Aryati, dr., M.S., Sp.PK.(K)

NIP. 196308151990022001

Ko Promotor



Prof. Dr. Widjiati, drh., M.Si.

NIP. 196209151990022001

**Disertasi ini telah diuji dan dinilai
oleh panitia penguji Ujian Tahap 1 (Tertutup)
pada tanggal 21 Januari 2022**

Panitia Penguji :

Ketua : 1. Dr. M. Yulianto Listiawan, dr., Sp.KK(K) ,FINSADV.,FAADV
Anggota : 2. Prof. Dr. Aryati, dr., MS., Sp.PK(K)
3. Prof. Dr. Widjiati, M.Si., drh
4. Prof. Dr. Harianto Notopuro, dr., MS
5. Prof. dr. Budi Mulyono, SpPK(K), MM
6. Dr. Eko Budi Koendhori, dr., M.Kes., Sp.MK(K).
7. Dr. H. Budi Utomo, dr., M.Kes
8. Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes

Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor : 38/UN.1.1/HK/2022
Tanggal : 20 Januari 2022

SURAT PERNYATAAN PENELITIAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : R.Varidianto Yudo T.
NIM : 011517017321
Program Studi : Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor
Alamat / No. Telp : Pondok Maritim Indah III No. 50
(Jl. Karang Klumprik Tengah No.50,
Balas Klumprik Surabaya - 08977439255

dengan ini menyatakan bahwa :

1. Disertasi saya ini adalah asli, benar-benar hasil karya sendiri, dan bukan hasil karya orang lain dengan mengatas-namakan saya, serta bukan hasil peniruan atau penjiplakan (*plagiatism*) hasil karya orang lain. Disertasi ini belum pernah diajukan untuk mendapatkan gelar akademik di Universitas Airlangga, maupun di Perguruan Tinggi lainnya;
2. Dalam Disertasi ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis atau dipublikasikan orang lain, kecuali secara tertulis dengan jelas dicantumkan sebagai acuan dengan disebutkan nama pengarang dan dicantumkan dalam daftar kepustakaan;
3. Pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya. Apabila di kemudian hari terdapat penyimpangan dan ketidakbenaran dalam pernyataan ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik berupa pencabutan gelar yang telah diperoleh karena karya tulis Disertasi ini, serta sanksi-sanksi lainnya sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Surabaya, Februari 2022
Yang membuat pernyataan



R.Varidianto Yudo T.
NIM. 011517017321

UCAPAN TERIMA KASIH

Alhamdulillah, puji syukur saya panjatkan ke hadirat Alloh SWT, Yang Maha Pengasih lagi Maha Penyayang, atas semua berkah, rahmat, taufiq dan hidayah-Nya sehingga disertasi ini dapat saya selesaikan. Disertasi ini dapat terselesaikan berkat bimbingan, semangat, dorongan, arahan, saran dan koreksi dari banyak pihak, oleh karena itu pada kesempatan ini saya menghaturkan terima kasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang terhormat :

Prof.Dr.Aryati,dr.,MS.,Sp.PK(K), sebagai Promotor, yang dengan penuh perhatian, kesabaran, pengertian dan keikhlasan telah membimbing, memberikan dukungan, motivasi, arahan dan selalu meluangkan waktu untuk berdiskusi, memberikan koreksi serta memberikan wawasan yang luas kepada saya, sehingga disertasi ini dapat diselesaikan dengan baik.

Prof. Dr. Widjiati,M.Si.,drh., sebagai Ko Promotor, yang dengan penuh perhatian, kesabaran, pengertian dan keikhlasan telah membimbing,memberikan dukungan, selalu meluangkan waktu untuk berdiskusi, serta memberikan saran dan wawasan yang luas untuk berdiskusi dan memberikan masukan pada disertasi ini.

Dengan selesainya disertasi ini, saya mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada :

Prof. Dr. Muhammad Nasih, SE., MT., Ak., CMA, selaku Rektor Universitas Airlangga beserta jajarannya, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga. Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga; Dr. Achmad Chusnu R., dr., Sp.THT-KL(K), FICS, Wakil Dekan 1; Dr. Hanik Badriyah Hidayati, dr., Sp.S(K), Wakil Dekan II;

Dr.Sulistiawati,dr.,M.Kes., Wakil Dekan III, beserta seluruh jajaran atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan Program Doktor Pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Prof.Dr.Hendy Hendarto,dr.Sp.OG(K), selaku Koordinator Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga beserta jajarannya yang telah membantu, memberikan motivasi, dukungan dan semangat selama mengikuti dan menyelesaikan Program Doktor Pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Rektor Universitas Hang Tuah Surabaya Bapak Prof.Dr.Ir.Supartono, M.M., CIQaR dan mantan Rektor Universitas Hang Tuah Surabaya Bapak Dr.Ir.Sudirman, SIP.,SE.,MAP., beserta seluruh jajaran pimpinan yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas untuk mengikuti pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Seluruh sejawat Pimpinan di lingkup Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah, Sulantari,dr.,SpTHT-KL, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah; Sakti Hoetama,dr.,SpU, mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah; Wienta Diarsvitri,dr.,M.Sc.,PhD.,FISPH.,FISCM.,Wakil Dekan I; Djatiwidodo Edi P.,dr.,M.Kes., Waki1 Dekan II; Dr. Herin Setianingsih, dr.,M.Kes., Wakil Dekan III; beserta seluruh teman sejawat dosen dan tenaga kependidikan, atas segala dukungan dan kerjasama yang sangat baik dalam menjalankan tugas keseharian dan semangat serta motivasi yang diberikan kepada saya selama mengikuti pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Seluruh tim penguji untuk disertasi ini Prof. Dr. Aryati, dr., MS., Sp.PK(K); Prof. Dr. Widjiati, drh., M.Si.; Prof. Dr.Harianto Notopuro, dr., MS.; Dr.M.Yulianto Listiawan,dr.,Sp.KK(K) ,FINS DV.,FAADV.; Dr. Eko Budi Koendhori, dr., M.Kes.,

Sp.MK(K); Dr. H. Budi Utomo, dr., M.Kes.; Dr. Purwo Sri Rejeki, dr., M.Kes; selaku penguji atas saran, bimbingan, masukan yang berharga dan solusi yang terbaik serta waktu yang diberikan kepada saya dalam menyelesaikan disertasi. Prof. dr. Budi Mulyono, MM, SpPK(K), selaku penguji eksternal dari bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Gajah Mada, atas masukan, dan arahnya. Dr. H. Budi Utomo, dr., M.Kes., selaku pembimbing statistik atas saran, masukan dan solusi yang diberikan.

Komite Kelaikan Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Airlangga, atas masukan dan arahan yang telah diberikan untuk kelancaran pelaksanaan penelitian disertasi ini. Staf Laboratorium Embriologi FKH Universitas Airlangga Surabaya atas semua bantuannya selama pelaksanaan pekerjaan penelitian disertasi ini.

Para dosen Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor yang sangat saya hormati, Prof. Dr. Yoes Prijatna Dachlan, dr.,M.Sc., SpParK; Dr. Theresia Indah Budhy S., drg., M.Kes.; Dr. Windhu Purnomo, dr., M.S, Prof.Soetjipto, dr., MS.; Prof. Dr. Harjanto JM, dr., AIFM (alm); Prof. Dr. Suhartono Taat Putra, dr., MS.; Prof. Retno Handajani, dr., MS., Ph.D; Prof. Dr. Indri Safitri, dr., MS; Prof. Dr. Suhartati, dr., MS; Siti Pariani, dr., MS., MSc., PhD; Dr. Sunarjo, dr., MS., MSc.; Dr. Hari Basuki, dr., M.Kes.; Dr. Florentina Sustini, dr., MS.; Widodo LP, dr.MPH, PhD.; Dr.Gondo Mastutik, drh., M.Kes dan segenap Dosen Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga yang telah memberikan pengetahuan dan ketrampilan yang sangat bermanfaat bagi disertasi ini.

Seluruh teman sejawat di bagian Mikrobiologi dan Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah beserta tim dan staf atas segala dukungan,

kerjasama, dan semangat yang diberikan kepada saya selama mengikuti pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga.

Ucapan terimakasih secara khusus saya sampaikan kepada sejawat Irma A. Pasaribu, dr., SpM. dan Dr.Prawesty Diah Utami, dr.,M.Ked yang banyak membantu dalam menyelesaikan disertasi pada hari-hari kerja serta memberikan dorongan dan semangat untuk segera menyelesaikan pendidikan ini. Ucapan terimakasih saya sampaikan juga kepada Ibunda Irmawati Dikman, dr., M.Kes.; Ibu Roostantia Indrawati Soebijanto, dr., MKes. AFK.; Dr. Herin Setianingsih, dr., M.Kes.; Dr. Retno Budiarti, dr., M.Kes.; Dr. Erina Yatmasari, dr.,M.Kes.; Dr. Annisa Ullia Rasyida, dr.,Msi.; Dody Taruna, dr.,M.Kes dan teman-teman sejawat dosen Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah yang selalu mendorong, memberikan semangat serta selalu mengingatkan saya untuk segera menyelesaikan disertasi ini.

Para Kepala staf administrasi dan jajarannya di Tata Usaha Pasca Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Dr. Reny Itishom. M.Si.; Mbak Adhriyani, Mbak Fitriya, Mbak Mita dan kawan- kawan yang penuh kesabaran dan perhatian selalu membantu saya dalam kelancaran administrasi selama mengikuti pendidikan sampai selesainya penyusunan disertasi ini.

Seluruh teman teman seperjuangan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Universitas Airlangga angkatan 2015-2016 Kelas Paralel yang telah saling memberikan semangat, motivasi, dan kerjasama yang sangat baik dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Secara khusus saya ingin menghaturkan rasa hormat dan terima kasih yang mendalam kepada kedua orang tua saya, R.Hari Tjahjono,dr.,Sp.MK.(alm) dan RA.Mario Kusumaningwidarsih,S.Pd.(alm) serta kedua mertua saya Bapak H.Rusmin dan Ibu Hj.Sumiaty yang telah membimbing dan selalu mendoakan yang terbaik

dengan kasih sayangnya, mendukung pendidikan terbaik bagi saya sehingga mencapai Pendidikan Doktor, untuk merekalah penghargaan tertinggi atas pencapaian selama ini saya persembahkan. Kepada istri tercinta Denik Rustyaningsih,dr., yang telah mengizinkan dan mendukung serta senantiasa menemani saya dengan penuh kesabaran, keikhlasan, ketulusan dan pengorbanan yang luar biasa sehingga saya dapat menyelesaikan semua jenjang pendidikan hingga jenjang Pendidikan Doktor ini. Untuk anak-anak saya tercinta, Rr.Mutiara Devania S.Q. dan Rr.Berlian Devania H.Z., terima kasih atas cinta, doa, dukungan, semangat, pengertian dan kesabarannya selama saya menempuh Pendidikan Doktor ini.

Terimakasih saya ucapkan kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, yang telah memberi saya motivasi., membantu kelancaran Pendidikan dan pembuatan disertasi ini, semoga Allah SWT membalas semua kebaikan dengan kebaikan dan barokah dalam kehidupan ini. Tidak lupa saya juga menyampaikan permohonan maaf yang dalam dan tulus kepada semua pihak atas segala kesalahan dan kekhilafan selama menempuh pendidikan. Semoga disertasi ini dapat bermanfaat bagi teman sejawat, tenaga medis serta masyarakat serta dapat memberikan sumbangsih untuk pengembangan di bidang Ilmu Kedokteran khususnya bidang penyakit infeksi dan mikrobiologi serta memberikan masukan dan wawasan baru bagi para sejawat sekalian. Semoga Allah SWT selalu melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah-Nya kepada kita semua untuk senantiasa menimba dan mengamalkan ilmu yang bermanfaat dan selalu menjadikan kita sebagai hamba yang selalu bersyukur, Ammiin YRA.

RINGKASAN

MEKANISME PROTEKSI EKSTRAK TERIPANG EMAS (*STICHOPUS HERMANNI*) MELALUI PENURUNAN SITOKIN PRO INFLAMASI PADA MUKOSA VAGINA MENCIT BALB/C YANG DIINOKULASI *C.ALBICANS*

Infeksi *Candida* menyebabkan angka kesakitan yang cukup tinggi di dunia termasuk vulvovaginitis candida (*vulvovaginal candidiasis* / VVC) maupun vulvovaginitis berulang (*recurrent VVC* / RVVC). Prevalensi tertinggi mengenai kelompok wanita dengan usia produktif. Pengobatan bagi vulvovaginitis candida ini memerlukan pengobatan jangka panjang. Pengobatan standar untuk mengeliminasi jamur dan pengobatan simptomatis sering menimbulkan efek samping sistemik. Pendekatan terapi adjuvan untuk vulvovaginitis candida maupun vulvovaginitis berulang bertujuan untuk mengurangi jumlah jamur penyebab infeksi, mengurangi kadar sitokin pro inflamasi dan mengurangi kerusakan mukosa vagina.

Patogenitas *Candida albicans* dalam menimbulkan penyakit vaginitis candida disebabkan karena adanya perubahan bentuk dari sel *yeast* menjadi bentuk hifa. Pembentukan hifa ini akan memicu reaksi peradangan yang menimbulkan gejala, sehingga upaya untuk menghambat terbentuknya hifa *Candida* akan menghilangkan gejala. Netrofil adalah leukosit yang paling melimpah dalam sirkulasi, dan telah dianggap sebagai garis pertahanan pertama dari sistem kekebalan tubuh. Netrofil juga berperan sebagai mediator inflamasi. Akan tetapi, pada penderita vaginitis candida, dan juga pada beberapa penelitian menggunakan mencit, perekrutan neutrofil ke dalam lumen vagina berkorelasi positif dengan gejala penyakit yang terjadi. Banyak penelitian yang menargetkan penyingkiran netrofil sebagai terapi vaginitis candida.

Beberapa sitokin proinflamasi seperti faktor nekrosis tumor alfa ($\text{TNF-}\alpha$), interleukin 1β ($\text{IL-}1\beta$) dan prostaglandin E₂ (PGE₂) didapatkan meningkat pada wanita yang mengalami vaginitis candida. Faktor nekrosis tumor (TNF) menunjukkan sejumlah besar fungsi dalam mekanisme pertahanan *host*, dimana pelepasan TNF yang berlebihan dalam peradangan mendorong kerusakan jaringan. Sitokin yang dilepaskan dalam lingkungan inflamasi dapat mempengaruhi perkembangan mikroorganisme baik dengan mendorong pertumbuhannya atau menunjukkan aktivitas antimikroba. Pelepasan TNF yang berlebihan selama inflamasi berhubungan dengan perkembangan nyeri, infiltrasi sel, dan kerusakan struktur jaringan, demikian juga terjadi peningkatan aktivitas *inflammasome* NLRP3 dimana terjadi perubahan pro $\text{IL-}1\beta$ menjadi $\text{IL-}1\beta$. Peningkatan $\text{IL-}1\beta$ ini biasanya diikuti oleh peningkatan rekrutmen netrofil. Peningkatan PGE₂ selama infeksi *C. albicans* dapat dikaitkan dengan kolonisasi jamur, karena memfasilitasi transisi morfologi ragi ke pseudohifa. Sementara itu *C.albicans* sendiri dapat menghasilkan senyawa PGE₂ menggunakan asam lemak yang tersedia di *host*. PGE₂ menurunkan regulasi respons imun menjadi tidak protektif selama fase kandidiasis.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis mekanisme penurunan sitokin pro inflamasi ($\text{IL-}1\beta$, $\text{TNF-}\alpha$ dan PGE₂) pada mukosa vagina mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* setelah pemberian ekstrak teripang emas (*Stichopus hermanni*).

Rancangan penelitian ini adalah penelitian eksperimental murni menggunakan desain penelitian *post-test only control group design*. Penelitian dimulai dengan

pemberian *C.albicans* intravagina dan dilakukan pengamatan kolonisasi *C.albicans* serta infiltrasi neutrofil pada kelompok yang diinfeksi (pada hari keempat), kemudian dilakukan pemberian ekstrak teripang emas (*S.hermanni*) pada kelompok perlakuan dan pemberian azole pada kelompok kontrol (+) selama tujuh hari. Langkah selanjutnya pemeriksaan parameter yang diteliti yaitu jumlah hifa *C.albicans*, jumlah netrofil, kadar IL-1 β , kadar TNF- α , , kadar PGE2, dan kerusakan mukosa vagina.

Hasil uji Shapiro-Wilk menunjukkan data jumlah hifa, jumlah netrofil dan kerusakan mukosa tidak berdistribusi normal. Perbedaan jumlah hifa, jumlah netrofil dan kerusakan mukosa antar kelompok di analisis menggunakan uji Kruskal Wallis. Data kadar IL-1 β , kadar TNF- α dan kadar PGE2 semua kelompok berdistribusi normal, sehingga perbedaan antar kelompok di uji menggunakan analisis varian.

Hasil uji Kruskal Wallis menunjukkan terdapat perbedaan bermakna jumlah hifa antar kelompok ($p < 0,05$) dan dilanjutkan dengan uji Mann Whitney. Hasil uji Kruskal Wallis menunjukkan tidak terdapat perbedaan bermakna pada jumlah neutrofil dan kerusakan mukosa antar kelompok ($p > 0,05$).

Data kadar IL-1 β dan kadar TNF- α bersifat homogen sehingga data dianalisis menggunakan uji ANOVA. Hasil analisis varian menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar IL-1 β dan kadar TNF- α antar kelompok ($p < 0,05$) dan dilanjutkan uji LSD. Data kadar PGE2 bersifat tidak homogen sehingga data dianalisis menggunakan uji Brown-Forsythe. Hasil analisis varian menunjukkan terdapat perbedaan bermakna kadar PGE2 antar kelompok ($p < 0,05$) dan dilanjutkan uji Games-Howell.

Analisis jalur menggunakan *structural equation model based partial least square* (SEM-PLS) didapatkan hubungan yang signifikan dari jalur kadar IL-1 β ke jumlah netrofil ($p = 0,049$), jumlah netrofil ke kadar TNF- α ($p = 0,002$), dan kadar PGE2 ke jumlah netrofil ($p = 0,005$). Kekuatan jalur kadar IL-1 β ke jumlah netrofil ($\beta = 0,297$), jumlah netrofil ke kadar TNF- α ($\beta = 0,426$), dan kadar PGE2 ke jumlah netrofil ($\beta = 0,336$) dengan interaksi positif semua.

Kesimpulan menunjukkan pemberian ekstrak teripang emas (*S.hermanni*) mampu menurunkan jumlah hifa, netrofil dan menurunkan kadar TNF- α dan PGE2 dibandingkan dengan kontrol negatif. Kombinasi flukonazol - ekstrak teripang emas (*S.hermanni*) yang paling banyak menurunkan jumlah hifa, netrofil dan kadar IL-1 β . Pemberian ekstrak teripang emas (*S.hermanni*) sendiri tidak memberikan efek terhadap kerusakan mukosa vagina mencit BALB/c yang diinokulasi oleh *C.albicans*, meskipun dapat menurunkan jumlah hifa, netrofil, TNF- α dan PGE2. Pemberian ekstrak teripang emas (*S.hermanni*) mampu menurunkan jumlah netrofil dan kadar TNF- α dengan melalui jalur PGE2, netrofil dan TNF- α , serta melalui jalur IL-1 β , netrofil dan TNF- α .

SUMMARY

PROTECTION MECHANISM OF GOLDEN SEA CUCUMBER EXTRACT (*STICHOPUS HERMANNI*) THROUGH REDUCTION OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE VAGINAL MUCOSA OF BALB/C MICE INNOCULATED WITH *C.ALBICANS*

Candida infections cause a fairly high morbidity rate in the world, including vulvovaginitis candida (vulvovaginal candidiasis / VVC) and recurrent vulvovaginitis (recurrent VVC / RVVC), where the highest prevalence in women within productive age. Treatment for candidal vulvovaginitis requires long-term treatment. Standard treatment to eliminate the fungus and symptomatic treatment often results in systemic side effects. The adjuvant therapeutic approach for candida vulvovaginitis and recurrent vulvovaginitis aims to reduce the number of fungi that cause infection, reduce levels of pro-inflammatory cytokines and reduce vaginal mucosal damage.

The pathogenicity of *Candida albicans* in causing candidal vaginitis is caused by a change in the shape of yeast cells into hyphae. The formation of these hyphae will trigger an inflammatory reaction that causes symptoms. So that efforts to inhibit the formation of *Candida* hyphae will relieve symptoms. Meanwhile neutrophils are the most abundant leukocyte in circulation, and have been considered as the first line of defense of the immune system. Neutrophils also act as mediators of inflammation. However, in patients with candidal vaginitis, as well as in some studies using mice, recruitment of neutrophils into the vaginal lumen is positively correlated with disease symptoms. Many studies have targeted neutrophil removal as a treatment for candidal vaginitis.

Several proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 1 β (IL-1 β) and prostaglandin E2 (PGE2) were found to be elevated in women with candidal vaginitis. Tumor necrosis factor (TNF) exhibits a large number of functions in host defense mechanisms, whereas excessive release of TNF in inflammation promotes tissue damage. Cytokines released in the inflammatory environment can influence the development of microorganisms either by promoting their growth or exhibiting antimicrobial activity. Excessive release of TNF during inflammation is associated with the development of pain, cell infiltration, and tissue structural damage. Likewise, there is an increase in the activity of the NLRP3 inflammasome where pro-IL-1 β changes to IL-1 β . This increase in IL-1 β is usually followed by an increase in neutrophil recruitment. The increase in PGE2 during *C. albicans* infection may be associated with fungal colonization, as it facilitates the morphological transition of yeast to pseudohyphae. While *C. albicans* itself can produce PGE2 compounds using fatty acids available in the host. PGE2 downregulates the immune response to become unprotected during the candidiasis phase.

This study aimed to analyze the mechanism of decreasing pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- and PGE2) in the vaginal mucosa of BALB/c mice inoculated with *C. albicans* after administration of golden sea cucumber (*Stichopus hermannii*) extract.

The design of this study was a pure experimental study using a post-test only control group design. The study began with the administration of *C. albicans* intravaginally and observed *C. albicans* colonization and neutrophil infiltration in the infected group (on the fourth day). Then the golden sea cucumber (*Stichopus hermannii*) extract was administered to the treatment group andazole to the control

group (+) for seven days. Then the parameters studied were examined, namely the number of *C. albicans* hyphae, the number of neutrophils, IL-1 β levels, TNF- α levels, PGE2 levels, and vaginal mucosal damage.

The results of the Shapiro-Wilk test showed that the data on the number of hyphae, the number of neutrophils and mucosal damage were not normally distributed. Differences in the number of hyphae, number of neutrophils and mucosal damage between groups were analyzed using the Kruskal Wallis test. Data on IL-1 β levels, TNF- α levels and PGE2 levels in all groups were normally distributed, so differences between groups were tested using analysis of variance.

The results of the Kruskal Wallis test showed that there was a significant difference in the number of hyphae between groups ($p < 0.05$) and continued with the Mann Whitney test. The results of the Kruskal Wallis test showed that there was no significant difference in the number of neutrophils and mucosal damage between groups ($p > 0.05$).

The data of IL-1 β levels and TNF- α levels were homogeneous so that the data were analyzed using the ANOVA test. Where the results of the analysis of variance showed that there were significant differences in levels of IL-1 β and TNF- α levels between groups ($p < 0.05$) and continued with the LSD test. PGE2 content data is not homogeneous so the data were analyzed using the Brown-Forsythe test. Where the results of the analysis of variance showed that there was a significant difference in PGE2 levels between groups ($p < 0.05$) and continued with the Games-Howell test.

From the path analysis using a structural equation model based on partial least squares (SEM-PLS) obtained a significant relationship from the path of IL-1 β levels to the number of neutrophils ($p = 0.049$), the number of neutrophils to TNF- α levels ($p = 0.002$), and levels of PGE2 to the neutrophil count ($p = 0.005$). The strength of the pathway of IL-1 β levels to the number of neutrophils ($\beta = 0.297$), the number of neutrophils to TNF- levels ($\beta = 0.426$), and PGE2 levels to the number of neutrophils ($\beta = 0.336$) with all positive interactions.

In conclusion, the administration of *S.hermanni* extract was able to reduce the number of hyphae, neutrophils and reduce the levels of TNF- α and PGE2 compared to the negative control. The combination of fluconazole - *S.hermanni* extract decreased the most hyphae count, neutrophils and IL-1 β levels. The administration of *S. hermanni* extract itself had no effect on the vaginal mucosal damage of BALB/c mice inoculated by *C. albicans*, although it could reduce the number of hyphae, neutrophils, TNF- α and PGE2. The administration of *S.hermanni* extract was able to reduce the number of neutrophils and TNF- levels through the PGE2, neutrophil and TNF- pathways, as well as through the IL-1 β , neutrophil and TNF- α pathways.

ABSTRAK

MEKANISME PROTEKSI EKSTRAK TERIPANG EMAS (*STICHOPUS HERMANNI*) MELALUI PENURUNAN SITOKIN PRO INFLAMASI PADA MUKOSA VAGINA MENCIT BALB/C YANG DIINOKULASI *C.ALBICANS*

Latar Belakang : Vaginitis candida disebabkan perubahan bentuk dari sel *yeast* menjadi bentuk hifa dan memicu reaksi peradangan yang menimbulkan gejala. Netrofil adalah garis pertahanan pertama dari sistem kekebalan tubuh, tetapi pada penderita vaginitis candida perekrutan neutrofil ke dalam lumen vagina berkorelasi positif dengan gejala penyakit yang terjadi. Hal ini ditunjang dengan keluarnya sitokin-sitokin proinflamasi seperti faktor nekrosis tumor alfa ($\text{TNF-}\alpha$), interleukin 1β ($\text{IL-}1\beta$) dan prostaglandin E2 (PGE2). Ekstrak teripang emas (*Stichopus hermanni*) telah banyak diteliti terutama untuk anti jamur dan bakteri, anti peradangan, anti oksidan dan lain-lain.

Tujuan : Menganalisis mekanisme penurunan sitokin pro inflamasi ($\text{IL-}1\beta$, $\text{TNF-}\alpha$ dan PGE2) serta penurunan jumlah hifa, jumlah netrofil dan kerusakan mukosa pada mukosa vagina mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* setelah pemberian ekstrak teripang emas (*S.hermanii*).

Metode : Jenis penelitian eksperimental murni menggunakan desain penelitian *post-test only control group design*. Unit eksperimentalnya terdiri dari 36 mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* per vaginam dan dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok yang tidak mendapatkan perlakuan (K-), kelompok yang mendapatkan pengobatan standar flukonazol (K+), kelompok yang mendapatkan perlakuan ekstrak teripang emas (*S.hermanii*) (P1) dan kelompok yang mendapatkan perlakuan pengobatan standar flukonazol ditambah ekstrak teripang emas (*S.hermanii*) (P2). Jumlah hifa *C.albicans*, netrofil dan kerusakan mukosa vagina dilihat dari pemeriksaan mikroskopis jaringan mukosa vagina. Kadar sitokin $\text{IL-}1\beta$, $\text{TNF-}\alpha$ dan PGE2 dilihat dari pemeriksaan ELISA sampel darah.

Hasil : Hasil pengamatan jaringan mukosa vagina mencit, terdapat perbedaan bermakna jumlah hifa ($p=0,001$) dan tidak terdapat perbedaan bermakna pada jumlah neutrofil ($p=0,070$) dan kerusakan mukosa ($p=0,218$) antar kelompok. Dari serum darah mencit terdapat perbedaan bermakna kadar $\text{IL-}1\beta$ ($p=0,001$), kadar $\text{TNF-}\alpha$ ($p=0,001$) dan kadar PGE2 ($p=0,001$) antar kelompok. Dari analisis jalur menggunakan *structural equation model based partial least square* (SEM-PLS) didapatkan hubungan yang signifikan dari jalur kadar $\text{IL-}1\beta$ ke jumlah netrofil ($p = 0,049$), jumlah netrofil ke kadar $\text{TNF-}\alpha$ ($p = 0,002$), dan kadar PGE2 ke jumlah netrofil ($p = 0,005$). Kekuatan jalur kadar $\text{IL-}1\beta$ ke jumlah netrofil ($\beta = 0,297$), jumlah netrofil ke kadar $\text{TNF-}\alpha$ ($\beta = 0,426$), dan kadar PGE2 ke jumlah netrofil ($\beta = 0,336$) dengan interaksi positif semua..

Kesimpulan : Pemberian ekstrak teripang emas (*S.hermanii*) mampu menurunkan jumlah netrofil dan kadar $\text{TNF-}\alpha$ dengan melalui jalur PGE2, netrofil dan $\text{TNF-}\alpha$ dan melalui jalur $\text{IL-}1\beta$, netrofil dan $\text{TNF-}\alpha$. Pemberian ekstrak teripang emas (*S.hermanii*) sendiri tidak mampu mencegah kerusakan mukosa vagina yang sudah terjadi serta didapatkan kenaikan kadar $\text{IL-}1\beta$.

Kata Kunci : ekstrak teripang emas, *Stichopus hermanni*, vaginitis candida, $\text{TNF-}\alpha$ netrofil

ABSTRACT

PROTECTION MECHANISM OF GOLDEN SEA CUCUMBER EXTRACT (*STICHOPUS HERMANNI*) THROUGH REDUCTION OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE VAGINAL MUCOSA OF BALB/C MICE INNOCULATED WITH *C.ALBICANS*

Background: *Candida vaginitis* is caused by changes in the shape of yeast cells into hyphae and triggers an inflammatory reaction that causes symptoms. Neutrophils are the first line of defense of the immune system, but in patients with candidal vaginitis the recruitment of neutrophils into the vaginal lumen is positively correlated with symptoms of the disease. This is supported by the release of proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 1 β (IL-1 β) and prostaglandin E2 (PGE2). Golden sea cucumber (*Stichopus hermanni*) extract has been widely studied, especially for anti-fungal and bacterial, anti-inflammatory, anti-oxidant and others.

Objective: To analyze the mechanism of decreasing pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α and PGE2) as well as decreasing the number of hyphae, number of neutrophils and mucosal damage to the vaginal mucosa of BALB/c mice inoculated with *C.albicans* after administration of golden sea cucumber extract (*S.hermani*).

Methods: This type of research is true experimental using a post-test only control group design. The experimental unit consisted of 36 BALB/c mice that were inoculated vaginally with *C. albicans* and divided into 4 groups, namely the group that did not receive treatment (K-), the group that received standard fluconazole treatment (K+), the group that received treatment with golden sea cucumber extract (*S.hermani*) (P1) and the group that received standard treatment with fluconazole plus gold sea cucumber extract (*S.hermani*) (P2). The number of *C.albicans* hyphae, neutrophils and vaginal mucosal damage was seen from the microscopic examination of the vaginal mucosal tissue. Cytokine levels of IL-1 β , TNF- and PGE2 were seen from the ELISA examination of blood samples.

Results: There was a significant difference in the number of hyphae ($p = 0.001$) and there was no significant difference in the number of neutrophils ($p = 0.070$) and mucosal damage ($p = 0.218$) between groups. From the blood serum of mice, there were significant differences in IL-1 β levels ($p=0.001$), TNF- α levels ($p=0.001$) and PGE2 levels ($p=0.001$) between groups. From the path analysis using a structural equation model based on partial least squares (SEM-PLS) obtained a significant relationship from the path of IL-1 β levels to the number of neutrophils ($p = 0.049$), the number of neutrophils to TNF- levels ($p = 0.002$), and levels of PGE2 to the neutrophil count ($p = 0.005$). The strength of the pathway of IL-1 β levels to the number of neutrophils ($\beta = 0.297$), the number of neutrophils to TNF- levels ($\beta = 0.426$), and PGE2 levels to the number of neutrophils ($\beta = 0.336$) with all positive interactions.

Conclusion: Gold sea cucumber extract (*S.hermani*) was able to reduce the number of neutrophils and TNF- α levels through the PGE2, neutrophil and TNF- α pathways and through the IL-1 β , neutrophil and TNF- α pathways. The administration of gold sea cucumber extract (*S.hermani*) alone was not able to prevent the damage to the vaginal mucosa that had already occurred and an increased in IL-1 β levels was found.

Keywords: Gold sea cucumber extract, *Stichopus hermanni*, candida vaginitis, TNF- α neutrophils.

DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan	i
Sampul Dalam	ii
Lembar Pengesahan	iv
Surat Pernyataan Penelitian	vi
Penetapan Panitia Penguji	vii
UCAPAN TERIMA KASIH	viii
RINGKASAN	xiii
ABSTRAK	xv
DAFTAR ISI.....	xix
DAFTAR TABEL	xxi
DAFTAR GAMBAR	xxii
DAFTAR LAMPIRAN	xxiii
DAFTAR ISTILAH	xxiv
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	7
1.3.1 Tujuan umum	7
1.3.2 Tujuan khusus	7
1.4 Manfaat Penelitian	9
1.4.1 Manfaat teoritis	9
1.4.2 Manfaat praktis	9
 BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA	 10
2.1 Vaginitis Candida	10
2.2 Pengenalan Candida oleh Sel Epitel Vagina	11
2.3 Respon Immunologis Vaginitis Candida	15
2.4 Prostaglandin (PG) dan <i>Cyclooxygenase</i> (COX)	17
2.5 Teripang Emas (<i>Stichopus hermannii</i>)	19
2.5.1 Saponin triterpen	21
2.5.2 Sifat imunomodulator saponin asetat	22
2.5.3 Aktivitas antijamur	24
2.6 Mencit (<i>Murine</i>) Sebagai Model Untuk Vaginitis.....	26
2.7 <i>Candida albicans</i>	27
2.7.1 Morfologi dan identifikasi	27
2.7.2 Struktur antigenik	28
2.7.3 Patogenesis dan patologi	28
2.7.4 Pemeriksaan laboratorium diagnostik	30
2.7.5 Imunitas	33
2.7.6 Pengobatan	33
2.7 Kerangka Teoritis	34

BAB 3 KERANGKA KONSEPTUAL	35
3.1 Kerangka Konseptual	35
3.2 Penjelasan Kerangka Konseptual	36
3.3 Hipotesis	37
 BAB 4 MATERI DAN METODE PENELITIAN	 39
4.1 Desain Penelitian	39
4.2 Unit Eksperimen Dan Replikasi	42
4.2.1 Unit Eksperimen	42
4.2.2 Replikasi	46
4.3 Variabel Penelitian dan Definisi Operasional	47
4.3.1 Variabel Penelitian	47
4.3.2 Definisi Operasional Variabel	48
4.4 Alat dan Bahan Penelitian	49
4.5 Kerangka Operasional Penelitian	51
4.6 Metode Kerja	53
4.6.1 Inokulasi <i>C.albican</i> per vagina	53
4.6.2 Pengambilan sampel cairan vagina mencit untuk pemeriksaan hifa Candida dan neutrofil (PMN).....	54
4.6.3 Pemeriksaan hifa Candida dan jumlah neutrofil (PMN)	54
4.6.4 Pengambilan sampel serum untuk pemeriksaan IL-1 β , kadar TNF- α dan PGE2	54
4.6.5 Prosedur pengukuran kadar IL-1 β , kadar TNF- α dan PGE2 menggunakan teknik ELISA	55
4.6.6 Pengambilan jaringan vagina untuk pemeriksaan kerusakan sel vagina	56
4.6.7 Ekstraksi <i>Stichopus hermanii</i>	57
4.6.8 Pemberian Ekstrak <i>Stichopus hermanii</i>	58
4.7 Analisis Data	58
 BAB 5 HASIL PENELITIAN	 61
5.1 Data Penelitian Tahap I	62
5.1.1 Hasil nilai rerata dan standar deviasi pemeriksaan variabel pada masing-masing kelompok perlakuan penelitian tahap I	62
5.1.2 Hasil pemeriksaan netrofil pada jaringan vagina mencit BALB/c pada penelitian tahap I	63
5.1.3 Hasil pemeriksaan TNF- α pada jaringan vagina mencit BALB/c pada penelitian tahap I	63
5.2 Analisis Hasil Penelitian Tahap I	64
5.2.1 Analisis uji normalitas data penelitian tahap I	64
5.2.2 Analisis pemeriksaan netrofil pada jaringan vagina mencit BALB/c penelitian tahap I	65
5.2.3 Analisis pemeriksaan ELISA TNF- α pada serum mencit BALB/c penelitian tahap I	66
5.3 Data Penelitian Tahap II	67
5.3.1 Hasil nilai rerata dan standar deviasi pemeriksaan variabel pada masing-masing kelompok perlakuan penelitian tahap II	67
5.3.2 Hasil pemeriksaan hifa pada jaringan vagina mencit BALB/c pada penelitian tahap II	69
5.3.3 Hasil pemeriksaan netrofil pada jaringan vagina mencit BALB/c	

	pada penelitian tahap II	70
5.3.4	Hasil pemeriksaan ELISA IL-1 β pada serum mencit BALB/c pada penelitian tahap II	72
5.3.5	Hasil pemeriksaan ELISA TNF- α pada serum mencit BALB/c pada penelitian tahap II	74
5.3.6	Hasil pemeriksaan ELISA PGE2 pada serum mencit BALB/c pada penelitian tahap II	75
5.3.7	Hasil pemeriksaan kerusakan pada jaringan vagina mencit Balb/c pada penelitian tahap II	76
5.4	Analisis Hasil Penelitian Tahap II	78
5.4.1	Analisis uji normalitas data penelitian tahap II	78
5.4.2	Analisis pemeriksaan hifa pada jaringan vagina mencit BALB/c pada penelitian tahap II	79
5.4.3	Analisis pemeriksaan netrofil pada jaringan vagina mencit BALB/c pada penelitian tahap II	80
5.4.4	Analisis pemeriksaan ELISA IL-1 β pada serum mencit BALB/c pada penelitian tahap II	80
5.4.5	Analisis pemeriksaan ELISA TNF- α pada serum mencit BALB/c pada penelitian tahap II	82
5.4.6	Analisis pemeriksaan ELISA PGE2 pada serum mencit BALB/c pada penelitian tahap II	83
5.4.7	Analisis pemeriksaan kerusakan pada jaringan vagina mencit BALB/c pada penelitian tahap II	84
5.4.8	Analisis hubungan kausalistik antar variabel yang diteliti pada penelitian tahap II	85
BAB	6 PEMBAHASAN	87
6.1	Gambaran umum penelitian	87
6.2	Aktivitas ekstrak teripang emas (<i>Stichopus hermanni</i>) terhadap hifa <i>Candida albicans</i>	89
6.3	Aktivitas ekstrak teripang emas (<i>Stichopus hermanni</i>) terhadap jumlah netrofil.....	91
6.4	Aktivitas ekstrak teripang emas (<i>Stichopus hermanni</i>) terhadap kadar IL-1 β	93
6.5	Aktivitas ekstrak teripang emas (<i>Stichopus hermanni</i>) terhadap kadar TNF- α	94
6.6	Aktivitas ekstrak teripang emas (<i>Stichopus hermanni</i>) terhadap kadar PGE2	96
6.7	Aktivitas ekstrak teripang emas (<i>Stichopus hermanni</i>) terhadap kerusakan mukosa vagina.....	98
6.8	Analisis jalur aktivitas ekstrak teripang emas (<i>Stichopus hermanni</i>) terhadap proteksi vagina akibat infeksi dengan <i>Candida albicans</i> ..	100
6.9	Keterbatasan penelitian	102
BAB	7 PENUTUP	103
7.1	Kesimpulan	103
7.2	Saran	104
	REFERENSI	105
	LAMPIRAN	111

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Definisi Operasional Variabel	48
Tabel 5.1	Hasil nilai rerata dan standar deviasi (SD) pemeriksaan variabel pada masing-masing kelompok pada penelitian tahap I	62
Tabel 5.2	Hasil uji distribusi normalitas data penelitian tahap I	64
Tabel 5.3	Perbedaan jumlah neutrofil antar kelompok penelitian tahap I ...	65
Tabel 5.4	Perbedaan kadar TNF- α antar kelompok penelitian tahap I	66
Tabel 5.5	Hasil uji Mann Whitney pada kadar TNF- α penelitian tahap I.....	66
Tabel 5.6	Hasil nilai rerata dan standar deviasi (SD) pemeriksaan variabel antara dan tergantung pada masing-masing kelompok penelitian tahap II.....	68
Tabel 5.7	Hasil uji distribusi normalitas data penelitian tahap II	78
Tabel 5.8	Perbedaan jumlah hifa antar kelompok penelitian tahap II	79
Tabel 5.9	Hasil uji Mann Whitney pada jumlah hifa penelitian tahap II.....	79
Tabel 5.10	Perbedaan jumlah neutrofil antar kelompok penelitian tahap II ...	80
Tabel 5.11	Perbedaan kadar IL-1 β antar kelompok penelitian tahap II	81
Tabel 5.12	Hasil uji LSD pada kadar IL-1 β penelitian tahap II.....	81
Tabel 5.13	Perbedaan kadar TNF- α antar kelompok penelitian tahap II.....	82
Tabel 5.14	Hasil uji LSD pada kadar TNF- α penelitian tahap II.....	82
Tabel 5.15	Perbedaan kadar PGE2 antar kelompok penelitian tahap II.....	83
Tabel 5.16	Hasil uji Games-Howell pada kadar PGE2 penelitian tahap II	84
Tabel 5.17	Perbedaan jumlah kerusakan mukosa antar kelompok penelitian tahap II	84

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Perubahan <i>yeast</i> menjadi hifa sebagai pemicu candidiasis	11
Gambar 2.2	Interaksi <i>C.albicans</i> dengan epitel vagina dan sel imun bawaan ...	12
Gambar 2.3	Aktivasi <i>NLRP3 inflammasome</i>	14
Gambar 2.4	Mekanisme efektor untuk pembersihan <i>Candida</i>	16
Gambar 2.5	Hubungan antara NF- κ B dengan COX-2	18
Gambar 2.6	Kerangka Teoritis	34
Gambar 3.1	Kerangka konseptual penelitian	35
Gambar 4.1	Rancangan penelitian tahap I	40
Gambar 4.2	Rancangan penelitian tahap II	41
Gambar 4.3	Kerangka Operasional Penelitian tahap I	51
Gambar 4.4	Kerangka Operasional Penelitian tahap II	52
Gambar 5.1	Rerata jumlah netrofil pada jaringan vagina mencit BALB/c masing-masing kelompok pada penelitian tahap I	63
Gambar 5.2	Rerata kadar TNF- α pada serum darah mencit BALB/c masing-masing kelompok pada penelitian tahap I.....	64
Gambar 5.3	Rerata jumlah hifa pada jaringan vagina mencit BALB/c masing-masing kelompok pada penelitian tahap II	69
Gambar 5.4	Perbandingan gambaran elemen hifa pada mukosa vagina pada beberapa kelompok perlakuan penelitian tahap II	70
Gambar 5.5	Rerata jumlah netrofil pada jaringan vagina mencit BALB/c masing-masing kelompok pada penelitian tahap II	71
Gambar 5.6	Perbandingan gambaran inflamasi mukosa vagina pada beberapa kelompok perlakuan pada penelitian tahap II	72
Gambar 5.7	Rerata kadar IL-1 β pada serum darah mencit BALB/c masing-masing kelompok pada penelitian tahap II	73
Gambar 5.8	Rerata kadar TNF- α pada serum darah mencit BALB/c masing-masing kelompok pada penelitian tahap II	74
Gambar 5.9	Rerata kadar PGE2 pada serum darah mencit BALB/c masing-masing kelompok pada penelitian tahap II.....	75
Gambar 5.10	Rerata nilai kerusakan pada jaringan vagina mencit BALB/c masing-masing kelompok pada penelitian tahap II	76
Gambar 5.11	Perbandingan gambaran epitel pada mukosa vagina pada beberapa kelompok perlakuan pada penelitian tahap II	77
Gambar 5.12	Model analisis jalur menggunakan <i>structural equation model</i> <i>based partial least square</i> (SEM-PLS)	86

DAFTAR LAMPIRAN

LAMPIRAN 1. SURAT KETERANGAN LAIK ETIK	111
LAMPIRAN 2. SURAT KETERANGAN IDENTIFIKASI TERIPANG	112
LAMPIRAN 3. SURAT KETERANGAN CANDIDA ALBICANS	113
LAMPIRAN 4. ARTIKEL JURNAL	114
LAMPIRAN 5. HASIL UJI STATISTIK	128
LAMPIRAN 6. FOTO PENELITIAN	157

DAFTAR ISTILAH

AA	<i>Arachidonic Acid</i>
AIM2	<i>Absent In Melanoma 2</i>
ALRs	<i>AIM2-Like Receptors</i>
ALS	<i>Amyotrophic Lateral Sclerosis</i>
ALT	<i>Alanine Transaminase</i>
AMP	<i>Antimicrobial Peptide</i>
APCs	<i>Antigen Presenting Cells</i>
APS-1	<i>Autoimmune Polyendocrine Syndrome-1</i>
ASC	<i>Apoptosis Associated Speck-Like Protein</i>
AST	<i>Aspartate Aminotransferase</i>
ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
BALB/c	<i>Bagg Albino Inbred Research Mouse Strain</i>
BCL10	<i>B-cell lymphoma/leukemia 10</i>
Bcl-2	<i>B-cell lymphoma protein 2</i>
BCR	<i>B-cell receptor</i>
Bfl-1	<i>Bcl-2-related protein A1</i>
BMDC	<i>Bone Marrow Dendritic Cells</i>
CARD	<i>Caspase-Associated Recruitment Domain</i>
CD	<i>Cluster Of Differentiation</i>
c-FLIP	<i>Cellular FLIP</i>
CFU	<i>Colony-Forming Unit</i>
CHROMagar	<i>Chromogenic Culture Media Agar (commercial media agar)</i>
CLR	<i>C-Type Lectin Receptor</i>
CMC	<i>Chronic Mucocutaneous Candidiasis</i>
COX-2	<i>Cyclooxygenase-2</i>
CR3	<i>Complement Receptor 3</i>
CRD	<i>Carbohydrate Recognition Domain</i>
DAMPs	<i>Damage-Associated Molecular Patterns</i>
DCs	<i>Dendritic Cells</i>
DC-SIGN/SIGNR1	<i>Dendritic Cell-Specific Intercellular Adhesion Molecule-3-Grabbing Non-Integrin</i>
Dectin-1	<i>Dendritic Cell-Associated C-Type Lectin-1</i>
DHA	<i>Docosahexaenoic Acid</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
EC	<i>Endothelial Cell</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunoassay</i>
EPA	<i>Eicosapentaenoic Acid</i>
FLICE	<i>FADD-like IL-1β-converting enzyme</i>
FLIP	<i>FLICE inhibitory protein</i>
G-CSF	<i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>
GAL3	<i>Galectin-3</i>
GGT	<i>Gamma-Glutamyl Transferase</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor</i>
HMGB1	<i>High-Mobility-Group Box 1</i>
HPF (hpf)	<i>High-Power Field</i>
IAP	<i>Inhibitors of apoptosis proteins</i>
ICAM-1	<i>Intercellular adhesion molecule-1</i>
IFN	<i>Interferon</i>

I κ B	<i>Inhibitor kappa B</i>
IKK	<i>IκB kinase</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IL-1 β	<i>Interleukin 1 Beta</i>
iNOS	<i>Inducible NOS</i>
IP-10	<i>Interferon gamma-induced protein 10</i>
KOH	<i>K (Potassium) hydroxide</i>
LDH	<i>Lactate dehydrogenase</i>
LP	<i>Lamina Propria</i>
LSD	<i>Least Significant Difference</i>
MALDI-TOF-MS	<i>Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time Of flight Mass Spectrometry</i>
MALT	<i>Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma Translocation Protein 1</i>
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MBL	<i>Mannose Binding Lectin</i>
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein-1</i>
MINCLE	<i>Macrophage-Inducible C-Type Lectin</i>
MIP-1	<i>Macrophage Inflammatory Protein 1</i>
MKP-1	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase Phosphatase 1</i>
MR	<i>Mannose Receptor</i>
mRNA	<i>Messenger RNA</i>
MyD88	<i>Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88</i>
NAC	<i>Non-albicans Candida</i>
NETs	<i>Neutrophils Extracellular Traps</i>
NF- κ B	<i>Nuclear Factor Kappa-Light-Chain-Enhancer Of Activated B Cells</i>
NK cells	<i>Natural Killer Cells</i>
NLRs	<i>NOD Like Receptors</i>
NLRP3	<i>NLR Family, Pyrin Domain Containing 3</i>
NOD	<i>Nucleotide-Binding Oligomerization Domain</i>
NOS	<i>Nitric Oxide Synthase</i>
NSAID	<i>Non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>
OD450	<i>Optical Density with a 450 nm filter</i>
OPC	<i>Oropharangeal Candidiasis</i>
PAMPs	<i>Pathogen Associated Molecular Patterns</i>
PBS	<i>Phosphate-Buffered Saline</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PG	<i>Prostaglandin</i>
PGE2	<i>Prostaglandin E₂</i>
PLB1	<i>Phospholipase B1</i>
PMN	<i>Polymorphonuclear Leukocyte</i>
PRRs	<i>Pattern Recognition Receptors</i>
RANTES	<i>Regulated On Activation, Normal T Cell Expressed And Secreted</i>
RelA	<i>v-Rel Reticuloendotheliosis Viral Oncogene Homolog A</i>
RIG	<i>Retinoic Acid-Inducible Gene</i>
RLRs	<i>RIG I-Like Receptors</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
RVVC	<i>Recurrent VVC</i>

RVVI	<i>Recurrent VVI</i>
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i>
S100A8	<i>S100 calcium-binding protein A8</i>
SAPS	<i>Secreted Aspartic Proteases</i>
SD	<i>Standard Deviation</i>
SDA	<i>Sabouraud-Dextrose Agar</i>
SEM-PLS	<i>Structural Equation Model Based Partial Least Square</i>
SERPINS	<i>Serine Protease Inhibitors</i>
Streptavidin-HRP	<i>Streptavidin Conjugated to Horseradish Peroxidase</i>
SYK	<i>Spleen Tyrosine Kinase</i>
TCR	<i>T-Cell Receptors</i>
TIR	<i>Toll/interleukin-1 receptor</i>
TLRs	<i>Toll-Like Receptors</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
TNFR	<i>TNF receptor</i>
TRIF	<i>TIR-Domain-Containing Adapter-Inducing Interferon-β</i>
VEC	<i>Vaginal Epithelial Cells</i>
VVC	<i>Vulvovaginal Candidiasis</i>
VVI	<i>Vulvovaginal Infections</i>