

## DAFTAR ISI

	Halaman
Sampul Depan .....	i
Sampul Dalam .....	ii
Prasyarat Gelar .....	iii
Lembar Pengesahan .....	iv
Penetapan Panitia Penguji Disertasi .....	v
Ucapan Terima Kasih .....	vi
Ringkasan .....	xii
Summary .....	xvi
Abstrak .....	xx
Abstract .....	xxi
Daftar Isi .....	xxii
Daftar Gambar .....	xxvi
Daftar Tabel .....	xxviii
Daftar Lampiran .....	xxix
Daftar Singkatan .....	xxx
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b> .....	1
1.1 Latar Belakang Masalah .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.3.1 Tujuan umum .....	5
1.3.2 Tujuan khusus .....	5
1.4 Manfaat Penelitian .....	6
1.4.1 Manfaat teoritis .....	6
1.4.2 Manfaat praktis .....	7
<b>BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA</b> .....	8
2.1 Kandidiasis Oral .....	8
2.1.1 Definisi kandidiasis oral .....	8
2.1.2 Etiologi dan faktor predisposisi kandidiasis oral ..	8
2.1.3 Klasifikasi kandidiasis oral .....	11
2.1.4 Diagnosis kandidiasis oral .....	13
2.1.5 Penatalaksanaan kandidiasis oral .....	14
2.2 Respons Imun <i>Host</i> terhadap Infeksi <i>Candida albicans</i> ...	15
2.2.1 Respons imun nonspesifik <i>host</i> terhadap Infeksi	
<i>Candida albicans</i> .....	16
2.2.2 Respons imun spesifik <i>host</i> terhadap Infeksi	
<i>Candida albicans</i> .....	23
2.3 Teh Hijau .....	26
2.3.1 Asal teh hijau .....	26
2.3.2 Klasifikasi teh .....	28
2.3.3 Komposisi kimia teh .....	29

2.3.4	Metabolisme EGCG .....	32
2.3.5	Bioavailabilitas EGCG .....	32
2.3.6	Ekstraksi EGCG teh hijau .....	34
2.3.7	Efek samping teh .....	34
2.3.8	Peran EGCG pada kandidiasis oral .....	35
2.3.9	Modulasi respons imun oleh EGCG .....	36
2.4	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> .....	37
2.5	Imunohistokimia .....	40
<b>BAB 3</b>	<b>KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS</b>	
	<b>PENELITIAN</b> .....	45
3.1	Kerangka Konseptual Penelitian .....	45
3.2	Hipotesis Penelitian .....	48
<b>BAB 4</b>	<b>METODE PENELITIAN</b> .....	49
4.1	Jenis dan Rancangan Penelitian .....	49
4.2	Unit Eksperimental, Replikasi, Randomisasi dan Unit Analisis .....	51
4.2.1	Unit eksperimental .....	51
4.2.2	Replikasi .....	52
4.2.3	Randomisasi .....	52
4.2.4	Unit analisis .....	53
4.3	Variabel Penelitian dan Definisi Operasional Variabel ...	53
4.3.1	Variabel penelitian .....	53
4.3.1.1	Variabel bebas .....	53
4.3.1.2	Variabel antara .....	53
4.3.1.3	Variabel tergantung .....	54
4.3.1.4	Variabel terkontrol .....	54
4.3.2	Definisi operasional variabel .....	54
4.4	Alat dan Bahan penelitian .....	56
4.4.1	Alat penelitian .....	56
4.4.2	Bahan penelitian .....	56
4.5	Lokasi dan Waktu Penelitian .....	57
4.5.1	Lokasi penelitian .....	57
4.5.2	Waktu penelitian .....	57
4.6	Prosedur Pengambilan Data Penelitian .....	58
4.6.1	Persiapan penelitian .....	58
4.6.2	Pelaksanaan penelitian .....	58
4.6.3	Prosedur pengamatan histologis dan imunohistokimia .....	60
4.6.4	ELISA terhadap kadar IL-17A .....	63
4.7	Analisis Data .....	64
4.8	Kerangka Operasional Penelitian .....	65
<b>BAB 5</b>	<b>HASIL DAN ANALISIS HASIL PENELITIAN</b> .....	66
5.1	Karakteristik Data Dasar Penelitian .....	67
5.2	Hasil Uji Homogenitas Berat Badan Tikus Wistar .....	69
5.3	Hasil Pemeriksaan Imunohistokimia dan ELISA .....	69

5.3.1 Hasil pemeriksaan imunohistokimia ekspresi Dectin-2 sel dendritik pada jaringan gingiva tikus Wistar .....	70
5.3.2 Hasil pemeriksaan imunohistokimia ekspresi IL-23 sel dendritik pada jaringan gingiva tikus Wistar .....	72
5.3.3 Hasil pemeriksaan imunohistokimia ekspresi ROR $\gamma$ t sel limfosit T pada jaringan gingiva tikus Wistar .....	75
5.3.4 Hasil pemeriksaan imunohistokimia ekspresi IL-17A sel limfosit T pada jaringan gingiva tikus Wistar .....	77
5.3.5 Hasil pemeriksaan ELISA kadar IL-17A pada plasma darah tikus Wistar .....	80
5.3.6 Hasil pemeriksaan imunohistokimia ekspresi $\beta$ -defensin 2 sel epitel pada jaringan gingiva tikus Wistar .....	82
5.3.7 Hasil pemeriksaan imunohistokimia sel yang terinfeksi <i>C. albicans</i> pada jaringan gingiva tikus Wistar .....	84
5.4 Hubungan Kausalistik Antar Variabel yang Diteliti .....	87
<b>BAB 6 PEMBAHASAN</b> .....	93
6.1 Homogenitas Karakteristik Data Dasar Penelitian .....	93
6.2 Aktivitas Pemberian EGCG Teh Hijau dalam Menghambat Kandidiasis Oral pada Kondisi Imunokompromais melalui Ekspresi Dectin-2 sebagai Reseptor $\alpha$ -Mannans.....	93
6.3 Aktivitas Pemberian EGCG Teh Hijau dalam Menghambat Kandidiasis Oral pada Kondisi Imunokompromais melalui Ekspresi IL-23.....	96
6.4 Aktivitas Pemberian EGCG Teh Hijau dalam Menghambat Kandidiasis Oral pada Kondisi Imunokompromais melalui Ekspresi ROR $\gamma$ t .....	98
6.5 Aktivitas Pemberian EGCG Teh Hijau dalam Menghambat Kandidiasis Oral pada Kondisi Imunokompromais melalui Ekspresi IL-17A .....	99
6.6 Aktivitas Pemberian EGCG Teh Hijau dalam Menghambat Kandidiasis Oral pada Kondisi Imunokompromais melalui Kadar IL-17A .....	102
6.7 Aktivitas Pemberian EGCG Teh Hijau dalam Menghambat Kandidiasis Oral pada Kondisi Imunokompromais melalui Ekspresi $\beta$ -Defensin 2 .....	104
6.8 Aktivitas Pemberian EGCG Teh Hijau dalam Menghambat Kandidiasis Oral pada Kondisi Imunokompromais melalui Sel yang Terinfeksi <i>C. albicans</i> .....	106

6.9	Temuan Baru .....	108
6.10	Tindak Lanjut Terhadap Temuan .....	109
6.11	Keterbatasan Penelitian .....	109
<b>BAB 7</b>	<b>KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>110</b>
7.1	Kesimpulan .....	110
7.2	Saran .....	110
<b>DAFTAR PUSTAKA</b>	<b>.....</b>	<b>111</b>
<b>LAMPIRAN</b>	<b>.....</b>	<b>123</b>

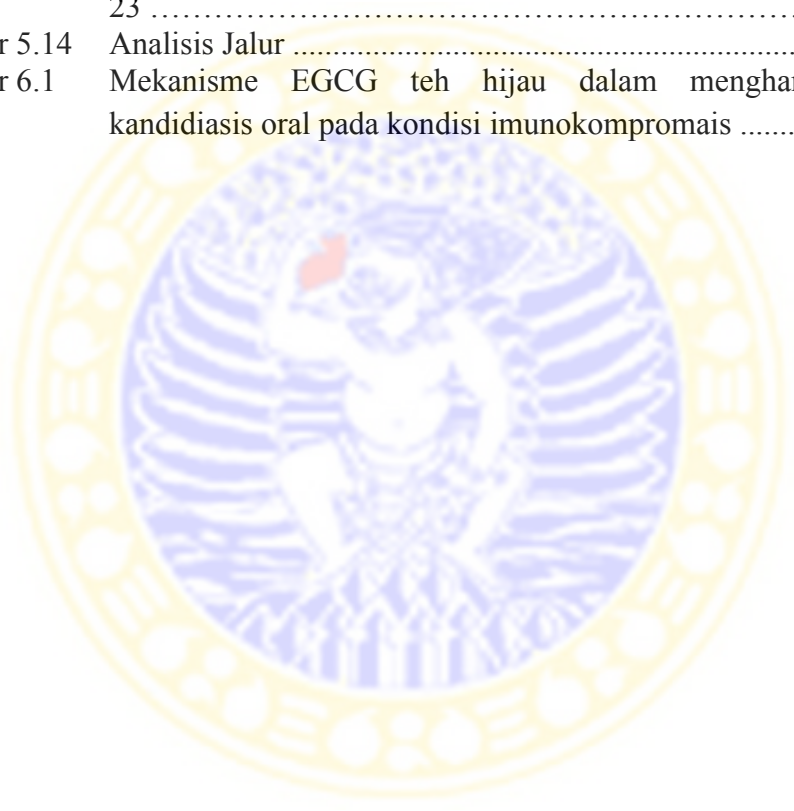


## DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1	Dinding Sel <i>C. albicans</i> dan PRR yang mengenalinya ..... 17
Gambar 2.2	Respons Imun <i>Host</i> terhadap Infeksi <i>C. albicans</i> ..... 19
Gambar 2.3	Kluster Dectin-2 dari <i>C-type lectins</i> ..... 21
Gambar 2.4	Diferensiasi Sel T yang berasal dari progenitor CD4+ ..... 23
Gambar 2.5	Struktur Molekul Katekin ..... 29
Gambar 2.6	Struktur Kimia EGCG ..... 31
Gambar 2.7	Modulasi Respons Imun oleh EGCG ..... 37
Gambar 2.8	<i>Indirect Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i> ..... 40
Gambar 2.9	Reaksi Antigen Antibodi dalam Imunohistokimia ..... 41
Gambar 2.10	Prosedur Utama Imunohistokimia ..... 43
Gambar 3.1	Kerangka Konseptual Penelitian ..... 45
Gambar 4.1	Rancang Bangun Penelitian ..... 49
Gambar 4.2	Kerangka Operasional Penelitian ..... 65
Gambar 5.1	Hasil pemeriksaan imunohistokimia untuk menunjukkan ekspresi Dectin-2 sel dendritik pada jaringan gingiva di masing-masing kelompok dosis EGCG pada hari ke-23 (pembesaran 400x) ..... 70
Gambar 5.2	Perbandingan rerata ekspresi Dectin-2 sel dendritik tikus pada masing-masing kelompok dosis EGCG pada hari ke-23 ..... 72
Gambar 5.3	Hasil pemeriksaan imunohistokimia untuk menunjukkan ekspresi IL-23 sel dendritik pada jaringan gingiva di masing-masing kelompok dosis EGCG pada hari ke-23 (pembesaran 400x) ..... 73
Gambar 5.4	Perbandingan rerata ekspresi IL-23 sel dendritik tikus pada masing-masing kelompok dosis EGCG pada hari ke-23 ..... 74
Gambar 5.5	Hasil pemeriksaan imunohistokimia untuk menunjukkan ekspresi ROR $\gamma$ t sel limfosit T pada jaringan gingiva di masing-masing kelompok dosis EGCG pada hari ke-23 (pembesaran 400x) ..... 75
Gambar 5.6	Perbandingan rerata ekspresi ROR $\gamma$ t sel limfosit T tikus pada masing-masing kelompok dosis EGCG pada hari ke-23 ..... 77
Gambar 5.7	Hasil pemeriksaan imunohistokimia untuk menunjukkan ekspresi IL-17A sel limfosit T pada jaringan gingiva di masing-masing kelompok dosis EGCG pada hari ke-23 (pembesaran 400x) ..... 78
Gambar 5.8	Perbandingan rerata ekspresi IL-17A sel limfosit T tikus pada masing-masing kelompok dosis EGCG pada hari ke-23 ..... 79
Gambar 5.9	Perbandingan rerata kadar IL-17A plasma darah tikus pada masing-masing kelompok dosis EGCG pada hari ke-1, 8, 14 dan 23 ..... 81



Gambar 5.10	Hasil pemeriksaan imunohistokimia untuk menunjukkan ekspresi $\beta$ -defensin 2 sel epitel pada jaringan gingiva di masing-masing kelompok dosis EGCG pada hari ke-23 (pembesaran 400x) .....	82
Gambar 5.11	Perbandingan rerata ekspresi $\beta$ -defensin 2 sel epitel tikus pada masing-masing kelompok dosis EGCG pada hari ke-23 .....	84
Gambar 5.12	Hasil pemeriksaan imunohistokimia untuk menunjukkan sel yang terinfeksi <i>C. albicans</i> pada jaringan gingiva di masing-masing kelompok dosis EGCG pada hari ke-23 (pembesaran 400x) .....	85
Gambar 5.13	Perbandingan rerata sel yang terinfeksi <i>C. albicans</i> tikus pada masing-masing kelompok dosis EGCG pada hari ke-23 .....	87
Gambar 5.14	Analisis Jalur .....	91
Gambar 6.1	Mekanisme EGCG teh hijau dalam menghambat kandidiasis oral pada kondisi imunokompromais .....	108



## DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1	Komposisi Kimia Kandungan Daun Teh ..... 32
Tabel 5.1	Hasil uji homogenitas data dasar tikus Wistar ..... 68
Tabel 5.2	Hasil uji homogenitas berat badan hari ke-1 antar kelompok dosis EGCG ..... 69
Tabel 5.3	Nilai rerata dan simpangan baku ekspresi Dectin-2 sel dendritik tikus pada masing-masing kelompok dosis EGCG pada hari ke-23 ..... 71
Tabel 5.4	Nilai rerata dan simpangan baku ekspresi IL-23 sel dendritik tikus pada masing-masing kelompok dosis EGCG pada hari ke-23 ..... 74
Tabel 5.5	Nilai rerata dan simpangan baku ekspresi ROR $\gamma$ t sel limfosit T tikus pada masing-masing kelompok dosis EGCG pada hari ke-23 ..... 76
Tabel 5.6	Nilai rerata dan simpangan baku ekspresi IL-17A sel limfosit T tikus pada masing-masing kelompok dosis EGCG pada hari ke-23 ..... 79
Tabel 5.7	Nilai rerata dan simpangan baku kadar IL-17A plasma darah tikus pada masing-masing kelompok perlakuan pada hari ke-1, 8, 14 dan 23 ..... 80
Tabel 5.8	Nilai rerata dan simpangan baku ekspresi $\beta$ -defensin 2 sel epitel pada tikus pada masing-masing kelompok dosis EGCG pada hari ke-23 ..... 83
Tabel 5.9	Nilai rerata dan simpangan baku sel yang terinfeksi <i>C. albicans</i> pada sel epitel tikus pada masing-masing kelompok dosis EGCG pada hari ke-23 ..... 86
Tabel 5.10	Analisis Regresi (hubungan kausalistik) antar variabel penelitian ..... 88
Tabel 5.11	Analisis Regresi (hubungan kausalistik) antar variabel penelitian terhadap Sel yang Terinfeksi <i>C. albicans</i> ..... 92

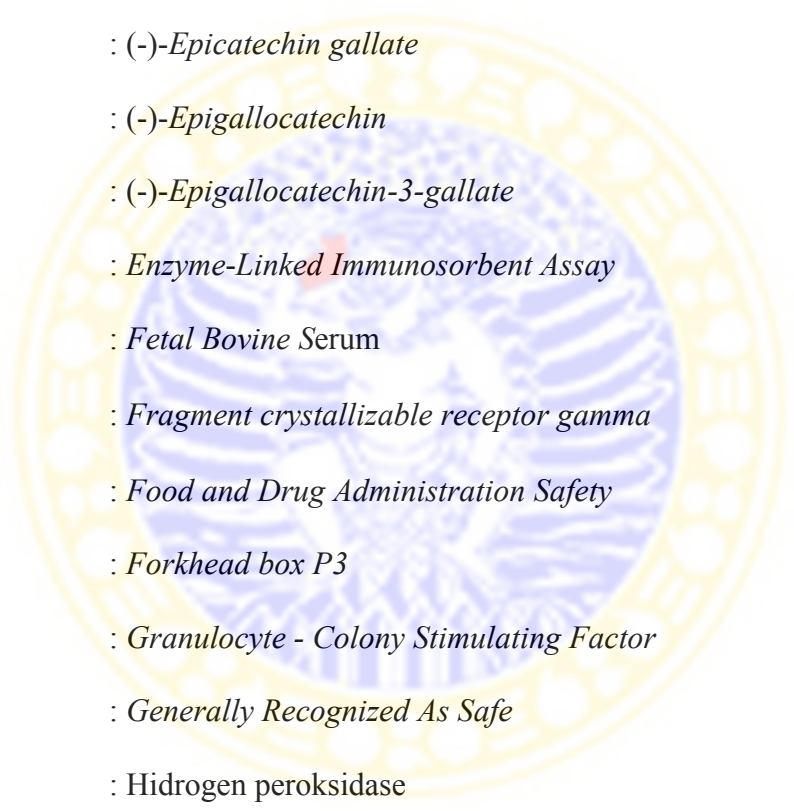
## DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1	Kelaikan Etik ..... 123
Lampiran 2	Surat Izin Penelitian pada Laboratorium Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga ..... 124
Lampiran 3	Surat Izin Penelitian pada Laboratorium Analisis Farmasi Departemen Kimia Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Airlangga ..... 125
Lampiran 4	Surat Izin Penelitian pada Laboratorium Ilmu Biokimia Unit Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga ..... 127
Lampiran 5	Surat Izin Penelitian pada Laboratorium Biokimia Fakultas Matematika dan IPA Universitas Brawijaya ..... 128
Lampiran 6	Spesifikasi EGCG ..... 129
Lampiran 7	Surat Pernyataan tentang <i>Candida albicans</i> ..... 130
Lampiran 8	Surat Keterangan Tikus Wistar ..... 131
Lampiran 9	<i>Antibody anti dectin-2</i> ..... 132
Lampiran 10	<i>Antibody anti IL-23</i> ..... 133
Lampiran 11	<i>Antibody anti ROR<math>\gamma</math>t</i> ..... 134
Lampiran 12	<i>Antibody anti IL-17A</i> ..... 135
Lampiran 13	<i>Rat IL-17A</i> ELISA Kit ..... 136
Lampiran 14	<i>Antibody anti <math>\beta</math>-defensin 2</i> ..... 137
Lampiran 15	<i>Antibody anti C. albicans</i> ..... 138
Lampiran 16	Perhitungan Dosis untuk Pembuatan Larutan Deksametason, Tetrasiklin dan EGCG ..... 140
Lampiran 17	Prosedur Isolasi <i>Candida</i> dari Rongga Mulut ..... 142
Lampiran 18	Prosedur Pewarnaan Papanicolaou ..... 143
Lampiran 19	Hasil Inokulasi <i>Candida albicans</i> pada Hari Ke-15 Sebelum Pemberian EGCG Teh Hijau ..... 144
Lampiran 20	Hasil Analisis Statistik ..... 145



## DAFTAR SINGKATAN

<i>α-mannans</i>	: <i>Alpha-mannans</i>
<i>β-glucans</i>	: <i>Beta-glucans</i>
Ab	: Antibodi
Ab <sup>E</sup>	: Antibodi berlabel enzim
ADME	: Absorpsi, Distribusi, Metabolisme, dan Ekskresi
Ag	: Antigen
AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
AP	: <i>Alkalin Phosphatase</i>
AP-1	: <i>Activator Protein 1</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cells</i>
ASC	: <i>Apoptosis-associated Speck-like protein containing a CARD</i>
AUC	: <i>Area Under The Curve</i>
Aza	: 5-aza-2'-deoxycytidine
BB	: Berat badan
BCL10	: <i>B-cell leukemia-lymphoma 10</i>
BSA	: <i>Bovine Serum Albumin</i>
<i>C. albicans</i>	: <i>Candida albicans</i>
CARD9	: <i>Caspase recruitment domain-9</i>
CoV	: <i>Coefficient of Variance</i>
CRDs	: <i>Carbohydrate Recognition Domains</i>
CLR	: <i>C-type Lectin-like Receptor</i>
DAB	: 3,3 diaminobenzidine



DAP12	: <i>DNAX-activating protein of 12 kDa</i>
Dectin-2	: <i>Dendritic cell-associated C-type lectin-2</i>
DHFR	: <i>Dihydrofolate reductase</i>
dH <sub>2</sub> O	: <i>Distilled Water</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
DNMT	: <i>DNA methyltransferase</i>
EC	: <i>(-)-Epicatechin</i>
ECG	: <i>(-)-Epicatechin gallate</i>
EGC	: <i>(-)-Epigallocatechin</i>
EGCG	: <i>(-)-Epigallocatechin-3-gallate</i>
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FBS	: <i>Fetal Bovine Serum</i>
FcR $\gamma$	: <i>Fragment crystallizable receptor gamma</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration Safety</i>
Foxp3	: <i>Forkhead box P3</i>
G-CSF	: <i>Granulocyte - Colony Stimulating Factor</i>
GRAS	: <i>Generally Recognized As Safe</i>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: <i>Hidrogen peroksidase</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HRP	: <i>Horseradish Peroxidase</i>
IFN- $\gamma$	: <i>Interferon gamma</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
i.m.	: <i>intramuskular</i>
iTreg	: <i>induced Treg</i>

i.p.	: intraperitoneal
ITAM	: <i>Immunoreceptor tyrosine-based activation motif</i>
K	: Kelompok
MALT1	: <i>Mucosa-associated lymphoid tissue 1</i>
MANOVA	: <i>Multivariate Analysis of Variance</i>
MIC	: <i>Minimum Inhibitory Concentration</i>
NF- $\kappa$ B	: <i>Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells</i>
NLRP3	: <i>NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3</i>
nTreg	: <i>Natural Treg</i>
O	: Observasi
OPD	: <i>o-phenylenediamine</i>
PAMPs	: <i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PAP	: <i>Peroxidase Anti Peroxidase</i>
PAS	: <i>Periodic Acid Schiff</i>
PBS	: <i>Phosphate buffered saline</i>
pNPP	: <i>para-nitrophenylphosphate</i>
PRR	: <i>Pattern-recognition receptor</i>
RIA	: <i>Radioimmunoassay</i>
RNA	: <i>Ribonucleic acid</i>
ROR $\gamma$ t	: <i>Retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma t</i>
SB	: Simpangan Baku
SDA	: <i>Saboraud Dextrose Agar</i>
SDB	: <i>Saboraud Dextrose Broth</i>
sp.	: Spesies

Syk : *Spleen-tyrosine kinase*  
TCR : *T cell receptor*  
TGF- $\beta$  : *Transforming Growth Factor beta*  
Th : *T helper*  
TLR : *Toll-Like Receptor*  
TMB : *Tetramethylbenzidine*  
Treg : *T regulatory*

