

RESEARCH ARTICLE

Efektivitas Suplementasi Teripang Emas (*Stichopus Hermanii*) Dalam Mencegah Terjadinya Oral Candidiasis Pada Tikus Wistar

(Effectivity of Stichopus hermanii Supplementation to Prevent Oral Candidiasis on Rats)

Paramita Devi Oktaviani*, Endah Wahjuningsih**, Dwi Andriani**

*Sarjana Kedokteran Gigi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya

**Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya

ABSTRACT

Background: *Candida albicans* is normal flora of oral cavity that can be pathogenic due to predisposition influence so that trigger Oral candidiasis. *Stichopus hermanii* suspected as an Oral candidiasis therapy because it contain antioxidant compound, antitumor and antifungi. **Objective:** Analyzing the effectiveness of *Stichopus hermanii* supplementation as a protective effect of oral candidiasis in Rats exposure to smoke. **Materials and Methods:** This experiment is post test only group control design using 35 male rats divided into 5 groups(X). X1 (negative control), X2 (positive control), X3 (*Stichopus hermanii* powder 0,0225mg/kgBB), X4 (*Stichopus hermanii* powder 0,045mg/kgBB), X5 (*Stichopus hermanii* powder 0,09mg/kgBB). *Candida albicans* induced into the mouth by an oral swab using cotton bud 3 times a week for 8 weeks. Smoke exposure as a predisposition factor be given 3 bars per day for 8 weeks. The rats being killed and tongue biopsies measure the thickness of tongue epithelium. The obtained data analyzation using One Way ANOVA and LSD test. **Result:** There is a significant difference ($p < 0.05$) between X1 and X2, X1 and X3, X1 and X4, X1 and X5, X2 and X3, X2 and X4, X2 and X5, X3 and X5. **Conclusion:** Adduction of *Stichopus hermanii* capable of reducing risk of Oral candidiasis. Supplementation of *Stichopus hermanii* powder 0,09mg/kgBB is the most effective reduce thickness of the tongue epithelium in the group that exposure to smoke and induced of *Candida albicans*.

Keywords: *Stichopus hermanii*, Oral candidiasis, Tongue, *Candida albicans*, Thickness of Epithelium

Correspondence: Endah Wahjuningsih, Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry, Hang Tuah University, Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Phone 031-5945864, Email: endah1822@yahoo.com

ABSTRAK

Latar Belakang: *Candida albicans* merupakan flora normal rongga mulut yang dapat menjadi patogen karena pengaruh faktor predisposisi sehingga memicu Oral candidiasis. *Stichopus hermannii* diduga dapat mencegah terjadinya oral candidiasis karena mengandung senyawa antioksidan, antitumor dan antijamur. **Tujuan:** Menganalisis efektivitas suplementasi teripang emas dalam pencegahan oral candidiasis pada tikus wistar yang terpapar asap rokok. **Bahan dan Metode:** Rancangan penelitian ini adalah post test-only control group design menggunakan 35 ekor tikus Wistar jantan dan dibagi menjadi 5 kelompok(X). X1 (kontrol negatif), X2 (kontrol positif), X3 (*Stichopus hermannii* dosis 0,0225mg/kgBB), X4 (*Stichopus hermannii* dosis 0,045mg/kgBB), X5 (*Stichopus hermannii* dosis 0,09mg/kgBB). *Candida albicans* diinduksikan ke dalam mulut dengan oral swab menggunakan cotton bud 3 kali seminggu selama 8 minggu. Paparan asap rokok sebagai faktor predisposisi diberikan sebanyak 3 batang/hari selama 8 minggu. Setelah pengobatan, tikus dikorbankan dan lidah dibiopsi untuk mengukur ketebalan epitel lidah. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan uji One Way ANOVA dan LSD. **Hasil:** Ada perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$) antara X1 dan X2, X1 dan X3, X1 dan X4, X1 dan X5, X2 dan X3, X2 dan X4, X2 dan X5, X3 dan X5. **Simpulan:** Pemberian bubuk teripang emas mampu mengurangi risiko terjadinya oral candidiasis. Dosis *Stichopus hermannii* 0,09mg/kgBB merupakan dosis paling efektif menurunkan ketebalan epitel lidah pada kelompok yang terpapar asap dan diinduksi *Candida albicans*.

Kata Kunci: Teripang emas (*Stichopus hermannii*), Oral candidiasis, Lidah, *Candida albicans*, Ketebalan Epitel.

Korespondensi: Endah Wahjuningsih, Bagian Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Hang Tuah, Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Telepon 031-5945864, Email: endah1822@yahoo.com

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan salah satu dari 5 negara yang terbanyak perokoknya di dunia. Indonesia merupakan salah satu negara berkembang yang memiliki tingkat konsumsi rokok dan produksi rokok yang tinggi.¹ Polutan akibat paparan asap rokok dapat menimbulkan stress oksidatif melalui mekanisme pengerusakan makromolekul seperti protein, asam nukleat dan lipid.² Stress oksidatif memiliki respon terhadap spesies *Candida albicans*, dimana selama perjalanan infeksi, di dalam tubuh terdapat pembentukan ROS yang diproduksi dalam keadaan normal sebagai fagositosis terhadap *Candida albicans* sehingga berubah ke dalam

bentuk hifa yang menyebabkan oral candidiasis.^{3,4,5}

Oral candidiasis dibedakan dalam beberapa tipe yaitu akut pseudomembran kandidiasis, akut atropik kandidiasis, kronik hiperplastik kandidiasis, dan kronik atropik kandidiasis. Kronik hiperplastik kandidiasis atau candidal leukoplakia biasanya ditandai dengan adanya bintik atau lesi putih pada mukosa bukal atau batas lateral dari lidah, lesi ini dihubungkan dengan kebiasaan merokok.⁶ Merokok meningkatkan keratinisasi mukosa rongga mulut, sehingga dapat meningkatkan patogenesitas *Candida albicans* dalam perkembangan kanker dan prakanker dalam rongga mulut yang dapat menyebabkan perubahan ketebalan

epitel. Jika tidak diberi perawatan lesi ini akan berkembang menjadi *Squamous cell carcinoma*.^{7,8,9}

Perkembangan ilmu pengetahuan yang semakin pesat dalam bidang kesehatan gigi memunculkan pemikiran untuk menciptakan suatu bahan dengan memanfaatkan sumber daya alam yang ada. Seperti yang diketahui Indonesia merupakan negara yang kaya akan keanekaragaman hayati laut terbesar di dunia salah satunya adalah sumber daya hayati perikanan laut termasuk di dalamnya adalah teripang. Teripang adalah hewan yang berasal dari phylum Echinodermata yang memiliki kandungan senyawa bioaktif yang cukup potensial.^{10,11}

Pembakaran dalam proses merokok menyebabkan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS). ROS adalah oksidan yang kuat, sedangkan antioksidan merupakan senyawa-senyawa yang dapat meredam dampak negatif oksidan.^{12,13} Teripang emas (*Stichopus hermanii*) memiliki peran terhadap antioksidan. Aktivitas antioksidan senyawa *Stichopus hermanii* disebabkan oleh senyawa riboflavin, flavonoid, saponin, tanin, dan omega 3 yang terkandung di dalamnya.¹⁴

Pada penelitian *in vitro*, 80mg/mL ekstrak metanol teripang emas dapat menurunkan pertumbuhan *Candida albicans*,¹⁵ secara *in vivo*, 17mg/kgBB ekstrak teripang emas dapat menurunkan ekspresi antibodi anti-*Candida albicans* pada tikus wistar dengan *oral candidiasis*.¹⁶ Aktivitas antifungi pada teripang emas (*Stichopus hermanii*) disebabkan oleh senyawa flavonoid, tanin dan saponin yang terkandung di dalamnya.^{15,17}

Teripang emas (*Stichopus hermanii*) banyak mengandung glikosida, terutama glikosida triterpen

yang memiliki aktivitas sebagai antitumor. Triterpen mempunyai efek sitotoksitas terhadap sel tumor manusia dan dapat berfungsi sebagai agen antikanker yang potensial karena mempunyai pengaruh yang cukup besar terhadap metastasis. Glikosida triterpen menekan proliferasi sel tumor dan menginduksi apoptosis dari sel tumor.^{18,19,20}

BAHAN DAN METODE

Penelitian yang dilakukan merupakan jenis penelitian *true experimental laboratoris* dengan rancangan penelitian *post test-only control group design*. Adapun parameter yang dilihat pada penelitian ini adalah ketebalan epitel lidah tikus. Sejumlah 35 ekor tikus wistar (*Rattus Norvegicus Strain Wistar*) dibagi menjadi lima kelompok, dimana kriteria yang dipilih adalah jenis kelamin jantan, usia 2 bulan.

Pembuatan Bubuk Teripang Emas²¹

Teripang emas dibersihkan isi perutnya dan dicuci, yang digunakan adalah *bodywall* (dinding tubuh) dari teripang emas. Kemudian dimasukkan ke dalam kantong plastik dan ditimbang. Selanjutnya, diblender dengan menggunakan *laboratory blender* merk *Waring Commercial Model HGBTWT* hingga menjadi halus dan dimasukkan ke dalam labu erlenmeyer dengan spatula dan dilakukan pengeringan (*freeze dryer*) pada suhu -85°C dengan tekanan 5 m Torr kurang lebih selama 15 jam. Teripang emas yang telah kering kemudian ditimbang dan diblender kembali dengan menggunakan *laboratory blender* merk 71 *Waring Commercial Model HGBTWT* hingga menjadi serbuk.

Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian ini dimulai dengan penghitungan berat badan tikus wistar lalu diadaptasi selama tujuh hari. Penimbangan berikutnya dilakukan setiap satu minggu sekali. Pada hari kedelapan dilakukan pembagian tikus wistar menjadi 5 kelompok (X1 yaitu kelompok kontrol(-), X2 sebagai kelompok kontrol(+), X3 sebagai kelompok perlakuan dengan dosis teripang emas 0,0225 mg/kgBB, X4 sebagai kelompok perlakuan dengan dosis teripang emas 0,045 mg/kgBB, X5 sebagai kelompok perlakuan dengan dosis teripang emas 0,09 mg/kgBB), dikandangkan tiap 1 kandang berisi 3 sampai 4 ekor tikus wistar. Tikus Wistar diberi makanan dan minuman setiap hari dengan pakan ternak standar untuk tikus Wistar dan minum dengan air *aquadest* yang diberikan secara *ad libitum* melalui *oral*.

Pada hari kesembilan sampai hari keenam puluh lima, kelompok X1 dilakukan pemberian CMC-Na 0,2 % 0,5 mL, saline 0,1 mL, udara segar 120 detik per hari, dan CMC-Na 0,2% 0,1 mL. X2 diberikan tetrasiklin 20 mg/kgBB 0,5 mL, *Candida albicans* 0,1 mL tiga kali seminggu, udara segar, asap rokok 3 batang rokok per ekor setiap hari selama 120 detik, dan CMC-Na 0,2 % 0,1mL. X3 diberikan tetrasiklin 20 mg/kgBB 0,5 mL, *Candida albicans* 0,1 mL tiga kali seminggu, udara segar, asap rokok 3 batang rokok per ekor setiap hari selama 120 detik, dan bubuk teripang emas (*Stichopus hermanni*) 0,0225 mg/kg BB 0,1 mL. X4 diberikan tetrasiklin 20 mg/kgBB 0,5 mL, *Candida albicans* 0,1 mL tiga kali seminggu, udara segar, asap rokok 3 batang rokok per ekor setiap hari selama 120 detik, dan bubuk teripang

emas (*Stichopus hermanni*) 0,045 mg/kg BB 0,2 mL. X5 diberikan tetrasiklin 20 mg/kgBB 0,5 mL, *Candida albicans* 0,1 mL tiga kali seminggu, udara segar, asap rokok 3 batang rokok per ekor setiap hari selama 120 detik, dan bubuk teripang emas (*Stichopus hermanni*) 0,09 mg/kg BB 0,4 mL.

Pada hari ke enam puluh enam tikus Wistar dianestesi, di foto dan dilakukan *oral swab* pada bagian lidah. Lalu di *euthanasia* dengan 10 mg/kg BB 0,2 mL ketamin dan 5 mg/kg BB 0,2 mL diazepam, kemudian dikorbankan untuk diambil bagian lidahnya dan direndam dalam *formalin solution* 10% dan dibuat sediaan histopatologi dengan pewarnaan PAS.^{23,24,25}

Penghitungan ketebalan ketebalan epitel lidah tikus didapat dari spesimen lidah tikus wistar yang telah dikorbankan. Ketebalan epitel difoto menggunakan mikroskop dengan perbesaran 400x dengan 1 lapang pandang. Ketebalan epitel lidah tikus dihitung dari startum basale sampai ujung lapisan keratin dengan menggunakan adobe photoshop.²⁶

Data yang diperoleh dilakukan analisis untuk memperoleh gambaran distribusi dan peringkasan data guna memperjelas hasil. Kemudian dilakukan uji hipotesis dengan menggunakan uji statistik parametrik *One-way ANOVA*, kemudian dilanjutkan menggunakan uji *LSD*.

HASIL

Data yang diperoleh dari hasil penelitian ditabulasi dan dianalisis dengan menggunakan statistik untuk menguji hipotesis menggunakan SPSS versi 16.0.

Tabel 1. Rata-rata dan simpangan baku penghitungan ketebalan epitel pada setiap kelompok percobaan dengan satuan mm.

Kelompok	Rerata ± Simpangan Baku
X1	59,273 ± 11,11
X2	115,166 ± 10,57
X3	99,432 ± 10,84
X4	94,777 ± 11,79
X5	86,995 ± 11,09

Keterangan :

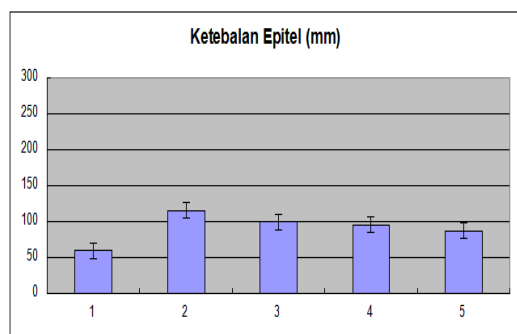
X1 = kelompok kontrol negatif

X2 = kelompok kontrol positif

X3 = kelompok perlakuan 1

X4 = kelompok perlakuan 2,

X5 = kelompok perlakuan 3.



Gambar 1. Ketebalan epitel mukosa lidah tikus wistar dari membran basalis sampai lapisan granular dengan satuan (mm) pada setiap kelompok percobaan.

Masing-masing kelompok diuji normalitasnya dengan menggunakan uji Statistik Shapiro Wilk (sampel yang digunakan ≤ 50) dan didapatkan hasil uji Shapiro Wilk memiliki nilai

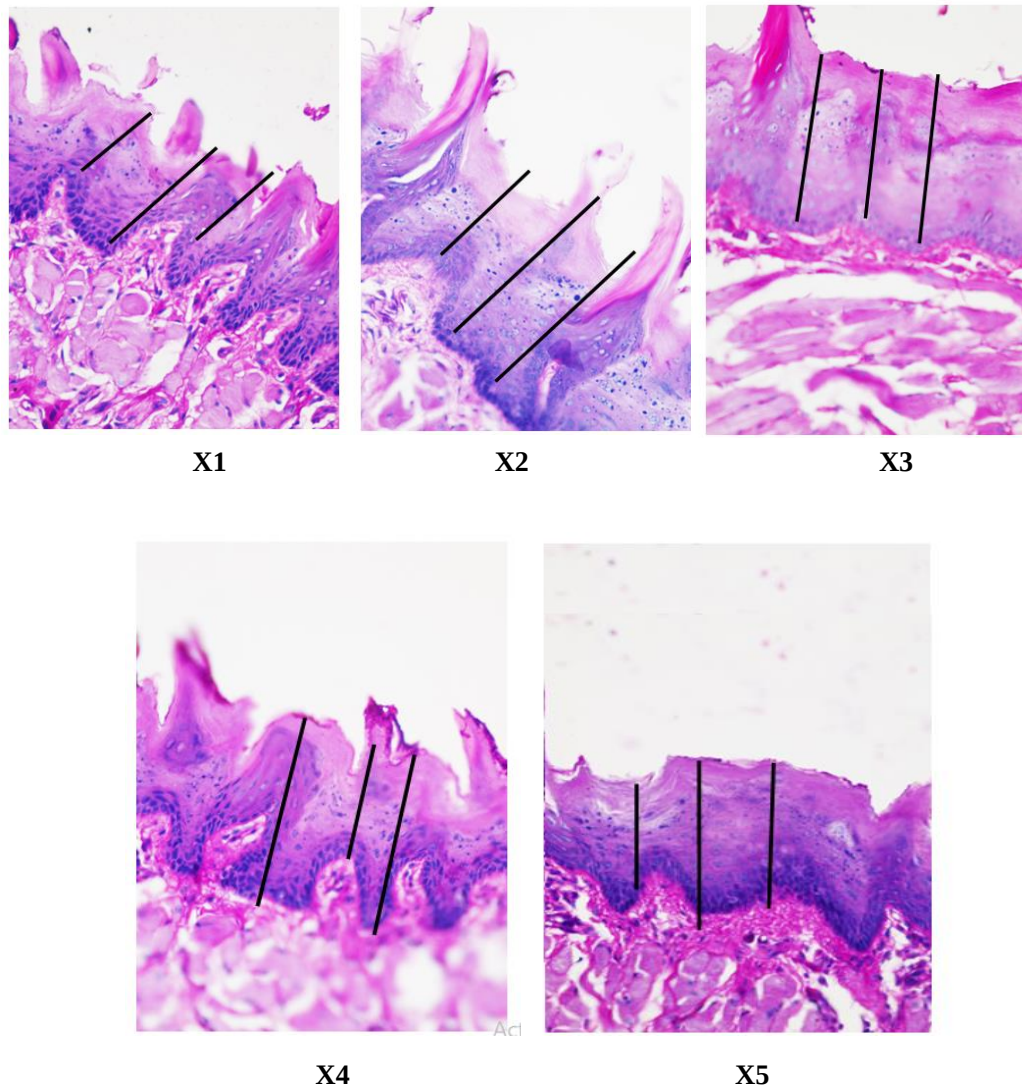
signifikan $p > 0,05$ sehingga didapatkan perbedaan ketebalan epitel lidah tikus wistar pada tiap kelompok terdistribusi normal.

Hasil uji homogenitas menunjukkan signifikansi $> 0,05$ sehingga didapatkan data ketebalan epitel lidah tikus wistar antar kelompok adalah homogen.

Data penelitian yang terdistribusi normal dan homogen kemudian dianalisis menggunakan uji parametrik *One Way ANOVA* untuk mengetahui adanya perbedaan ketebalan epitel lidah tikus wistar yang bermakna antar kelompok.

Didapatkan hasil signifikansi yaitu 0.000^* ($p < 0.05$) sehingga ada perbedaan ketebalan epitel lidah tikus wistar yang bermakna antara kelompok kontrol negatif, kelompok perlakuan positif dan kelompok perlakuan. Analisis *Post Hoc* dengan uji LSD dilakukan untuk melihat perbedaan yang bermakna pada masing-masing kelompok.

Berdasarkan hasil uji LSD dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok X1 dengan X2, X1 dengan X3, X1 dengan X4, X1 dengan X5, X2 dengan X3, X2 dengan X4, X2 dengan X5 dan X3 dengan X5.



Gambar 2. Ketebalan Epitel Lidah Tikus Wistar

Keterangan : X1 = kelompok kontrol negatif, X2 = kelompok kontrol positif, X3 = kelompok perlakuan 1, X4 = kelompok perlakuan 2, X5 = kelompok perlakuan 3.

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan bahan hidup (in vivo) yang memerlukan hewan percobaan karena mempunyai nilai pada setiap bagian tubuhnya. Jenis hewan coba adalah *Rattus Norvegicus Strain* Wistar, termasuk dalam beberapa strain tikus yang dapat digunakan dalam penelitian

yang memiliki karakteristik tertentu, sifat, struktur anatomi dan zat gizi yang diperlukan relatif serupa dengan manusia, serta mempunyai kesamaan dengan aspek fisiologis metabolis manusia. Penelitian ini menggunakan hewan percobaan yang sehat dan berkualitas sesuai dengan materi penelitian.^{27,28} Tikus wistar yang digunakan adalah jenis kelamin jantan

dengan berat 150-200 gram, umur 2 bulan. Hal ini dikarenakan untuk menghindari adanya pengaruh hormonal dalam proses penyembuhan dan memudahkan penanganan, serta pemeliharaan karena tubuhnya kecil.^{29,30}

Pemeriksaan parameter ketebalan epitel pada kerusakan jaringan tikus wistar yang mengalami *oral candidiasis* dapat diindikasikan pada lidah. Hal ini dikarenakan lidah merupakan organ yang mudah untuk diinduksi *Candida albicans* dan salah satu organ di rongga mulut yang paling peka terhadap perubahan yang terjadi di dalam tubuh³¹. Lidah yang terpapar asap rokok terdapat *Candida albicans* patogen lebih peka dan rentan dalam menyebabkan kerusakan jaringan epitel.

Berdasarkan hasil penelitian yang dapat dilihat pada tabel 5, didapatkan bahwa kelompok tikus yang diinduksi *Candida albicans* dengan konsentrasi akhir 3×10^8 CFU/mL (1 McFarland) sebanyak 0,1 mL selama 3 kali seminggu dalam interval 48 jam selama 8 minggu dengan cara oral swab dan dipapar asap rokok menggunakan rokok kretek 3 batang rokok per hari untuk 1 ekor tikus selama 8 minggu yang dipapar selama 40 detik, 1 kali sehari kelompok tikus yang diinduksi *Candida albicans* dan dipapar asap rokok memiliki ketebalan epitel lidah yang lebih tebal secara signifikan dibandingkan dengan tikus normal ($p < 0.05$).

Hal ini dikarenakan asap rokok mengandung oksidan, radikal bebas dan bahan karsinogenik yang tinggi dapat meningkatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) di dalam tubuh mengaktifkan sinyal sel intraseluler pada epitel yang menyebabkan teraktivasi gen inflamasi seperti

Th17, IL-8 dan TNF α . Sekresi mediator inflamasi ini merekrut sel inflamasi kronis. Asap rokok akan memicu respon inflamasi Th17 yang mensekresi IL17A dan IL22.¹² Peningkatan ROS menyebabkan ketidakseimbangan antara oksidan dan antioksidan yang disebut stres oksidatif. Stres oksidatif memicu proliferasi sel yang dapat menyebabkan hiperplasia dan displasia pada membran basalis yang menyebabkan perubahan ketebalan epitel.^{32,33}

Pada perokok terjadi penurunan zat kekebalan tubuh (Antibody IgA) yang terdapat di dalam air ludah sehingga keseimbangan rongga mulut terganggu menyebabkan penurunan respon imun bawaan terhadap kolonisasi *Candida albicans*. Asap rokok memberi nutrisi terhadap *Candida albicans* berupa hidrokarbon aromatik yang menyebabkan perubahan *Candida albicans* dari bentuk blastospora ke bentuk hifa. Hifa akan menginvasi dan berpenetrasi ke dalam permukaan epitel rongga mulut sehingga pertumbuhan jamur akan semakin meningkat dan menyebabkan terjadinya infeksi yang disebut *oral candidiasis* yang mengakibatkan kerusakan jaringan.³⁴

Kerusakan jaringan diawali dengan mitosis pada sel basal yang bermigrasi dari stratum basalis, stratum granulosum, stratum spinosum dan stratum korneum. Kemudian terjadi proses inflamasi dan proliferasi sel keratin yang menyebabkan hiperkeratinisasi pada stratum korneum sehingga mengakibatkan perubahan pada ketebalan epitel lidah.^{35,36} Peningkatan invasi *Candida albicans* ke dalam permukaan epitel akan memicu respon berupa hiperplasia epitel, hiperkeratinisasi dan

peningkatan aktivitas mitosis sehingga mengakibatkan perubahan pada ketebalan epitel lidah.⁸

Pada penelitian ini pemberian ekstrak teripang emas (*Stichopus hermanii*) ternyata sudah mampu menurunkan ketebalan epitel lidah tikus akibat diinduksi *Candida albicans* dan dipapar asap rokok. Terbukti bahwa pada tikus yang diinduksi *Candida albicans*, dipapar asap rokok dan diberi ekstrak teripang emas (*Stichopus hermanii*) dengan dosis 0.0225 mg/kgBB, 0.045 mg/kgBB dan 0.09 mg/kgBB sudah mampu menurunkan ketebalan epitel lidah tikus secara signifikan dibandingkan dengan tikus yang hanya diinduksi *Candida albicans* dan dipapar asap rokok.

Hal ini dikarenakan teripang emas (*Stichopus hermanii*) memiliki pengaruh terhadap radikal bebas dalam asap rokok yang banyak berperan sebagai antioksidan.³⁷ *Stichopus hermanii* mengandung steroid atau triterpen glikosida, saponin dan fenol. Kedua metabolit sekunder tersebut memiliki aktivitas antioksidan yang cukup kuat. Saponin mengikat superoksida dengan membentuk hidropreroksida intermediet sehingga mencegah kerusakan biomolekular akibat radikal bebas.³⁸ Fenol bekerja dengan mencegah oksidasi zat yang peka akan oksidasi udara. Fenol bereaksi dengan menghancurkan radikal peroksi (ROO*) dan radikal hidroksi (HO*). Radikal peroksi dan radikal hidroksi mencabut atom hidrogen fenol menghasilkan radikal fenoksi yang lebih stabil.^{39,40} Sehingga radikal bebas yang terbentuk dapat diminimalisir dan stres oksidatif dapat dicegah.

Teripang emas mengandung senyawa triterpen glikosida yang

memiliki kemampuan sebagai antitumor. Triterpen menginduksi apoptosis sel tumor melalui aktivasi jalur kematian sel. Triterpen glikosida mampu meregulasi reseptor seluler dan enzim yang berperan dalam *carcinogenesis*, seperti EFGR (*Ephitelial Growth Factor Receptor*), ERK (*Extracellular signal-regulated kinase*), dan FAK (*Focal Adhesion Kinase*). Triterpen glikosida meregulasi enzim EFGR (*Ephitelial Growth Factor Receptor*) untuk tidak bermutasi, mutasi dari EFGR dapat menyebabkan proliferasi sel epitel. ERK mengatur proses seluler seperti proliferasi dan diferensiasi dan FAK mengatur pertumbuhan sel dan proliferasi sel, sehingga proliferasi sel yang berlebih dapat ditekan.²⁰

Teripang emas (*Stichopus hermanii*) mengandung senyawa anti *Candida* seperti saponin. Saponin berperan meningkatkan respon sel imun dalam tubuh, mampu memutus membran sel *Candida albicans* sehingga menyebabkan kerusakan membran sel jamur dan memiliki peran khusus dalam proses epitelisasi.⁴¹ Teripang emas juga mengandung vitamin seperti riboflavin dan niasin¹⁸. Riboflavin merupakan vitamin B2 sebagai senyawa antioksidan yang melindungi lipid, protein, dan DNA dari kerusakan oksidatif. Riboflavin menyebabkan perubahan dalam reaksi redox melalui *cofactors flavin mononucleotide* (FMN) dan *flavin-adenine dinucleotide* (FAD) sebagai pembawa elektron.⁴² Niasin merupakan vitamin B3 sebagai senyawa antioksidan yang berbentuk koenzim, *nicoti- namide adenine dinucleotide* (NAD) dan *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADP). Banyak enzim di dalam tubuh yang memerlukan koenzim niasin,

NAD dan NADP yang berfungsi untuk menerima atau memberi elektron dalam reaksi redoks.⁴³

Teripang emas mengandung protein tinggi yang mampu memperkuat sel untuk mengeluarkan antibodi. Kandungan kolagen yang tinggi menyebabkan teripang disebut imunomodulator.⁴⁴ Teripang emas juga mengandung asam amino yang berfungsi sebagai zat pembangun yang menyediakan bahan untuk pertumbuhan dan pemeliharaan jaringan tubuh. Asam amino sangat diperlukan untuk menjaga fungsi sel tetap normal dan perbaikan luka.^{45,46} Asam amino yang terkandung dalam teripang emas seperti: alanin, arginin, asam aspartat, asam glutamat, dan glisin.¹⁸

Arginin merupakan bagian yang potensial untuk insulin, hormon pertumbuhan, dan prolaktin. Hormon pertumbuhan dapat meningkatkan produksi limfosit-T di timus. Arginin diperlukan untuk proliferasi limfosit-T dalam merespon mitogen dan untuk membunuh sel tumor oleh aktivasi makrofag.⁴⁷ Glisin sangat penting untuk proliferasi dan pertahanan antioksidan dari leukosit. Glisin berperan mengatur produksi sitokin oleh leukosit dan sistem kekebalan tubuh. Di dalam makrofag, glisin meningkatkan konsentrasi intraseluler dan mengurangi masuknya Ca^{2+} sehingga mengurangi produksi superoksida, IL-1 dan $TNF\alpha$. Pengurangan produksi tersebut dapat menurunkan MMP-9 dan dapat meminimalisasi terjadinya hiperkeratinisasi.^{48,49}

Dengan demikian, epitel lidah yang diinduksi *Candida albicans* dan dipaparan asap rokok dapat diproteksi karena diberi ekstrak teripang emas (*Stichopus hermanii*) dengan dosis

0.09mg/kgBB yang memiliki pengaruh sebagai antioksidan, antijamur dan anti tumor. Ekstrak teripang emas (*Stichopus hermanii*) dengan dosis 0.09 mg/kgBB merupakan pemberian yang paling baik karena paling banyak menurunkan ketebalan epitel lidah tikus wistar. Dibandingkan dengan kelompok tikus yang tidak diberikan terapi, teripang emas (*Stichopus hermanii*) dengan dosis 0.0225 mg/kgBB sudah mampu menurunkan ketebalan epitel lidah, namun masih lebih tinggi dibanding dengan kelompok tikus yang diberi teripang emas (*Stichopus hermanii*) dengan dosis 0.045 mg/kgBB. Hal ini dikarenakan pemberian dosis yang lebih sedikit menyebabkan efek farmakologi obat lebih kecil, sehingga pengaruhnya juga lebih sedikit.⁵⁰

SIMPULAN

Pada penelitian ini secara umum dapat disimpulkan bahwa suplementasi ekstrak teripang emas (*Stichopus hermanii*) dosis 0,0225mg/kgBB, 0,045mg/kgBB dan 0,09mg/kgBB tidak efektif dalam mencegah *oral candidiasis* pada tikus wistar. Dosis teripang emas (*Stichopus hermanii*) 0,09mg/kgBB merupakan dosis yang paling efektif dalam mencegah *oral candidiasis* pada tikus wistar. Namun sudah efektif dalam menurunkan ketebalan epitel lidah tikus wistar dengan *oral candidiasis*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Djoka RM, Lampus BS, Mintjekungan C. Gambaran Perokok dan Angka Kejadian Lesi Mukosa Mulut di Desa Monsongan Kecamatan Banggai Tengah. *Jurnal e-GiGi (eG)*. 2013; 1(1): 44-38.
2. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwel VW. Biokimia Harper. Edisi 25. Jakarta. EGC. h.609-612.

3. Abegg MA, Gil APV, Anderson C, Jaqueline H, Boeira ST, Schäfer HF. 2010. Response to Oxidative Stress in Eight Pathogenic Yeast Species of the Genus *Candida*. *Mycopathologia*. 2010; 170: 20-11.
4. Abraham CM. Advances and Emerging Techniques in the Identification, Diagnosis and Treatment of Oral Candidiasis. *The Open Pathology Journal*. 2011;5:1-8.
5. Komariah RS. Kolonisasi *Candida* dalam Rongga Mulut. *Majalah Kedokteran FK UKI*. 2012; XXVIII(1): 47-39.
6. Akpan A, Morgan R. *Oral candidiasis*. *Postgrad Med J*. 78:455–459. 2002 [Cited 12 March 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1742467/pdf/v078p00455.pdf>.
7. Nagao T, Ikeda N, Fukano H, Hashimoto S, Shimazato K, Warnakulasuriya S. Incidence Rates for Oral Leukoplakia and Lichen Planus in A Japanese Population. *Journal of Oral Pathology and Medicine* Vol.34(9), p.532-539. 2005 [Cited July 6 2015]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0714.2005.00349.x/abstract>.
8. Sitheequ MAM, Samaranayake LP. Chronic Hyperplastic Candidosis/ candidiasis (Candidal Leukoplakia). *Critical Reviews In Oral Biology And Medicine*, v. 14 n. 4, p. 253-267. 2003 [13 March 2015]. Available from: <http://www.exodontia.info/files/Critical Reviews In Oral Biology Medicine 2003. Chronic Hyperplastic Candidosis-Candidiasis. Candidal Leukoplakia .pdf>.
9. Sanjaya PR, Gokul S, Patil BG, Raju R. *Candida* in Oral Pre-Cancer and Cancer. *Medical Hypotheses* 77. 1125–1128. 2011 [Cited 17 March 2015]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21978967>.
10. Bruckner AW. Proceedings of The CITES Workshop on The Conservation of Sea Cucumbers in the Families Holothuriidae and Stichopodidae. NOAA Technical Memorandum NMFSOPR 34: 20-29. 2006 [15 March 2015]. Available from <http://www.nmfs.noaa.gov/pr/pdfs/nmfsopr34.pdf>.
11. Junus N. 2012. Sistem Hukum Pengelolaan Wilayah Pesisir dan Laut Menurut Undang-Undang Pemerintahan Daerah. *Jurnal Inovasi*. 9(2):1-9. 2012 [March 16, 2015]. Available from: <http://ejurnal.ung.ac.id/index.php/JIN/article/view/718>. Accessed
12. Lee J, Taneja V, Vassallo R. 2012. Cigarette Smoking and Inflammation: Cellular and Molecular Mechanisms. *J Dent Res*. 2012; 91(2):149-142.
13. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. *World Allergy Organ J*. 2012; 5(1): 19-9.
14. Hawa I, Zulaikhah M, Jamaludin M, Zainal Abidin AA, Kaswandi MA, Ridzwan BH. The Potensial of The Poelomic Fluid in Sea cucumber as an Antioxidant. *Mal J Nutr*. 1999; 5: 59-55.
15. Parisihni K, Revianti S, Pringgenies D. The Antifungal Effect of *Stichopus hermanii* Extract to *Candida albicans* In Vitro. Prosiding pada Hiroshima Conference on Education Science in Dentistry. 2013: 13-12.
16. Parisihni K, Revianti S, Pringgenies D. Daya Anti Jamur Ekstrak Teripang Emas (*Stichopus hermanii*) terhadap *Candida albicans* In ViVo. Prosiding Simposium Nasional “Peluang dan Tantangan Obat Tradisional dalam Pelavanan Kesehatan Formal”. 2014. h.129-123.
17. Putri DI. Efek Proteksi Ekstrak Teripang Emas (*Stichopus hermanii*) terhadap Kadar Malondialhida (MDA) pada Kelenjar Parotis Tikus Wistar Akibat Stresor pada Rongga Mulut [Skripsi. Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya.
18. Bordbar S, Anwar F, Saari N. High Value Components and Bioactives from Sea Cucumbers for Functional Foods-A Review. *Mar Drugs*. 2011; 9: 1805-1761. Available from http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CBOQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.mdpi.com%2F1660-3397%2F9%2F10%2F1761%2Fpdf&ei=I0IPVdjdDNC5uATw24DQDQ&usg=AFQjCNETixf7IlxbK5HgaPfbNM8SC4cLJA&sig2=YzCx1Sb1-erCY0hf_82ERA&vm=bv.92885102,d.c2E. Accessed. March 16, 2015
19. Zou Z, Yi Y, Wu H, Wu J, Liaw C, Lee K. 2003. Intercedensides A–C, three new cytotoxic triterpene glycosides from the sea cucumber *Mensamaria intercedens* Lampert. *J. Nat. Prod*, 66, 1055–1060. Available from: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/np030064y>. Accessed. April 16, 2015
20. Aminin DL, Menchinskaya ES, Pislugin EA, Silchenko AS, Avilov SA, Kalinin VI. 2015. Anticancer activity of Sea Cucumber Triterpen Glycosides. *Mar Drugs*. 2015 mar 6;13(3):1202-23. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25756523>. Accessed. May 16, 2015.
21. Winarni Dwi, Handono Cipto Dwi, Sugiharto, 2013. Efek Immunostimulatori Beberapa Fraksi Teripang Lokal *Phyllophorus* sp Terhadap Histologi Limfa Mencit (*Mus musculus*) yang

- Diinfeksi Mycobacterium tuberculosis. Media Jurnal Ilmiah Biologi FST Volume: 1-No.1 Terbit: 1: 1-13.
22. Takakura N, Wakabayashi H, Ishibashi H, Teraguchi S, Tamura Y, Yamaguchi H, Abe S. 2003. Oral Lactoferrin treatment of experimental Oral Candidiasis in Mice. *Antimicrobial, Agents and Chemotherapy*. Aug. 2003: 2619-2623. Available from <http://aac.asm.org/content/47/8/2619.full.pdf+html>. Accessed. May 5, 2015.
 23. Reily JS. 2003. Euthanasia of Animals Used for Scientific Purposes. Australian and New Zealand Council for the Care of Animals in Research and Teaching. Australia. p.46.
 24. Taguchi K, Maruyama T, Iwao Y, Sakai H, Kobayashi K, Horinouchi H, Tsuchida E, Kai T, Otagiri M. 2009. Pharmacokinetics of single and repeated injection of hemoglobin-vesicles in hemorrhagic shock rat model. *Journal of Controlled Release Vol. 136, issue 3, 19 June 2009*: 232-239. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19245823>. Accessed May 8, 2015.
 25. Mallon FM. 2013. Investigation and Animal Care Training. Villanova University. p.31.
 26. Carrard VC, Pires AS, Badauy M, Rados PV, Lauxen IS, Fihlo MS. 2008. Effects of Aging on Mouse Tongue Epithelium Focusing on Cell Proliferation Rate and morphological Aspects. *Bull Tokyo Dent Coll* 49(4): 199-205. Available from http://www.researchgate.net/profile/Manoel_Filho2/publication/24406931_Effects_of_aging_on_mouse_tongue_epithelium_focusing_on_cell_proliferation_rate_and_morphological_aspects/links/0c96053760eff9db27000000.pdf. Accessed April 16, 2015
 27. Ridwan E. 2013. Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam Penelitian. *J Indon Mad Assoc*, Volum : 63, No 3, Maret 2013.
 28. Rukmini A, 2007. Regenerasi Minyak Goreng Bekas Dengan Arang Sekam Menekan Kerusakan Organ Tubuh. Seminar Nasional Teknologi 2007. ISSN 1978-9777. h. 60.
 29. Suwandi T. 2012. Pemberian Ekstrak Kelopak Bunga Rosela Menurunkan Malondialdehid pada Tikus yang diberi Minyak Jelantah. Tesis. Universitas Udayana Denpasar. p.89-90.
 30. Inggriani N. 2012. Pemberian Ekstrak Biji Irvingia gobonensis Mencegah Kenaikan Berat Badan dan Berat Lemak Abdominal pada Tikus Jantan yang Diberi Diet Tinggi Karbohidrat dan Lemak. Tesis. Denpasar: Universitas Udayana.
 31. Guyton AC. 2001. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran (Indera Kimia Pencernaan dan Penciuman). Alih Bahasa : Irawati Setiawan. Jakarta. EGC. p.841-6.
 32. Calo LA, Pagnin E, Davis PA, Semplicini A, Nicolai R, Calvani M, Pessina AC. 2006. Antioxidant effect of L-carnitine and its short chain esters: relevance for the protection from oxidative stress related cardiovascular damage. *Int J Cardiol*. 2006 Feb 8;107(1):54-60. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16337498>. Accessed January 15, 2016.
 33. Naderi JN, Semyari H, Elahinia Z. 2015. The Impact of Smoking on Gingiva: a Histopathological Study. *Iranian Journal of Pathology* (2015) 10 (3), 214 - 220. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4539769/>. Accessed February 14, 2016.
 34. Alanazi H, Semlali A, Perraud L, Chmielewski E, Zakrzewski A, Rouabhi A. 2014. Cigarette Smoke-Exposed *Candida albicans* Increased Chitin Production and Modulated Human Fibroblast Cell Responses. *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International Volume 2014*, Article ID 963156: 1-11. Available from <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/963156/>. Accessed. March 17, 2015.
 35. Mjor LA and Fejerskov IO. 1991 Embriologi dan Histologi Rongga Mulut (terjemahan). Cetakan I, Widya Medika, Jakarta. p.190-226.
 36. Greenberg MS, Glick M, Ship JA. 2008. *Burket's Oral Medicine* 11th ed. Hamilton: BC Decker Inc. p.79.
 37. Hagerman AE, 2002. Tannin Chemistry. Handbook. Miami University, Oxford. h. 16-18.
 38. Khan MM, Naqvi TS, Naqvi MS. 2012. Identification of Phytosaponins as Novel Biodynamic Agents: An Updated Preview. *Asian J.Exp.Biol.Sci* 3(3) 2012: 459-467. Available from <http://www.ajebs.com/vol3%283%29/1.pdf>. Accessed March 24, 2015.
 39. Mailandari M. 2012. Uji Aktivitas Antioksidan Ekstrak Daun Garcinia kydia Roxb. Dengan Metode DPPH dan Identifikasi Senyawa Kimia Fraksi yang Aktif. Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Indonesia. Depok. p.9.
 40. Makaryati R. 2014. Potensi Antioksidan Ekstrak Etanol Daun Kemuning (*Murraya paniculata* L.) dan Kulit Manggis (*Garcinia mangostana* L.) dengan Metode FTC dan DPPH. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta. Surakarta. p.4.
 41. Arif T, Bhosale JD, Kumar N, Mandal TK, Bendre RS, Lavekar GS, Dabur R. 2009. Natural Products-Antifungal Agents Derived From Plants. *Journal of Natural Products*

- Research* Vol.11. No.7. July: 621-638. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20183299>. Accessed. March 30, 2015.
42. EFSA. 2010. EFSA Panel on Dietetic Product, Nutrition and Allergic (NDA). *EFSA Journal* 2010; 8 (10): 1814: 1-28.
 43. Riordan HD, Mikirova N, Taylor PR, Feldkamp CA, Casciari JJ. 2012. The effects of a Primary Nutritional Deficiency (Vitamin B Study). *Food and Nutrition Sciences*, 2012,3,1238-1244. Available from <http://dx.doi.org/10.4236/fns.2012.39163>. Accessed December 26, 2015.
 44. Widodo A. 2011. *Budidaya Teripang Khasiat dan Cara Olah untuk Pengobatan*. Yogyakarta: Pustaka Baru Press. p.2-3, 12-22.
 45. Sendih S, Gunawan. 2006. *Keajaiban Teripang Penyembuh Mujarab Dari Laut*. Jakarta: Agromedia Pustaka. p.31.
 46. Maghfiroh A. 2014. *Efektivitas Pemberian Gel Ekstrak Etanol Teripang Emas Terhadap Peningkatan Jumlah Sel Osteoblas pada Proses Penyembuhan Luka PAsca Ekstraksi Gigi*. Skripsi. Surabaya: Universitas Hang Tuah Surabaya.
 47. Li P, Yin YL, Li D, Kim SW, Wu G. 2007. Amino acids and immune function. *British Journal of Nutrition* (2007), 98, 237–252. Available from https://www.researchgate.net/profile/Yulong_Yin/publication/51384857_Amino_acids_and_immune_function/links/09e4151008381cf3a6000000.pdf. Accessed December 12, 2015.
 48. Zhong Z, Wheeler MD, Li XL, Froh M, Schemmer P, Yin M, Bunzendaul H, Bradford B, Lemasters JJ. 2003. Glycine: a novel anti-inflammatory, immunomodulatory, and cytoprotective agent. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 6, 229–240. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12589194>. Accessed December 27, 2015
 49. Kim SW, Mateo RD, Yin YL, Wu G. 2007. Functional amino acids and fatty acids for enhancing production performance of sows and piglets. *Asian-Aust J Anim Sci* 20, 295–306. Available from <http://www.ajas.info/upload/pdf/20-40.pdf>. Accessed December 15, 2015.
 50. Jas A. 2009. *Perihal Resep & dosis*. Medan. USU press. p.1-10.