



**TINGKAT KEPARAHAN KANDIDIASIS ORAL PADA TIKUS
PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 1 DAN DIABETES
GESTASIONAL**

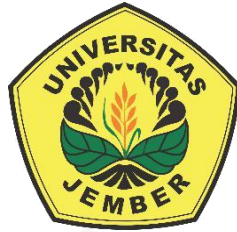
SKRIPSI

Oleh

**Ayu Ragil Destrian Pangestu
NIM 151610101020**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS JEMBER**

2019



**TINGKAT KEPARAHAN KANDIDIASIS ORAL PADA TIKUS
PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 1 DAN DIABETES
GESTASIONAL**

SKRIPSI

Diajukan guna melengkapi tugas akhir dan memenuhi salah satu syarat untuk menyelesaikan Program Studi Kedokteran Gigi (S1) dan mencapai gelar Sarjana Kedokteran Gigi

Oleh

**Ayu Ragil Destrian Pangestu
NIM 151610101020**

**FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS JEMBER**

2019

PERSEMBAHAN

Skripsi ini saya persembahkan untuk:

1. Allah SWT atas limpahan rahmat, hidayah, berkah, dan kemudahan yang tak henti diberikan;
2. Nabi Muhammad SAW teladan dunia dan akhirat bagi seluruh umat manusia;
3. Kedua orang tua saya, ayahanda Subyantoro dan ibunda Rusmiyati Setyaningsih, S.Pd., yang selalu mengalunkan doa tanpa henti, memberikan kasih sayang, support dan pengorbanan yang tiada batas;
4. Bapak dan ibu guru yang sudah memberikan ilmunya kepada saya mulai taman kanak-kanak hingga perguruan tinggi;
5. Dosen pembimbing dan dosen penguji yang telah banyak memberikan ilmunya;
6. Almamater Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

MOTO

Allah tidak membebani seseorang melainkan sesuai kesanggupannya *)

Jika kamu tidak bisa terbang, maka berlailah. Jika kamu tidak bisa berlari, maka berjalanlah. Jika kamu tidak bisa berjalan, maka merangkaklah. Tetapi apapun yang kamu lakukan, kamu harus terus bergerak maju **)

*) Terjemahan Q.S Al-Baqarah (2) : 286

**) Martin Luther King Jr.

PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Ayu Ragil Destrian Pangestu

NIM : 151610101020

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa karya ilmiah berjudul “Tingkat Keparahan Kandidiasis Oral pada Tikus Penderita Diabetes Mellitus Tipe 1 dan Diabetes Gestasional” adalah benar-benar karya sendiri, kecuali kutipan yang saya sebutkan sumbernya dan belum pernah diajukan padaa institusi manapun, dan bukan karya jiplakan. Saya bertanggung jawab aatas keabsahan dan kebenaran isinya sesuai sikap ilmiah yang harus di junjung tinggi.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya, tanpa adanya tekanan dan paksaan dari pihak manapun serta bersedia mendapatkan sanksi akademik jika ternyata di kemudian hari pernyataan ini tidak benar.

Jember, 13 Mei 2019

Yang menyatakan,

Ayu Ragil Destrian Pangestu

NIM 151610101020

SKRIPSI

**TINGKAT KEPARAHAN KANDIDIASIS ORAL PADA TIKUS
PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 1 DAN DIABETES
GESTASIONAL**

Oleh

**Ayu Ragil Destrian Pangestu
NIM 151610101020**

Pembimbing

Dosen Pembimbing Utama : Prof. drg. Mei Syafriadi, MDSc., Ph.D., Sp.PMM (K)

Dosen Pembimbing Pendamping : drg. Leni Rokhma Dewi, Sp.PM

PENGESAHAN

Skripsi berjudul “Tingkat Keparahan Kandidiasis Oral pada Tikus Penderita Diabetes Mellitus Tipe 1 dan Diabetes Gestasional” karya Ayu Ragil Destrian Pangestu telah diuji dan disahkan oleh Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember pada :

Hari, tanggal : 13 Mei 2019

Tempat : Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

Penguji Utama,

Penguji Anggota,

drg. Dyah Indartin Setyowati, M.Kes
NIP 196809301997022001

Dr. drg. Sri Hernawati, M.Kes
NIP 197007052003122001

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping,

Prof. drg. Mei Syafriadi, MDSc., Ph.D., Sp.PMM (K)
NIP 196805291994031003

drg. Leni Rokhma Dewi, Sp.PM
NIP 760009241

Mengesahkan,

Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember,

drg. R. Rahardyan Parnaadji, M.Kes., Sp.Pros.
NIP 196901121999601001

RINGKASAN

Tingkat Keparahan Kandidiasis Oral pada Tikus Penderita Diabetes Mellitus Tipe 1 dan Diabetes Gestasional; Ayu Ragil Destrian Pangestu, 151610101020; 2019: 80 halaman; Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Diabetes mellitus merupakan penyakit gangguan metabolik menahun akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Insulin adalah hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah. Akibatnya terjadi peningkatan konsentrasi glukosa di dalam darah (hiperglikemia). Diabetes mellitus dapat diklasifikasikan menjadi 4 kelompok, yaitu diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, diabetes tipe lain, serta diabetes kehamilan (diabetes gestasional). Salah satu komplikasi yang sering dialami oleh penderita diabetes mellitus yakni kandidiasis oral. Kandidiasis oral merupakan salah satu bentuk infeksi oportunistik, yaitu infeksi yang terjadi karena ada kesempatan untuk muncul pada kondisi-kondisi terutama saat tubuh mengalami penurunan daya tahan tubuh. Penyebab lesi ini salah satunya yaitu jamur *Candida albicans*. *Candida albicans* merupakan jamur yang menyebabkan infeksi oportunistik pada manusia, sehingga pada keadaan tertentu, misalnya pada penderita diabetes pertumbuhannya menjadi berlebihan dan dapat menginfeksi. Kandidiasis oral ini muncul karena penderita diabetes mellitus mengalami peningkatan kadar gula dalam saliva, darah dan urin, terjadi penurunan sekresi saliva (xerostomia), mengalami kelainan fungsi sel pertahanan utama yaitu sel limfosit T sehingga menyebabkan penurunan daya tahan tubuh. Pada penderita diabetes gestasional juga mengalami peningkatan kadar hormon estrogen yang menyebabkan tingginya kadar glikogen, sehingga tersedia sumber karbon yang cukup untuk pertumbuhan *Candida albicans*. Tingginya hormon estrogen secara langsung juga bisa meningkatkan virulensi jamur. Peneliti ini bertujuan untuk mengetahui tingkat keparahan kandidiasis oral pada tikus penderita diabetes mellitus tipe 1 dan diabetes gestasional.

Penelitian ini merupakan eksperimental laboratoris dengan rancangan penelitian *the post test only control group*. Tikus wistar yang digunakan pada penelitian ini yaitu *Rattus norvegicus*, berjenis kelamin betina normal dengan berat badan 150-300 gram. Penelitian dilakukan secara *in vivo* menggunakan tikus wistar betina yang dibagi menjadi 3 kelompok (masing-masing 4 ekor) yang terdiri dari 2 kelompok perlakuan dan 1 kelompok kontrol. Kelompok perlakuan yaitu tikus bunting dan tidak bunting diinduksi *streptozotocin* (STZ), selanjutnya dipapar oleh *Candida albicans*. Kelompok kontrol adalah tikus tidak bunting yang dipapar oleh *Candida albicans* tanpa diinduksi *streptozotocin* (STZ). Kadar glukosa darah (KGD) tikus diukur menggunakan glukometer, sebelum induksi STZ. Induksi STZ dilakukan dengan dosis 40 mg/kg BB dilarutkan dalam 50 mg/ml larutan *buffer* asam sitrat 0,1 M dengan pH 4,5 dan diinduksi secara intraperitoneal. Pada hari ke-1 paska injeksi STZ jika KGD ≥ 120 mg/dL dilanjutkan dengan pemaparan *Candida albicans* selama 3 hari berturut-turut pada vestibulum bukalis diantara distal insisiv dan mesial molar 1 rahang atas sebanyak 0,2 ml. Pengamatan dilakukan pada hari ke-3 setelah pemaparan *Candida albicans* terakhir, dilanjutkan dengan uji germ tube untuk mengidentifikasi *Candida albicans* dan pembiakan pada media *Saboraud Dextrose Agar* (SDA), setelah itu dilakukan penghitungan koloni *Candida albicans*.

Hasil penelitian pada pengamatan hasil swab menunjukkan bahwa pada semua kelompok sampel terdapat spora dan beberapa sampel yang tidak menunjukkan adanya hifa. Hasil yang didapatkan dari skoring kuantitas hifa yaitu kelompok kontrol dapat dikategorikan sebagai kelompok normal dikarenakan tidak adanya hifa (-), kelompok perlakuan 1 dikategorikan sebagai penderita kandidiasis oral ringan karena hifa tidak padat (+1) dan kelompok perlakuan 2 dikategorikan sebagai penderita kandidiasis oral berat karena hifa padat (+2). Terakhir hasil yang didapat pada penghitungan spora (koloni *Candida albicans*) di media SDA menunjukkan bahwa semua kelompok sampel mempunyai resiko mengalami kandidiasis oral karena jumlah spora >400 CFU/ml. Hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa tikus penderita DMG mengalami kandidiasis oral yang lebih parah dibandingkan tikus penderita DM 1.

PRAKATA

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Tingkat Keparahan Kandidiasis Oral pada Tikus Penderita Diabetes Mellitus Tipe 1 dan Diabetes Gestasional”. Shalawat serta salam juga penulis kirimkan kepada nabi Muhammad SAW, beserta sahabat, dan keluarga beliau yang telah memberikan tauladan untuk menjalani kehidupan di dunia maupun di akhirat. Skripsi ini disusun untuk memenuhi salah satu syarat menyelesaikan pendidikan strata satu (S1) Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis menyampaikan terima kasih kepada:

1. Prof. drg. Mei Syafriadi, MDSc., Ph.D., Sp.PMM (K)., selaku dosen pembimbing utama dan drg. Leni Rokhma Dewi, Sp.PM., selaku dosen pembimbing pendamping yang telah membimbing, meluangkan waktu, mencurahkan pikiran dan tenaga demi terselesaikannya skripsi ini;
2. drg. Dyah Indartin Setyowati, M.Kes., selaku dosen penguji ketua dan Dr. drg. Sri Hernawati, M.Kes., selaku dosen penguji anggota yang telah memberikan masukan serta saran yang sangat membangun demi kesempurnaan dari skripsi ini;
3. drg. R. Rahardyan Parnaadji, M.Kes., Sp.Pros., selaku Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember;
4. Semua dosen Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember yang telah memberikan ilmunya;
5. Staf Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember; Bapak Agusmurdjohadi Putradjaka dan Ibu Indri;
6. Seluruh staf di Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember yang membantu dalam penyelesaian administrasi penulisan skripsi ini;

7. Kedua orang tua saya, ayahanda Subyantoro dan ibunda Rusmiyati Setyaningsih, S.Pd., yang selalu mengalunkan doa, memberikan kasih sayang, restu, support dan nasihat selama ini;
8. Kakak kandung saya Sendy Arwinda Setyawan dan Ricky Marta Subianto yang selalu memberikan doa dan dukungan;
9. Teman tim penelitian, Siti Nosya Rachmawati terima kasih atas dukungan dan kerjasama luar biasa, yang sama-sama berjuang untuk menyelesaikan tugas akhir sebagai mahasiswa Program Studi Kedokteran Gigi;
10. Teman-teman tutorial 3, keluarga 2 (Fergy, Ibnu, Nadya, Riri, Hasna, Dani, Indah, Wenny, Nindya, April, Elma, Raziqa). Terima kasih sudah bersedia menjadi teman bertukar pikiran yang menyenangkan, memberi perhatian yang luar biasa, selalu mendukung serta mendoakan dalam kebaikan;
11. Teman kos, Restika Citra terima kasih sudah bersedia menjadi teman yang selalu meminjamkan buku-bukunya dan selalu memberi dukungan serta mendoakan dalam kebaikan;
12. Teman-teman SMA, Qacha, Fitria, Nafi', Rahma, Maudy, Indri yang selalu menemani saat jenuh dan penat di malam hari selama menyelesaikan tugas akhir ini, selalu memberi semangat serta mendoakan dalam kebaikan;
13. Teman-teman seperjuangan FKG Universitas Jember angkatan 2015. Terima kasih atas kebersamaan, dukungan dan doa kalian selama ini;
14. Semua pihak yang telah membantu kegiatan penelitian, atas perhatian dan bantuan yang telah diberikan hingga tersusunnya skripsi ini.

Penulis juga menerima segala kritik dan saran dari semua pihak demi kesempurnaan skripsi ini. Akhirnya penulis berharap, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pendidikan khususnya dibidang kesehatan serta menjadi upaya dalam meningkatkan mutu kesehatan masyarakat.

Jember, 13 Mei 2019

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
COVER	i
HALAMAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSEMBAHAN	iii
HALAMAN MOTO	iv
HALAMAN PERNYATAAN.....	v
HALAMAN PEMBIMBINGAN.....	vi
HALAMAN PENGESAHAN.....	vii
RINGKASAN	viii
PRAKATA	x
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR TABEL	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xvii
BAB 1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Diabetes Mellitus.....	5
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Klasifikasi	5
2.2 <i>Candida albicans</i>.....	7
2.2.1 Definisi.....	7
2.2.2 Morfologi	8
2.2.3 Patogenitas dan Virulensi <i>Candida</i>	10
2.2.4 Tahapan Kolonisasi <i>Candida</i> dalam Rongga Mulut.....	12
2.2.5 Tes Diagnostik Laboratorium	15
2.3 Kandidiasis oral	18
2.3.1 Definisi.....	18

2.3.2	Gambaran Klinis Kandidiasis Oral	18
2.3.3	Patogenesis Kandidiasis Oral.....	20
2.3.4	Kandidiasis Oral Pada Diabetes Mellitus.....	21
2.4	Tikus <i>Rattus norvegicus</i>	23
2.4.1	Definisi.....	23
2.5	<i>Streptozotocin</i> (STZ).....	24
2.5.1	Definisi <i>Streptozotocin</i> (STZ).....	24
2.6	Kerangka Konseptual.....	25
2.6.1	Penjelasan Kerangka Konsep.....	26
2.7	Hipotesis.....	27
BAB 3.	METODE PENELITIAN.....	28
3.1	Jenis Penelitian.....	28
3.2	Tempat dan Waktu Penelitian.....	28
3.2.1	Tempat Penelitian	28
3.2.2	Waktu Penelitian.....	28
3.3	Populasi dan Sampel Penelitian.....	28
3.3.1	Populasi Penelitian.....	28
3.3.2	Sampel Penelitian.....	29
3.3.3	Kriteria Sampel	29
3.4	Identifikasi Variabel Penelitian.....	30
3.4.1	Variabel Bebas	30
3.4.2	Variabel Terikat	30
3.4.3	Variabel Terkendali.....	30
3.5	Definisi Operasional Penelitian	31
3.5.1	Tikus Diabetik.....	31
3.5.2	<i>Candida albicans</i>	31
3.5.3	Kandidiasis Oral.....	31
3.6	Bahan dan Alat Penelitian	31
3.6.1	Bahan Penelitian (Lampiran E.2):.....	31
3.6.2	Alat Penelitian (Lampiran E.1):.....	32
3.7	Prosedur Penelitian.....	33
3.7.1	<i>Ethical Clearance</i>	33
3.7.2	Persiapan Hewan Coba	33
3.7.3	Pengelompokkan Hewan Coba	33

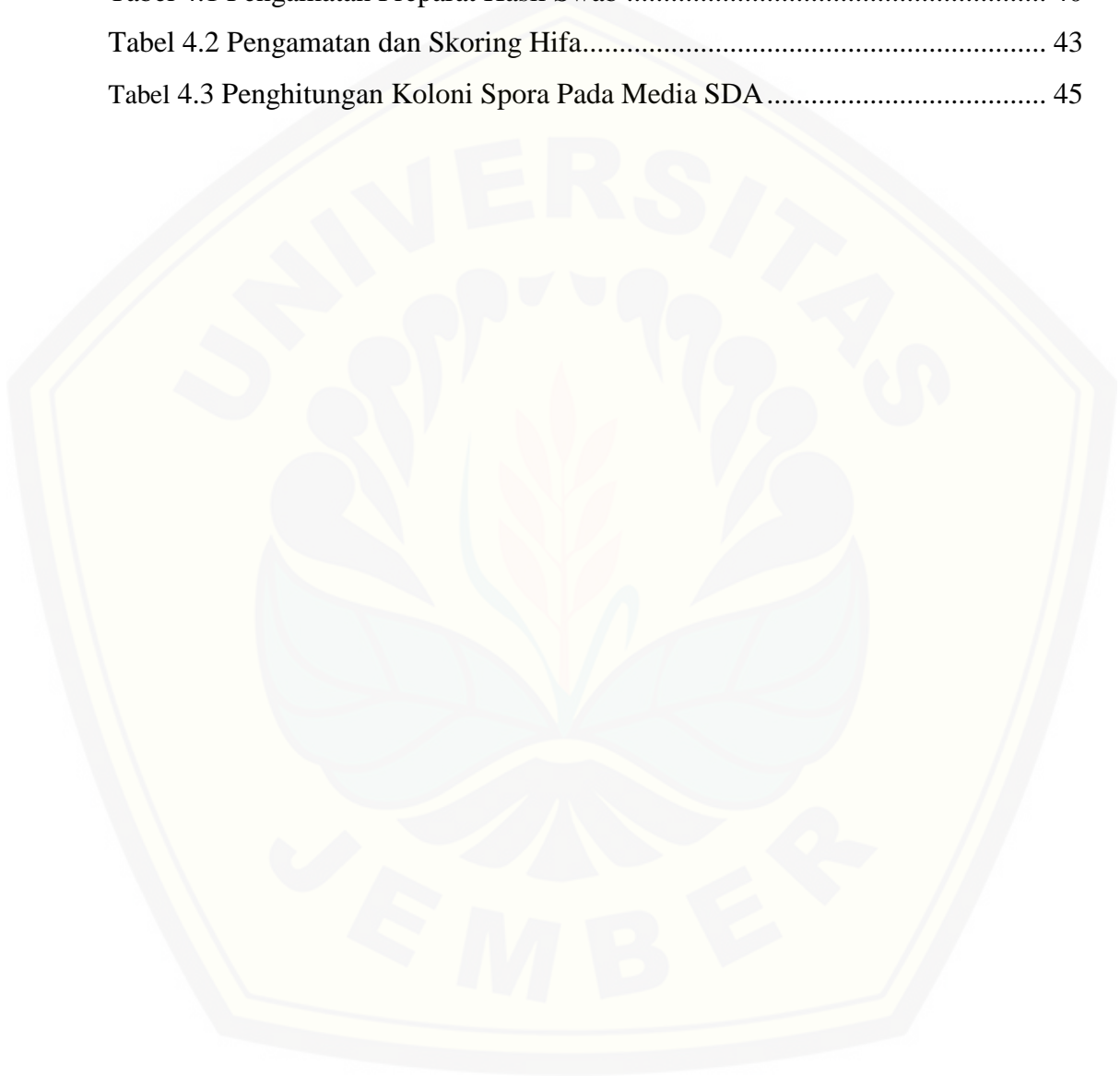
3.7.4	Pembuatan Larutan <i>streptozotocin</i> (STZ).....	34
3.7.5	Induksi <i>Streptozotocin</i> (STZ).....	34
3.7.6	Pemaparan <i>Candida albicans</i> Pada Tikus.....	34
3.7.7	Tes Diagnostik Laboratorium <i>Candida albicans</i>	35
3.7.8	Pembuatan Suspensi <i>Candida albicans</i>	35
3.7.9	Pembiakan <i>Candida albicans</i> Pada <i>Sabouraud Dextrose Agar</i> (SDA).....	36
3.7.10	Penghitungan Koloni <i>Candida albicans</i>	36
3.7.11	Uji Pembentukan <i>Germ Tube</i>	36
3.7.12	Identifikasi <i>Candida albicans</i>	37
3.8	Analisis Data	38
3.9	Alur Penelitian	39
BAB 4.	HASIL DAN PEMBAHASAN	40
4.1	Hasil	40
4.1.1	Pengamatan Preparat Hasil Swab	40
4.1.2	Skoring Kuantitas Hifa.....	41
4.1.3	Penghitungan Koloni Spora pada Media SDA	43
4.1.4	Pengamatan Histopatologis.....	45
4.2	Pembahasan	46
BAB 5.	KESIMPULAN DAN SARAN	51
5.1	Kesimpulan	51
5.2	Saran	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN	57

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 (1) Struktur dinding <i>Candida albicans</i> (2) Bentuk mikroskopis <i>Candida albicans</i>	9
Gambar 2.2 Ilustrasi morfologi <i>Candida</i> (a) bentuk khamir, (b) bentuk pseudohifa, (c) bentuk hifa	10
Gambar 2.3 Formasi biofilm <i>Candida</i> ; (a) permukaan yang tidak aktif, (b) awal adhesi <i>Candida</i> pada Permukaan (c) formasi dari lapisan dasar mikrokoloni <i>Candida</i> (d) biofilm matur berisi hifa dan matrik.....	12
Gambar 2.4 Interaksi sel <i>Candida</i> dengan sel epitel hospes	15
Gambar 2.5 Pseudohifa pada pewarnaan KOH (mata anak panah).....	16
Gambar 2.6 Pertumbuhan <i>Candida albicans</i> pada SDA berbentuk krim berwarna putih, licin disertai bau yang khas	17
Gambar 2.7 Kerangka Konseptual.....	25
Gambar 3.1 Alur Penelitian	39
Gambar 4.1 Gambaran mikrobiologi spora (panah biru) dan hifa (panah hitam) hasil swab dari mukosa rongga mulut dengan pembesaran 400x. Kelompok kontrol (A-D), kelompok perlakuan diabetes mellitus tipe 1 (E-H), kelompok perlakuan diabetes gestasional (I-L)	42
Gambar 4.2 Kelompok kontrol (A-D), kelompok perlakuan diabetes mellitus tipe 1 (E-H), kelompok perlakuan diabetes gestasional (I-L). Gambaran koloni spora <i>Candida albicans</i> pada media biakan SDA. Koloni spora diidentifikasi sebagai <i>Candida albicans</i> bila berbentuk bulat dengan permukaan sedikit cembung, halus, licin, dengan warna putih kekuningan dan berbau asam seperti aroma ragi	44
Gambar 4.3 Gambaran histopatologis menunjukkan fokus epitel hiperplastik mukosa mulut (panah kuning) dan populasi inflamasi yang padat di lamina propria (panah hitam), karena adanya spora >400 CFU/ml dan kelompok kontrol hifa (A dan B), Grup 1 (C dan D)), Grup 2 (E dan F). (Pewarnaan HE, A-E: 100x dan B-F: perbesaran 400x)	46

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Data Biologis Tikus Putih (<i>Rattus norvegicus</i>)	23
Tabel 4.1 Pengamatan Preparat Hasil Swab	40
Tabel 4.2 Pengamatan dan Skoring Hifa.....	43
Tabel 4.3 Penghitungan Koloni Spora Pada Media SDA.....	45



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran A. Surat Keterangan Persetujuan Etik (<i>Ethical Clearance</i>)	57
Lampiran B. Surat Identifikasi Jamur <i>Candida albicans</i>	58
Lampiran C. Surat Ijin Penelitian	59
Lampiran D. Penghitungan Dosis	61
Lampiran E. Alat dan Bahan Penelitian	62
Lampiran F. Prosedur Penelitian	68
Lampiran G. Penghitungan Spora pada Media SDA	70
Lampiran H. Gambaran Uji <i>Germ Tube</i> dari <i>Candida albicans</i>	72
Lampiran I. Analisis Data	73

BAB 1. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes mellitus merupakan penyakit gangguan metabolik menahun akibat pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif. Insulin adalah hormon yang mengatur keseimbangan kadar gula darah. Akibatnya terjadi peningkatan konsentrasi glukosa di dalam darah (hiperglikemia) (Kemenkes RI, 2014).

Prevalensi penderita diabetes mellitus menurut Perserikatan Bangsa-Bangsa (WHO, 1994) bahwa pada tahun 2000 perkiraan jumlah pengidap diabetes di atas umur 20 tahun berjumlah 150 juta orang dan dalam kurun waktu 25 tahun kemudian, pada tahun 2025, jumlah tersebut akan membengkak menjadi 300 juta orang di dunia (Setiati, 2014). Di Indonesia, data Riskesdas menunjukkan bahwa terjadi peningkatan prevalensi diabetes di Indonesia dari 5,7% tahun 2007 menjadi 6,9% atau sekitar sekitar 9,1 juta pada tahun 2013. Data *International Diabetes Federation* (IDF, 2015) menyatakan jumlah estimasi penyandang diabetes di Indonesia diperkirakan sebesar 10 juta. (Kemenkes RI, 2016).

Diabetes mellitus menurut *American Diabetes Association* (ADA, 2009), diklasifikasikan menjadi beberapa tipe yaitu diabetes tipe 1, diabetes tipe 2, diabetes tipe lain, serta diabetes kehamilan (diabetes gestasional). Diabetes tipe 1 (*Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) ditandai dengan kurangnya produksi insulin dikarenakan adanya destruksi sel β pankreas. Diabetes tipe 2 (*Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) disebabkan penggunaan insulin yang kurang efektif oleh tubuh atau resistensi insulin. Diabetes tipe lainnya yaitu disebabkan oleh faktor-faktor yang mengakibatkan defisiensi atau resistensi insulin. Faktor-faktor penyebab diabetes tipe lain adalah sebagai berikut, defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, karena obat / zat kimia, infeksi, imunologi dan sindroma genetik lain. Sedangkan diabetes gestasional adalah hiperglikemia yang didapatkan saat kehamilan (Kemenkes RI, 2014; Setiati, 2014).

Diabetes mellitus adalah salah satu penyakit yang dapat menimbulkan berbagai komplikasi. Komplikasi ini disebabkan oleh kondisi hiperglikemi pada penderita diabetes mellitus. Salah satu komplikasi yang sering dialami oleh penderita diabetes yakni kandidiasis oral (Saskia dan Mutiara, 2015). Kandidiasis oral adalah salah satu infeksi jamur yang mengenai mukosa oral. Kandidiasis oral merupakan salah satu bentuk infeksi oportunistik, yaitu infeksi yang terjadi karena ada kesempatan untuk muncul pada kondisi-kondisi terutama saat tubuh mengalami penurunan daya tahan tubuh. Faktor predisposisi kandidiasis oral diantaranya kelainan endokrin, gangguan nutrisi, keganasan, gangguan hematologi, gangguan imunitas, serostomia, obat-obatan (kortikosteroid, atau antibiotik spektrum luas dalam jangka panjang), *dentures*, merokok serta kehamilan. Lesi ini disebabkan oleh jamur *Candida albicans* (Prayudha *et al.*, 2012; Tarcin, 2011). *Candida albicans* merupakan jamur yang menyebabkan infeksi oportunistik pada manusia (Hakim, 2015). Walaupun *Candida albicans* merupakan flora normal yang terdapat pada rongga mulut manusia, namun pada keadaan tertentu, misalnya pada penderita diabetes pertumbuhannya menjadi berlebihan sehingga menyebabkan infeksi (Saskia dan Mutiara, 2015).

Hasil dari sebuah penelitian pada tahun 2017 menunjukkan bahwa prevalensi jamur *Candida albicans* pada 27 orang wanita penderita diabetes mellitus, terdapat 52% responden yang salivanya ditemukan jamur *Candida albicans* serta mengalami kandidiasis oral (Farizal dan Dewa, 2017). Prevalensi jamur *Candida albicans* dari sebuah penelitian yang dilakukan pada wanita penderita diabetes gestasional menunjukkan bahwa dari 225 sampel, sebanyak 125 sampel, terdapat jamur *Candida albicans*. Pada penelitian tersebut 74,66% *Candida* berada di vagina dan 61,33% pada urin. Ini diakibatkan oleh pH asam pada vagina yang mendukung pertumbuhan *Candida* (Sharma dan Solanki, 2014). Penderita diabetes memiliki kadar gula dalam saliva, darah dan urin yang meningkat, juga mengalami penurunan sekresi saliva (xerostomia) sehingga akan merangsang pertumbuhan *Candida albicans*. Selain itu, penderita diabetes yang tidak terkontrol mengalami kelainan fungsi sel pertahanan utama yaitu sel limfosit T sehingga menyebabkan penurunan daya tahan tubuh (Farizal dan Dewa, 2017).

Diabetes dan infeksi jamur sering terjadi selama kehamilan. Jenis diabetes ini disebut diabetes gestasional. Hal ini berkembang selama kehamilan dan sering berakhir setelah masa kehamilan selesai. Saat hamil tubuh lebih rentan terhadap infeksi *Candida albicans*, oleh karena terjadi perubahan hormon. Hal ini terkait dengan tingginya kadar hormon estrogen yang menyebabkan tingginya kadar glikogen, sehingga tersedia sumber karbon yang cukup untuk pertumbuhan *Candida albicans*. Tingginya hormon estrogen secara langsung juga bisa meningkatkan virulensi jamur (Tasik *et al.*, 2016). Infeksi *Candida albicans* pada wanita penderita diabetes gestasional ini juga dapat menimbulkan infeksi jamur di rongga mulut bayi. Infeksi *Candida albicans* ini di dapat dari vagina ibunya (Adiguna, 2015).

Selama ini beberapa penelitian hanya meneliti tentang banyaknya penderita diabetes mellitus yang mengalami kandidiasis oral pada suatu populasi saja, tetapi tidak melakukan penelitian tentang tingkat keparahan dan juga jumlah koloni spora *Candida albicans* pada penderita diabetes mellitus yang mengalami kandidiasis oral. Sedangkan pada penderita diabetes gestasional beberapa penelitian hanya meneliti infeksi *Candida albicans* pada daerah vaginanya saja dan masih belum banyak yang meneliti pada daerah rongga mulut. Hal ini di dukung oleh salah satu penelitian yang sudah diuraikan diatas.

Berdasarkan uraian di atas, maka peneliti ingin meneliti bagaimana tingkat keparahan kandidiasis oral pada tikus penderita diabetes mellitus tipe 1 dan diabetes gestasional.

1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Bagaimana tingkat keparahan kandidiasis oral pada tikus penderita diabetes mellitus tipe 1 dan diabetes gestasional ?

1.3 Tujuan Penelitian

- 1.3.1 Untuk mengetahui tingkat keparahan kandidiasis oral pada tikus penderita diabetes mellitus tipe 1 dan diabetes gestasional.

1.4 Manfaat Penelitian

- 1.4.1 Hasil penelitian dapat digunakan sebagai usaha preventif untuk mengurangi resiko terjadinya kandidiasis oral pada penderita diabetes mellitus.
- 1.4.2 Hasil penelitian diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan penderita diabetes mellitus sehingga lebih menjaga kadar gula darah secara teratur agar tidak terkena kandidiasis oral.
- 1.4.3 Hasil penelitian diharapkan dapat digunakan untuk pengembangan penelitian-penelitian selanjutnya.
- 1.4.4 Penelitian diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan bagi masyarakat dan peneliti tentang tingkat keparahan kandidiasis oral pada penderita diabetes mellitus tipe 1 dan diabetes gestasional.

BAB 2. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Definisi

Diabetes mellitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (Setiati, 2014).

2.1.2 Klasifikasi

Klasifikasi diabetes mellitus menurut *American Diabetes Association* (ADA, 2000) terbagi menjadi 4, yaitu :

a. Diabetes mellitus tipe 1

Diabetes mellitus tipe 1 dapat muncul pada sembarang usia. Insidens diabetes tipe 1 sebanyak 30.000 kasus baru setiap tahunnya. Diabetes tipe 1 umumnya disebabkan oleh karena kurangnya produksi insulin dikarenakan adanya destruksi sel β pancreas. Tetapi sebenarnya diabetes tipe ini dapat di bagi dalam 2 sub tipe : (a) autoimun, akibat disfungsi autoimun dengan kerusakan sel-sel beta; dan (b) idiopatik, tanpa bukti adanya autoimun dan tidak diketahui sumbernya. Sub tipe ini sering timbul pada etnik keturunan Afrika-Amerika dan Asia (Price dan Wilson, 2005).

Pada diabetes tipe 1 dengan determinan genetik memiliki hubungan dengan tipe-tipe histokompatibilitas (*human leukocyte antigen / HLA*) spesifik. Tipe dari gen histokompatibilitas yang berkaitan dengan diabetes tipe 1 adalah yang memberi kode kepada protein-protein yang berperan penting dalam interaksi monosit-limfosit. Protein-protein ini mengatur respon sel T yang merupakan bagian normal dari respon imun. Jika terjadi kelainan, fungsi limfosit T yang terganggu akan berperan penting dalam patogenesis perusakan sel-sel pulau Langerhans (Price dan Wilson, 2005).

b. Diabetes mellitus tipe 2

Diabetes tipe 2 biasanya mempunyai sel beta yang masih berfungsi, sering membutuhkan insulin, tetapi tidak bergantung seumur hidup pada insulin (Price dan Wilson, 2005).

Diabetes tipe 2 ditandai dengan kelainan sekresi insulin, serta kerja insulin. Pada pasien dengan diabetes tipe 2 terdapat kelainan dalam pengikatan insulin dengan reseptor. Kelainan ini dapat disebabkan oleh berkurangnya jumlah tempat reseptor pada membran sel yang selnya responsif terhadap insulin atau akibat ketidaknormalan reseptor insulin intrinsik. Akibatnya, terjadi penggabungan abnormal antara kompleks reseptor insulin dengan sistem transpor glukosa. Ketidaknormalan post reseptor dapat mengganggu kerja insulin. Pada akhirnya, timbul kegagalan sel beta dengan menurunnya jumlah insulin yang beredar dan tidak lagi memadai untuk mempertahankan euglikemia (Price dan Wilson, 2005).

c. Diabetes gestasional

Diabetes gestasional (DMG) dikenali pertama kali selama kehamilan dan mempengaruhi 4% dari semua kehamilan. Faktor resiko terjadinya diabetes gestasional, yaitu usia tua, etnik, obesitas, riwayat keluarga dan riwayat diabetes gestasional terdahulu. Diabetes gestasional disebabkan oleh karena peningkatan sekresi berbagai hormon yang mempunyai efek metabolik terhadap toleransi glukosa, maka kehamilan adalah suatu keadaan diabetogenik. Pasien yang mempunyai predisposisi diabetes secara genetik mungkin akan memperlihatkan intoleransi glukosa atau manifestasi klinis diabetes pada kehamilan (Price dan Wilson, 2005). Faktor hormonal seperti kortisol, prolaktin, progesteron, dan human placental lactogen diduga sebagai penyebab terjadinya resistensi insulin (Pudjo, *et al.*, 2017). Sel-sel insulin β perifer memiliki kemampuan untuk beradaptasi terhadap resistensi insulin dengan cara meningkatkan massa sel dan respon sekretorik. Jika ada cacat dalam adaptasi ini, konsentrasi glukosa darah akan meningkatkan dan mencapai tingkat patologis (Dirice dan Kulkarni, 2011).

Peningkatan sekresi progesteron dan estrogen yang naik hingga 10-30 kali lipat daripada normalnya merupakan awal penyebab terjadinya diabetes gestasional. Reseptor kedua hormon ini diekspresikan dalam pulau pankreas

Langerhans dan berfungsi mengatur viabilitas sel dan fungsi β -sel (Dirice dan Kulkarni, 2011). Tingginya kadar hormon estrogen juga akan menyebabkan tingginya kadar glikogen, sehingga tersedia sumber karbon yang cukup untuk pertumbuhan *Candida albicans*, sehingga Saat hamil tubuh lebih rentan terhadap infeksi *Candida albicans*. Peningkatan hormon estrogen secara langsung juga bisa meningkatkan virulensi jamur (Tasik *et al.*, 2016).

d. Diabetes tipe lain

Diabetes tipe lain disebabkan oleh berbagai etiologi. Diabetes jenis ini terdiri kurang dari 10% kasus DM, yang termasuk ke dalam diabetes jenis ini adalah (a) defek genetik fungsi sel beta. Diabetes subtype ini memiliki prevalensi familial yang tinggi. Kelainan gen apada subtype ini terjadi pada kromosom 12, HNF- α (MODY 3); kromosom 7, glukokinase (MODY 2); kromosom 20, HNF- α (MODY 1); kromosom 13, *insulin promoter factor* (IPF) (MODY 4); kromosom 17, HNF-1 β (MODY 5); kromosom 2, neuro D1 (MODY 6) DNA mitokondria. (b) defek genetik kerja insulin. Diabetes subtype ini menyebabkan *sindrom resistensi insulin berat*. (c) penyakit eksokrin pancreas, menyebabkan pankreatitis kronik. (d) endokrinopati, seperti sindrom cushing dan akromegali. (e) karena obat / zat kimia yang bersifat toksik terhadap sel-sel beta. (f) infeksi, seperti rubella congenital. (g) imunologi, seperti sindrom “Stiffman”. (h) sindroma genetik lain, seperti sindrom down (Price dan Wilson, 2005; Setiati, 2014).

2.2 *Candida albicans*

2.2.1 Definisi

Candida albicans merupakan flora normal yang terdapat pada rongga mulut manusia, namun pada keadaan tertentu, misalnya pada penderita diabetes pertumbuhannya menjadi berlebihan sehingga menyebabkan infeksi (Saskia dan Mutiara, 2015).

Klasifikasi *Candida albicans* berdasarkan Jones *et al* (2004), adalah sebagai berikut:

<i>Kingdom</i>	: <i>Fungi</i>
<i>Phylum</i>	: <i>Ascomycota</i>
<i>Subphylum</i>	: <i>Saccharomycotina</i>
<i>Class</i>	: <i>Saccharomycetes</i>
<i>Ordo</i>	: <i>Saccharomycetales</i>
<i>Family</i>	: <i>Saccharomycetaceae</i>
<i>Genus</i>	: <i>Candida</i>
<i>Spesies</i>	: <i>Candida albicans</i>
<i>Sinonim</i>	: <i>Candida stellatoide</i> atau <i>Oidium albicans</i>

Candida albicans merupakan fungi yang menyebabkan infeksi oportunistik pada manusia. Salah satu kemampuan dari *Candida albicans* adalah kemampuan untuk tumbuh dalam dua cara, reproduksi dengan tunas, membentuk tunas elipsoid, dan bentuk hifa, yang dapat meningkatkan misela baru atau bentuk seperti jamur. *Candida albicans* bersifat dimorfik, selain ragi dan pseudohifa, *Candida albicans* juga dapat menghasilkan hifa sejati. Pada medium agar atau dalam 24 jam pada suhu 25-37°C *Candida albicans* membentuk koloni lunak berwarna krem dengan berbau ragi. Sedangkan pseudohifa akan terlihat tumbuh di bawah permukaan agar. Setelah diinkubasi di dalam serum selama sekitar 90 menit pada suhu 37°C, sel ragi *Candida albicans* akan mulai membentuk hifa sejati atau tabung-tabung tunas (Brooks *et al.*, 2010; Mutiawati, 2016).

Terdapat lima tipe spesies kandida yang terdapat di rongga mulut, diantaranya adalah *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* serta *Candida guilliermondi*. Dari kelima tipe tersebut, *Candida albicans* adalah yang paling sering terdapat pada rongga mulut (Hakim, 2015).

2.2.2 Morfologi

Candida albicans yaitu organisme yang memiliki dua wujud atau *dimorphic organism*. Pertama adalah *yeast-like state* (non-invasif dan *sugar fermenting organism*). Kedua adalah *fungus form* memproduksi *root-like structure*/struktur seperti akar yang sangat panjang/*rhizoids* dan dapat memasuki mukosa (invasif).

Dinding sel kandida dan juga *Candida albicans* bersifat dinamis dengan struktur berlapis, terdiri dari beberapa jenis karbohidrat berbeda (80-90%): (i) *Mannan* (*polymers of mannose*) berpasangan dengan protein membentuk glikoprotein (*mannoprotein*); (ii) α -*glucans* yang bercabang menjadi polimer glukosa yang mengandung α -1,3 dan α -1,6 yang saling berkaitan, dan (iii) *chitin*, yaitu homopolimer *N-acetyl-D-glucosamine* (Glc-NAc) yang mengandung ikatan α -1,4. Unsur pokok yang lain adalah protein (6-25%) dan lemak (1-7%). *Yeast cells* dan *germ tubes* memiliki komposisi dinding sel yang serupa, meskipun jumlah α -*glucans*, *chitin*, dan *mannan* relatif bervariasi karena faktor morfologinya. Jumlah *glucans* jauh lebih banyak dibanding *mannan* pada *Candida albicans* yang secara imunologis memiliki keaktifan yang rendah (Mutiawati, 2016).

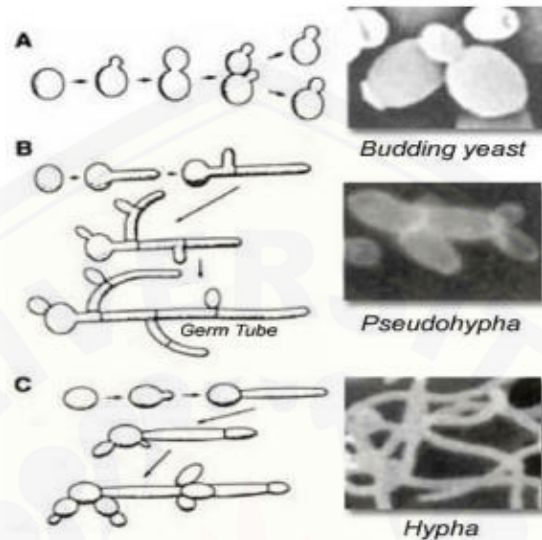


Gambar 2.1 (1) Struktur dinding *Candida albicans* (2) Bentuk mikroskopis *Candida albicans* (Mutiawati, 2016)

Jamur *Candida* tumbuh dengan cepat pada suhu 25-37°C pada media perbenihan sederhana sebagai sel oval dengan pembentukan tunas (ukuran 3-6 μm) untuk memperbanyak diri, dan spora jamur disebut blastospora atau sel ragi/sel khamir (Mutiawati, 2016).

Morfologi mikroskopis *Candida albicans* memperlihatkan *pseudohyphae* dengan *cluster* di sekitar blastokonidia bulat bersepta panjang berukuran 3-7x3-14 μm . Jamur membentuk hifa semu/pseudohifa yang sebenarnya adalah rangkaian *blastospora* yang bercabang, juga dapat membentuk hifa sejati. Pseudohifa dapat dilihat dengan media perbenihan khusus. *Candida albicans* dapat dikenali dengan kemampuan untuk membentuk tabung benih/*germ tubes* dalam serum atau dengan terbentuknya spora besar berdinding tebal yang dinamakan *chlamydospore*.

Formasi *chlamydospore* baru terlihat tumbuh pada suhu 30-37°C, yang memberi reaksi positif pada pemeriksaan *germ tube* (Mutiawati, 2016).



Gambar 2.2 Ilustrasi morfologi *Candida* (a) bentuk khamir, (b) bentuk pseudohifa, (c) bentuk hifa (Komariah dan Sjam, 2012)

2.2.3 Patogenitas dan Virulensi *Candida*

Virulensi *Candida* meliputi semua faktor yang mempengaruhi interaksi dengan hospes. Bentuk jamur di dalam tubuh dianggap dapat dihubungkan dengan sifat jamur, yaitu sebagai saprofit tanpa menyebabkan kelainan atau bersifat patogen yang menyebabkan kelainan. Bentuk blastospora diperlukan untuk memperbanyak populasi dan memulai suatu lesi pada jaringan, sesudah terjadi lesi dibentuklah hifa yang dapat melakukan penetrasi lebih dalam. Dengan proses tersebut terjadilah reaksi radang (Komariah dan Sjam, 2012; Kusumaningtyas, 2007).

Beberapa faktor yang berperan pada patogenitas dan virulensi adalah :

a. Dinding sel

Dinding sel *Candida* adalah komponen yang berperan penting pada virulensi karena merupakan bagian yang berinteraksi langsung dengan sel hospes dan mampu berperan sebagai imunomodulator. Imunomodulator adalah kemampuan potensial *Candida* merangsang sistem imun hospes, dengan jalan

meningkatkan atau menurunkan reaksi imun pejamu. Zat yang terdapat dalam dinding sel *Candida* seperti kitin, glukukan dan mannoprotein merangsang respons imun rongga mulut. Komposisi utama dinding sel *Candida* adalah mannan yaitu 15,2 – 30% dari berat kering, glukukan 47 – 60%, sedangkan kitin 0,6 – 9% (Komariah dan Sjam, 2012).

b. Sekresi protein

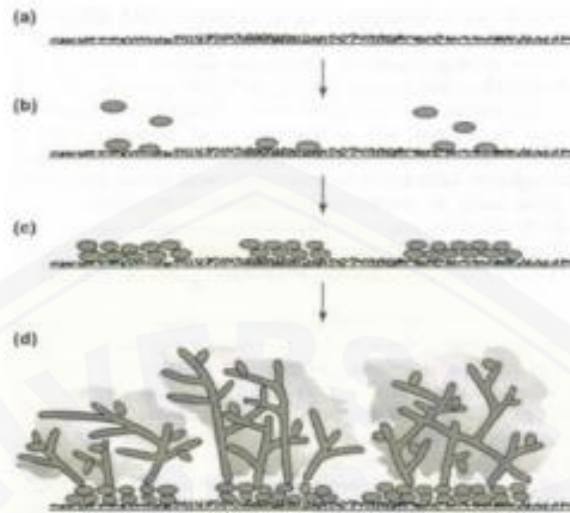
Protein yang ditemukan pada medium pertumbuhan disebut protein ekstraselular. Pada *Candida* protein ekstraselular yang penting untuk virulensi adalah *secreted aspartyl proteinase* (SAP) dan *phospholipase* (pl). SAP menekan produksi protein hospes yang berperan pada imunitas seperti, albumin, hemoglobin, keratin dan sekresi IgA. Terdapat 10 gen SAP (SAP 1-10) yang telah diidentifikasi pada *Candida* dan aktivitas proteolitik dari enzim ini dihubungkan dengan invasi ke dalam jaringan. Enzim fosfolipase merupakan salah satu faktor virulen yang memberikan kontribusi dalam mempertahankan infeksi (Komariah dan Sjam, 2012; Kusumaningtyas, 2007).

c. Sifat dimorfik *Candida*

Faktor virulensi lain adalah sifat dimorfik *Candida* yaitu kemampuan *Candida* berubah menjadi bentuk pseudohifa. Sifat morfologis yang dinamis merupakan cara untuk beradaptasi dengan keadaan sekitar. Terdapat dua bentuk utama *Candida* yaitu bentuk ragi (blastospora) dan bentuk pseudohifa/hifa. Dalam keadaan patogen, bentuk pseudohifa dan hifa lebih berperan penting pada proses penetrasi dibanding bentuk spora. Bentuk pseudohifa dan hifa mempunyai kemampuan penetrasi yang lebih tinggi dibandingkan bentuk spora (Komariah dan Sjam, 2012; Kusumaningtyas, 2007).

d. Pembentukan biofilm

Biofilm adalah komunitas kompleks organisme yang melekat pada permukaan atau mengisi matriks mikroba dan hospes untuk membentuk struktur tiga dimensi. Biofilm merupakan kelanjutan adesi yang melekat pada permukaan gigi atau permukaan struktur keras lain di rongga mulut. Infeksi biofilm dapat disebabkan oleh spesies mikroba tunggal atau campuran bakteri dan jamur (Komariah dan Sjam, 2012; Kusumaningtyas, 2007).



Gambar 2.3 Formasi biofilm *Candida*; (a) permukaan yang tidak aktif, (b) awal adhesi *Candida* pada Permukaan (c) formasi dari lapisan dasar mikrokoloni *Candida* (d) biofilm matur berisi hifa dan matrik (Komariah dan Sjam, 2012)

2.2.4 Tahapan Kolonisasi *Candida* dalam Rongga Mulut

a. Tahap Akuisisi

Tahap akuisisi adalah masuknya sel jamur ke dalam rongga mulut. Umumnya terjadi melalui minuman dan makanan yang terkontaminasi oleh *Candida*. Dalam rongga mulut dengan kolonisasi, *Candida* dapat ditemukan dalam saliva dengan konsentrasi 300 – 400 sel/ml. *Candida* dalam saliva menjadikan saliva dapat berperan sebagai media transmisi (Komariah dan Sjam, 2012).

b. Tahap Stabilitas Pertumbuhan

Tahap stabilitas pertumbuhan adalah keadaan ketika *Candida* yang telah masuk melalui akuisisi dapat menetap, berkembang dan membentuk populasi dalam rongga mulut. Hal itu berkaitan erat dengan interaksi antara sel jamur dengan sel epitel rongga mulut hospes. Pergerakan saliva yang terjadi secara terus menerus mengakibatkan sel *Candida* tertelan bersama saliva dan keluar dari dalam rongga mulut. Jika penghilangan lebih besar dari akuisisi maka tidak terjadi kolonisasi. Jika penghilangan sama banyak dengan akuisisi maka agar terjadi kolonisasi diperlukan faktor predisposisi. Jika penghilangan lebih kecil dari pada akuisisi maka *Candida*

akan melekat dan bereplikasi. Hal itu yang merupakan bagian penting kolonisasi yang merupakan awal terjadinya infeksi (Komariah dan Sjam, 2012).

Pertumbuhan *Candida* dalam rongga mulut dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu:

1) Saliva

Kualitas, kuantitas dan unsur yang terkandung dalam saliva berperan penting dalam modulasi populasi *Candida*. Saliva memiliki kemampuan untuk menurunkan perlekatan *Candida* pada permukaan akrilik biomaterial mulut. Menurunnya jumlah saliva dan ketiadaan antifungal dalam saliva seperti laktoferrin dan lisosim dapat meningkatkan jumlah *Candida* dalam rongga mulut (Komariah dan Sjam, 2012).

2) Keasaman/pH

Secara umum kondisi pH yang menurun mendukung pertumbuhan dan kolonisasi *Candida* (Komariah dan Sjam, 2012).

3) Temperatur

Suhu lingkungan saat pertumbuhan diketahui mempengaruhi morfologi sel jamur dimorfik termasuk *Candida*. Kemampuan *Candida* untuk tumbuh pada suhu 37 °C menunjukkan *Candida* dapat bersifat pathogen (Komariah dan Sjam, 2012).

4) Glukosa

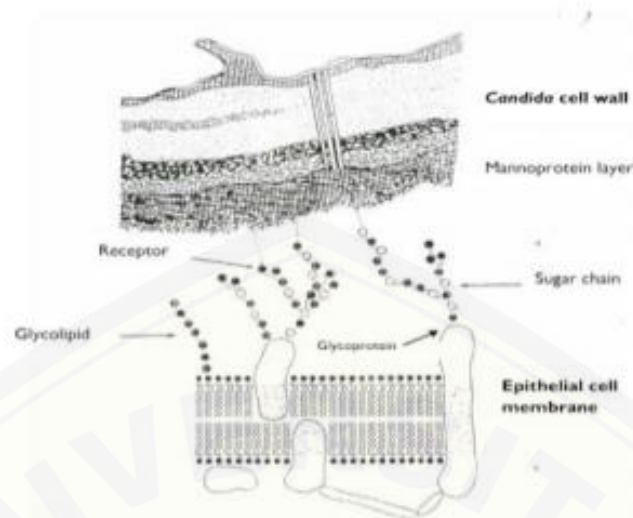
Salah satu penyebab kolonisasi adalah keberadaan karbohidrat dalam jumlah besar. Glukosa merupakan bahan dasar pembentukan mannoprotein pada dinding sel *Candida* yang diketahui dapat meningkatkan daya adesi dan produksi asam yang menurunkan pH rongga mulut (Komariah dan Sjam, 2012).

c. Tahap Perlekatan (adesi) dan Penetrasi

Adesi adalah interaksi antara sel *Candida* dengan sel pejamu yang merupakan syarat terjadinya kolonisasi. Interaksi antara *Candida* dengan hospes dapat terjadi dengan sel epitel, sel endotel dan sel fagosit. Kemampuan melekat pada sel inang merupakan tahap penting dalam kolonisasi dan penetrasi (invasi) ke dalam sel inang. Bagian pertama *Candida* yang berinteraksi dengan sel inang adalah dinding sel (Komariah dan Sjam, 2012).

Perlekatan *Candida* pada sel hospes merupakan salah satu faktor virulen yang penting. Interaksi dapat terjadi secara spesifik maupun non-spesifik. Interaksi spesifik berhubungan dengan adesi pada permukaan epitel yang kemudian menyebabkan invasi *Candida* ke berbagai jenis permukaan jaringan. Interaksi nonspesifik meliputi hidrofobik dan kekuatan elektrostatis. Sel *Candida* dapat bersifat hidrofilik atau hidrofobik, tergantung pada komposisi struktur protein pada dinding sel. Ketika sel *Candida* bersifat hidrofobik maka *Candida* akan bersifat virulen dengan mengikat secara difus di permukaan sel hospes (Komariah dan Sjam, 2012).

Menurut Hostetter 1994, terdapat tiga macam interaksi yang mungkin terjadi antara sel *Candida* dan sel epitel inang yaitu (i) interaksi protein-protein terjadi ketika protein permukaan *Candida* mengenali *ligand* protein atau peptida pada sel epitelium atau endotelium (ii) interaksi *lectin-like* adalah interaksi ketika protein pada permukaan *Candida* mengenali karbohidrat pada sel epitelium atau endotelium dan (iii) interaksi yang belum diketahui adalah ketika komponen *Candida* menyerang *ligand* permukaan epitelium atau endotelium tetapi komponen dan mekanismenya belum diketahui dengan pasti. Selain melekat pada permukaan epitelium, *Candida* melakukan penetrasi ke dalam terutama pada *cell junction* dengan cara pembentukan hifa infeksi. Mekanisme invasi ke dalam mukosa dan sel epitelium serta reaksi adhesi tertentu mempengaruhi kolonisasi dan patogenitas (Komariah dan Sjam, 2012).



Gambar 2.4 Interaksi sel *Candida* dengan sel epitel hospes (Komariah dan Sjam, 2012)

2.2.5 Tes Diagnostik Laboratorium

Diagnosis laboratorium dapat dilakukan melalui pemeriksaan spesimen mikroskopis dan makroskopis. Tujuan pemeriksaan laboratorium adalah untuk menemukan *Candida albicans* di dalam bahan klinis baik dengan pemeriksaan langsung maupun dengan biakan. Bahan pemeriksaan bergantung pada kelainan yang terjadi, dapat berupa kerokan kulit, kuku serta mukosa rongga mulut, dahak atau sputum, sekret bronkus, urin, tinja, usap mulut, telinga, vagina, darah, atau jaringan. Cara mendapatkan bahan klinis harus diusahakan dengan cara steril dan ditempatkan dalam wadah steril, untuk mencegah kontaminasi jamur dari udara (Mutiawati, 2016).

a. Pemeriksaan Mikroskopik :

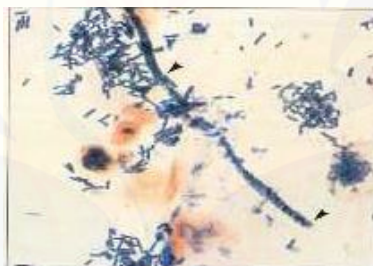
1) Pemeriksaan Langsung *Candida albicans* dengan Pewarnaan Gram

Pemeriksaan langsung dengan pewarnaan Gram sedikit membutuhkan waktu dibandingkan pemeriksaan dengan KOH. Pemeriksaan ini dapat melihat jamur *Candida albicans* berdasarkan morfologinya, tetapi tidak dapat mengidentifikasi spesiesnya. Pewarnaan Gram memperlihatkan gambaran seperti sekumpulan jamur dalam bentuk blastospora, hifa atau *pseudohyphae*, atau campuran keduanya. Sel jaringan seperti epitel, leukosit, eritrosit, dan mikroba lain seperti

bakteri atau parasite juga dapat terlihat dalam sediaan. Jamur muncul dalam bentuk *budding yeast cells* dan *pseudomycelium* juga terlihat pada sebagian besar sediaan (Mutiawati, 2016).

2) Pemeriksaan Langsung *Candida albicans* dengan Larutan KOH

Pemeriksaan langsung dengan Larutan KOH dapat berhasil bila jumlah jamur cukup banyak. Keuntungan pemeriksaan ini dapat dilakukan dengan cara sederhana, dan terlihat hubungan antara jumlah dan bentuk jamur dengan reaksi jaringan. Pemeriksaan langsung harus segera dilakukan setelah bahan klinis diperoleh sebab *Candida albicans* berkembang cepat dalam suhu kamar sehingga dapat memberikan gambaran yang tidak sesuai dengan keadaan klinis. Gambaran pseudohifa pada sediaan langsung/apus dapat dikonfirmasi melalui pemeriksaan kultur, merupakan pilihan untuk menegakkan diagnosis kandidiasis superfisial (Mutiawati, 2016). Larutan KOH dapat melisis keratinosit sehingga dapat melihat *Candida albicans* secara lebih jelas (Krishnan, 2012).



Gambar 2.5 Pseudohifa pada pewarnaan KOH (mata anak panah) (Mutiawati, 2016)

3) Identifikasi *Candida albicans* dengan Uji Pembentukan *Germ Tube*

Candida albicans dapat dilakukan dengan uji *germ tube* yaitu perbenihan pada medium yang mengandung protein (misalnya serum) akan terjadi pembentukan kecambah dari blastospora. *Candida albicans* akan membentuk tabung benih dalam 2-3 jam bila diletakkan dalam serum pada suhu 37°C. Hasil positif pemeriksaan *germ tube* ditunjukkan dengan adanya pembentukan kecambah dari *blastospora* berupa tabung-tabung kecil (Prahatamaputra, 2009).

b. Pemeriksaan Makroskopis :

1) Pemeriksaan Kultur pada *Candida albicans*

Media kultur yang dipakai untuk biakan *Candida albicans* adalah *Sabouraud dextrose agar/SDA*. Pemeriksaan kultur dilakukan dengan mengambil sampel cairan atau kerokan sampel pada tempat infeksi, kemudian diperiksa secara berturutan menggunakan *Sabouraud's dextrose agar plate*. *Sabouraud's dextrose agar plate/SDA plate* direkomendasikan untuk sampel atau bahan klinis yang berasal dari kuku, kulit serta mukosa rongga mulut. Media ini selektif untuk fungi dan *yeast* melihat pertumbuhan dan identifikasi *Candida albicans* yang mempunyai pH asam/pH 6,5. Penambahan antibiotika membuat media ini lebih selektif yang bertujuan untuk menekan bakteri yang tumbuh bersama jamur di dalam bahan klinis (Mutiawati, 2016).

Nutrisi, pH, temperatur, dan waktu inkubasi dikendalikan dengan menggunakan media yang sesuai untuk pertumbuhan *Candida albicans* yaitu *Sabouraud dextrose agar plate/SDA*. pH medium yang digunakan diupayakan sebesar 6,5 (asam). Temperatur yang digunakan merupakan temperatur optimum 37°C, dan waktu inkubasi selama 24-48 jam (Getas *et al.*, 2014). Karakteristik jamur *Candida albicans* yang tumbuh pada media SDA yaitu koloni berbentuk bulat, ukuran koloni lebih besar dari koloni pada suhu ruang, konsistensi lembut, berwarna putih kekuningan atau *cream*, permukaan koloni halus dan berbau ragi yang khas/*yeast odour* (Jayanti dan Jirna, 2018).



Gambar 2.6 Pertumbuhan *Candida albicans* pada SDA berbentuk krim berwarna putih, licin disertai bau yang khas (Mutiawati, 2016)

2.3 Kandidiasis oral

2.3.1 Definisi

Kandidiasis oral adalah salah satu infeksi fungal yang mengenai mukosa oral. Salah satu penyebab lesi ini yaitu adanya pertumbuhan berlebih dari jamur *Candida albicans*. Jenis jamur yang umumnya ditemukan pada keadaan sehat maupun sakit adalah *Candida albicans* (Tarcin, 2011). Kandidiasis oral memberikan gejala bercak berwarna putih yang konfluen dan melekat pada mukosa oral serta faring, khususnya di dalam mulut dan lidah (Mutiawati, 2016).

Sebagian besar kandidiasis oral disebabkan oleh *Candida albicans* (CA), meskipun dapat juga disebabkan oleh *Candida non-albicans* (Lukisari *et al.*, 2010). Pada salah satu penelitian didapatkan hasil pemeriksaan kultur jamur dari swab yang dilakukan pada subjek penelitian didapatkan spesies terbanyak adalah *Candida albicans* yang dijumpai pada 24 subjek penelitian (88,8%), sedangkan spesies *Candida non-albicans* ditemui pada tiga subjek penelitian (11,2%), yang terdiri *Candida glabrata* sebanyak dua subjek penelitian (7,4%), dan *Candida tropicalis* sebanyak satu subjek penelitian (3,8%). Perbandingan antara spesies *Candida albicans*: *Candida non-albicans* adalah sebesar 8 : 1 (Walangare *et al.*, 2014). *Candida albicans* dianggap jenis yang paling patogen dan paling banyak menimbulkan penyakit, dibandingkan dengan spesies *Candida non-albicans* (Komariah dan Sjam, 2012).

2.3.2 Gambaran Klinis Kandidiasis Oral

Secara umum presentasi klinis dari kandidiasis oral terbagi atas lima bentuk, yaitu kandidiasis pseudomembranosa, kandidiasis atropik akut, kandidiasis hiperplastik, kandidiasis atropik kronik atau angular cheilitis. Pasien dapat menunjukkan satu atau kombinasi dari beberapa presentasi ini (Hakim, 2015).

a. Kandidiasis pseudomembranosa

Kandidiasis pseudomembranosa secara umum diketahui sebagai *thrush*, yang merupakan bentuk yang sering terdapat pada neonatus. Ini juga dapat terlihat pada pasien yang menggunakan terapi kortikosteroid atau pada pasien dengan imunosupresi. Kandidiasis pseudomembran memiliki presentasi dengan plak putih 1-2 cm atau lebih luas, multipel yang dapat dibersihkan. Plak putih tersebut

merupakan kumpulan dari hifa. Mukosa dapat terlihat eritema jika plak putih dibersihkan. Ketika gejala-gejala ringan pada jenis kandidiasis ini pasien akan mengeluhkan adanya sensasi seperti tersengat ringan atau gangguan dalam pengecap, sulit menelan (Hakim, 2015).

b. Kandidiasis atropik akut

Kandidiasis atropik ditandai dengan adanya kemerahan difus, sering dengan mukosa yang relatif kering. Kandidiasis jenis ini menyebabkan permukaan mukosa oral mengelupas dan tampak seperti bercak-bercak merah difus yang rata. Kandidiasis atropik akut diketahui terjadi karena pemakaian antibiotik spektrum luas, terutama penggunaan tetrasiklin (Hakim, 2015).

c. Kandidiasis hiperplastik

Kandidiasis hiperplastik dikenal juga dengan leukoplakia kandida. Kandidiasis hiperplastik ditandai dengan adanya plak putih yang tidak dapat dibersihkan. Lesi harus disembuhkan dengan terapi antifungal secara rutin (Hakim, 2015).

d. Kandidiasis atropik kronik

Banyak penyebab yang mendasari kandidiasis atropik kronis. Lesi secara klinis lesi timbul eritema. Lesi sering timbul pada lidah, mukosa bukal dan palatum. Berbeda dengan bentuk kandidiasis pseudomembran, penderita kandidiasis atropik kronik tidak ditemui adanya plak-plak putih. Tampilan klinis yang terlihat pada kandidiasis ini yaitu daerah yang eritema atau kemerahan dengan adanya sedikit perdarahan di daerah sekitar dasar lesi. Hal ini sering dikaitkan terjadinya keluhan mulut kering pada pasien. Lesi ini dapat terjadi dimana saja dalam rongga mulut, tetapi daerah yang paling sering terkena adalah lidah, mukosa bukal, dan palatum (Hakim, 2015).

Kandidiasis atropik kronis dapat diklasifikasikan dalam 3 tipe, yaitu (Hakim, 2015):

- 1) Tipe 1 : inflamasi sederhana terlokalisir atau *pinpoint* hiperemia.
- 2) Tipe 2 : eritematosa atau tipe sederhana yang umum eritema lebih tersebar meliputi sebagian atau seluruh mukosa yang tertutup gigi tiruan,
- 3) Tipe 3 : tipe granular (inflamasi papilla hiperplasia) umumnya meliputi bagian tengah palatum durum dan *alveolar ridge*.

e. Angular cheilitis

Angular cheilitis ditandai dengan pecah-pecah, kemerahan, fisura, mengelupas maupun ulserasi yang mengenai bagian sudut mulut. Gejala ini biasanya disertai dengan kombinasi dari bentuk infeksi kandidiasis lainnya, seperti tipe erimatososa (Hakim, 2015).

Gambaran klinis kandidiasis oral yang paling sering ditemui adalah pseudomembran (70,4%), disusul oleh eritematus (18,5%), angular cheilitis sebesar (7,4%), dan 3,7% berupa manifestasi campuran antara pseudomembran dan angular cheilitis (Walangare *et al.*, 2014).

2.3.3 Patogenesis Kandidiasis Oral

Sumber utama infeksi kandida adalah flora normal dalam tubuh pada pasien itu sendiri yang menginfeksi secara oportunistik apabila terjadi gangguan sistem imun inang yang menurun. Dapat juga berasal dari luar tubuh secara eksogen, contohnya pada bayi baru lahir mendapat infeksi kandida dari vagina ibunya atau dari lingkungan rumah sakit. Manifestasi klinis kandidiasis merupakan hasil interaksi antara kandida, mekanisme pertahanan inang dan faktor pejamu baik endogen maupun eksogen (Adiguna, 2015).

Kandida adalah jamur dimorfik dimana virulensi jamur ini terjadi apabila ada perubahan dari sel ragi menjadi pseudohifa dan hifa yang banyak ditemukan saat stadium invasi pada sel-sel epitel. Virulensi *Candida albicans* ditentukan oleh kemampuan tumbuh pada suhu tertentu, kemampuan untuk mengadakan perlengketan, kemampuan untuk tumbuh dalam bentuk filamen dan aktivitas enzim yang dihasilkan. Faktor lain yang dilaporkan adalah tingkat keasaman pada kulit. Dikatakan bahwa kondisi kulit yang tertutup akan meningkatkan pH sehingga jamur kandida akan mudah tumbuh (Adiguna, 2015).

Mekanisme patogenesis infeksi ini dimulai dengan perlengketan kandida pada sel epitel akibat glikoprotein pada permukaan kandida dan sel epitel. Kemudian kandida akan memproduksi enzim proteinase, hialuronidase, kondroitin sulfatase dan fosfolipase. Fosfolipase berfungsi menghidrolisis fosfolipid membran sel epitel sedangkan protease dan enzim lain bersifat keratolitik sehingga memudahkan penetrasi kandida ke dalam epidermis (Adiguna, 2015).

Pada dinding sel kandida yang mengandung mannan (komponen protein) berfungsi untuk mengaktivasi komplemen dan merangsang pembentukan antibodi. Kompleks antigen-antibodi di permukaan sel kandida akan melindungi kandida dari imunitas inang (Adiguna, 2015).

Faktor predisposisi yang berperan pada infeksi kandida adalah faktor mekanik berupa trauma (luka bakar, abrasi), oklusi lokal, kelembaban, maserasi, gigi palsu, bebat tertutup dan obesitas. Faktor nutrisi antara lain avitaminosis (vitamin A dan C), defisiensi besi dan malnutrisi secara umumnya. Perubahan fisiologis tubuh berupa umur ekstrim (sangat muda atau sangat tua), menstruasi dan kehamilan (kandidiasis vulvovaginalis). Penyakit sistemik yakni *syndrom down*, akrodermatitis enteropatika, penyakit endokrin (diabetes melitus, penyakit *cushing*, hipoadrenalisme, hipotiroidisme, hipoparatiroidisme), gagal ginjal akut (uremia), keganasan terutama hematologi (leukemia akut) dan timoma, transplantasi organ padat (hati, ginjal), immunodefisiensi (AIDS, granulositopenia dan sebagainya). Iatrogenik contohnya pemasangan kateter, pemberian obat intravena, rawat inap berkepanjangan, obat-obatan (kortikosteroid, immunosupresif, antibiotika, kontrasepsi oral, kolkisin, fenilbutason dan kemoterapi). Pada umumnya infeksi kandida dipengaruhi oleh kondisi yang panas dan lembab seperti di daerah lipatan kulit, daerah tertutup popok bayi maupun di daerah yang iklim tropis atau selama musim panas. Kondisi lain adalah penggunaan terapi kortikosteroid, antibiotik, pemakaian kontrasepsi oral, pasien diabetes melitus maupun HIV (Adiguna, 2015).

2.3.4 Kandidiasis Oral Pada Diabetes Mellitus

Pasien kandidiasis oral memiliki >400 CFU/ml *Candida albicans*, sedangkan pada umumnya jumlah normal *Candida albicans* yaitu <400 CFU/ml (Epstein *et al.*, 1980; Singh *et al.*, 2014).

Kandidiasis oral sering muncul pada penderita diabetes mellitus. Diabetes melitus merupakan faktor predisposisi timbulnya kandidiasis oral. Wanita penderita diabetes mellitus mempunyai gula ekstra dalam sekresi saliva. Gula yang ada pada saliva tertumpuk pada mukosa sehingga menyediakan makanan untuk pertumbuhan jamur. Fungsi kelenjar saliva yang terganggu memudahkan berkembangnya jamur kandida dalam keadaan pH rendah, oksigen rendah, dan lingkungan anaerobik

sehingga pada saliva wanita penderita diabetes mellitus kemungkinan besar akan ditemukan *Candida albicans*. Laju aliran saliva secara signifikan berkurang pada penderita diabetes dibandingkan dengan yang non-penderita diabetes mellitus dan akan mengakibatkan penurunan sekresi saliva sehingga penderita diabetes mellitus mengalami xerostomia. Hal ini dijelaskan bahwa haus dan mulut kering karakteristik penderita terkait dengan kontrol glikemik yang buruk pada diabetes mellitus, yang pada gilirannya dikaitkan dengan peningkatan diuresis dan kehilangan cairan (Farizal dan Dewa, 2017). Pada penderita diabetes mellitus juga mengalami penurunan daya tahan tubuh, hal ini dikarenakan terganggunya sel limfosit T, dimana sel limfosit T sendiri memiliki fungsi sebagai pertahanan utama tubuh. Sel limfosit T terletak pada sel beta pankreas, jadi jika terjadi gangguan pada sel beta pankreas maka fungsi sel limfosit T juga akan terganggu (Price dan Wilson, 2005).

Jamur pada keadaan normal terdapat pada tubuh manusia, namun pada keadaan tertentu, misalnya pada penderita diabetes mellitus pertumbuhannya menjadi berlebihan sehingga menyebabkan infeksi (Saskia dan Mutiara, 2015). Peningkatan sekresi progesteron dan estrogen yang naik hingga 10-30 kali lipat daripada normalnya merupakan awal penyebab terjadinya diabetes gestasional. Reseptor kedua hormon ini diekspresikan dalam pulau pankreas Langerhans dan berfungsi mengatur viabilitas sel dan fungsi β -sel (Dirice dan Kulkarni, 2011). Pada penderita diabetes mellitus yang sedang hamil tubuh akan lebih rentan terhadap infeksi *Candida albicans*, selain dikarenakan berbagai faktor yang timbul dari keadaan diabetes mellitus, pada keadaan hamil juga akan diperparah oleh karena adanya perubahan hormon, yaitu hormon estrogen. Tingginya kadar hormon estrogen yang menyebabkan tingginya kadar glikogen, sehingga tersedia sumber karbon yang cukup untuk pertumbuhan *Candida albicans* (Tasik *et al.*, 2016).

Bentuk lesi yang paling banyak ditemukan pada penderita diabetes mellitus adalah plak pseudomembran dan berwarna putih. Pada penderita diabetes mellitus kandidiasis oral yang sering muncul adalah kandidiasis tipe pseudomembran atau *thrush* dan sebagian besar lesi kandidiasis oral berada di dorsum lidah (Nur'aeny *et al.*, 2017; Krishnan, 2012).

2.4 Tikus *Rattus norvegicus*

2.4.1 Definisi

Rattus norvegicus merupakan tikus yang paling sering digunakan dalam bidang biologi dan penelitian laboratorium. Hal ini dikarenakan fungsi, bentuk organ, proses biokimia serta biofisik antara tikus dan manusia memiliki banyak kemiripan. Selain itu hewan percobaan ini memiliki beberapa keunggulan yaitu penanganan dan pemeliharannya mudah, biaya yang dibutuhkan tidak mahal, umur relatif pendek, sifat reproduksi menyerupai mamalia besar, lama kebuntingan singkat, angka kelahiran tinggi, siklus estrus pendek dan karakteristik setiap fase siklus jelas (Samaranayake dan Samaranayake, 2001).

Tabel 2.1 Data Biologis Tikus Putih (*Rattus norvegicus*)

Parameter	Keterangan
Lama hidup	2-3 tahun, dapat sampai 4 tahun
Lama bunting	20-22 hari
Umur dewasa	40-60 hari
Umur dikawinkan	10 minggu (jantan dan betina)
Umur dikawinkan	Poliestrus
Siklus estrus (birahi)	4-5 hari
Lama estrus	9-20 jam
Perkawinan	Pada waktu estrus
Ovulasi	8-11 jam setelah timbul estrus, spontan
Fertilisasi	7-10 jam sesudah kawin
Berat dewasa	Jantan: 300-400 gram, Betina: 250-300 gram
Berat lahir	5-6 gram
Air kencing	40-60 ml/Kg/hari
Jumlah anak	Rata-rata 9-20 ekor
Puting susu	12 puting (3 pasang di dada, 3 pasang di perut)
Perkawinan kelompok	3 betina dengan 1 jantan

(Smith dan Mangkoewidjojo, 1998)

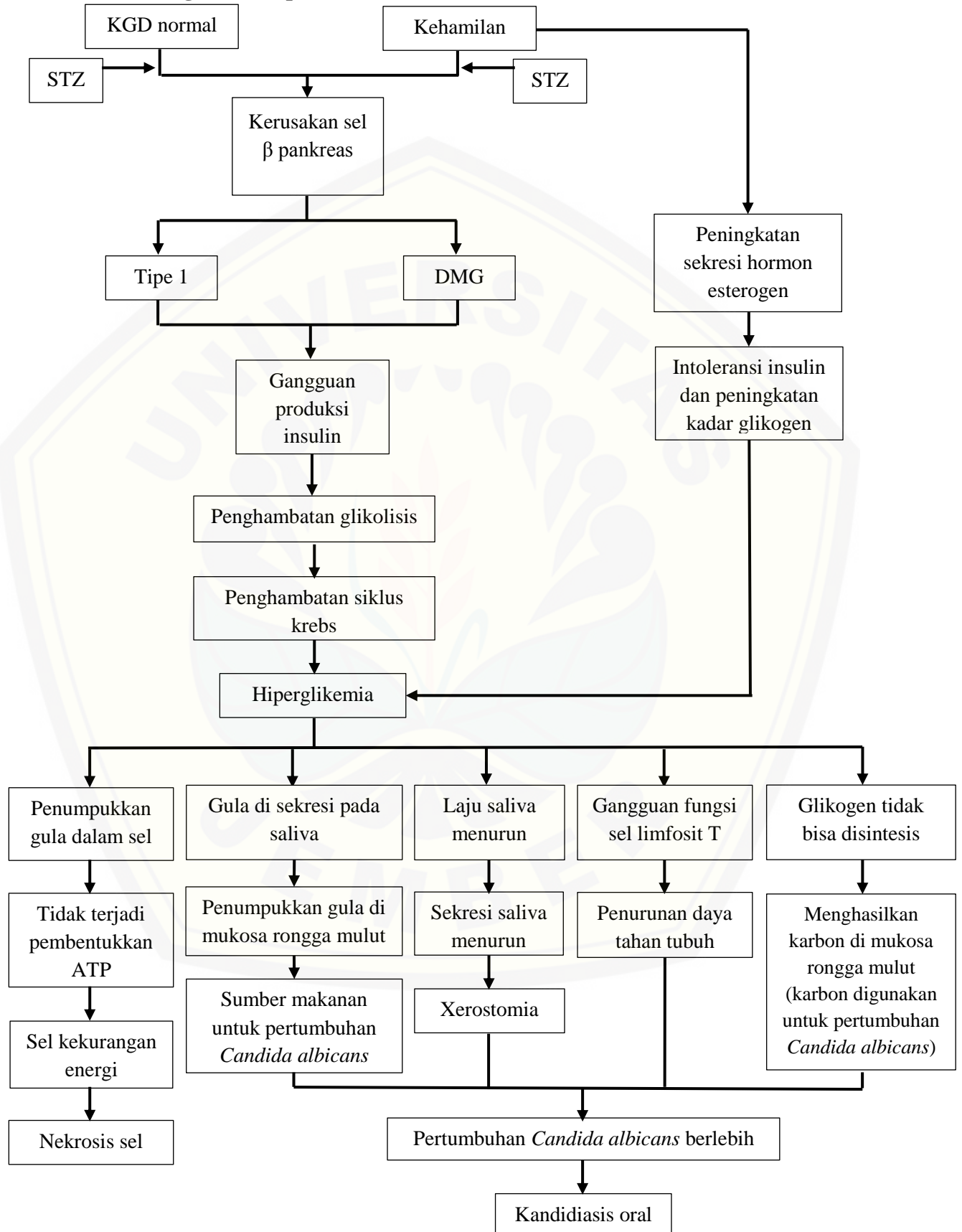
2.5 *Streptozotocin* (STZ)

2.5.1 Definisi *Streptozotocin* (STZ)

Streptozotocin (STZ) adalah obat yang memicu munculnya kondisi diabetes secara permanen. Obat ini disintesis oleh salah satu jenis mikroba tanah yaitu *Streptomyces achromogenes* (bakteri gram positif) dengan sifat antibakterinya yang berspektrum luas. STZ biasanya digunakan untuk menginduksi diabetes mellitus pada hewan coba laboratorium dengan mematikan atau merusak sel β pankreas yang memproduksi insulin sel (Busineni *et al.*, 2015). Induksi STZ lebih baik digunakan dalam membuat hewan model diabetes, karena mampu mempertahankan hiperglikemia dalam waktu yang lama sehingga memudahkan pengamatan terhadap patofisiologi dan komplikasi diabetes. Pemberian dosis tinggi dilaporkan banyak menimbulkan kematian pada minggu pertama pasca induksi karena kerusakan yang menyeluruh pada sel beta pankreas menimbulkan peningkatan kadar glukosa darah yang tidak terkendali. Sedangkan pada dosis kecil, kerusakan parsial sel beta pankreas yang terjadi memungkinkan hewan model bertahan lebih lama, sehingga memudahkan pengamatan terhadap kelainan kronis yang terjadi. STZ memiliki batas keamanan yang baik karena rentang dosisnya yang lebar dan lebih jarang terjadi keadaan ketosis (Erwin *et al.*, 2013; Zulkarnain, 2013).

STZ bekerja dengan cara membentuk radikal bebas sangat reaktif yang dapat menimbulkan kerusakan pada membran sel, protein, dan *deoxyribonucleic acid* (DNA), sehingga menyebabkan gangguan produksi insulin oleh sel beta langerhans pancreas. *Streptozotocin* memasuki sel beta langerhans pancreas melalui *glucose transporter 2* (GLUT 2) dan menyebabkan alkilasi. Hal ini didahului oleh pembatasan pembentukan adenosin trifosfat pada mitokondria akibat pembentukan radikal bebas, peningkatan enzim *xanthine oxidase* dan penghambatan siklus Krebs (Erwin *et al.*, 2013).

2.6 Kerangka Konseptual



Gambar 2.7 Kerangka Konseptual

2.6.1 Penjelasan Kerangka Konsep

Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan adanya kadar glukosa dalam darah yang tinggi. Hal ini disebabkan karena adanya kerusakan pada sel-sel β pankreas sehingga terjadi penurunan insulin, akibat adanya gangguan sekresi insulin, gangguan kerja insulin, maupun keduanya. Keadaan hiperglikemia diperoleh dengan menyuntikkan STZ pada hewan coba, sehingga akan menyebabkan kerusakan pada pankreas dan menyebabkan terjadinya insufisiensi insulin. Pada kondisi hamil, perubahan berbagai hormon yang terjadi, seperti estrogen, progesteron, kortisol, prolaktin dan lain-lain juga akan menyebabkan intoleransi insulin pada tubuh sehingga tubuh tidak dapat memproses insulin. Penurunan insulin akan mengakibatkan penghambatan proses glikolisis sehingga dapat menghambat proses siklus krebs. Penghambatan tersebut akan menyebabkan kondisi hiperglikemia karena tubuh kekurangan insulin untuk membantu memproses gula di dalam tubuh, sehingga kadar gula darah menjadi tinggi atau hiperglikemia.

Penghambatan siklus krebs akan menyebabkan kondisi hiperglikemia pada tubuh sehingga akan terjadi penumpukkan gula dalam sel dan mengakibatkan tidak adanya pembentukan ATP dalam tubuh. Tidak adanya pembentukan ATP dalam tubuh akan menyebabkan sel kekurangan energi sehingga akan terjadi nekrosis sel. Hiperglikemia pada penderita diabetes mellitus akan menyebabkan berbagai macam gangguan pada tubuh, yaitu gula yang berlebih akan di sekresi pada saliva sehingga terjadi penumpukkan gula di mukosa rongga mulut yang nantinya akan menjadi sumber makanan untuk pertumbuhan *Candida albicans*. Laju saliva pada kondisi tubuh yang mengalami hiperglikemia akan terjadi penurunan secara signifikan dan mengakibatkan sekresi saliva juga menurun sehingga akan terjadi kondisi xerostomia pada penderita diabetes mellitus. Hal ini dapat dibuktikan dari gejala yang muncul pada penderita terkait dengan kontrol glikemik yang buruk pada diabetes mellitus yakni sering haus (polidipsia), mulut kering, peningkatan diuresis dan kehilangan cairan (poliuria). Selain itu, pada penderita hiperglikemia akan mengalami gangguan fungsi sel limfosit T, dimana sel limfosit T merupakan sistem pertahanan utama tubuh yang terletak di sel β pankreas,

sehingga jika terjadi gangguan pada pankreas maka fungsi dari sel limfosit T ini juga akan terganggu dan akan menyebabkan daya tahan tubuh menurun.

Pada saat hamil juga akan terjadi peningkatan sekresi hormon estrogen, dimana peningkatan hormon ini juga akan mempengaruhi peningkatan dari kadar glikogen. Meningkatnya kadar glikogen ini akan menyebabkan kondisi hiperglikemia dalam tubuh sehingga kadar glikogen yang meningkat tidak bisa disitesis karena tidak adanya atau kurangnya hormon insulin dalam tubuh. Glikogen yang tidak bisa disitesis ini akan menghasilkan karbon di mukosa rongga mulut, dimana karbon digunakan untuk pertumbuhan oleh *Candida albicans*.

Kondisi-kondisi pada penderita hiperglikemia ini nantinya akan menyebabkan pertumbuhan berlebih dari *Candida albicans* sehingga akan mengakibatkan infeksi dan menimbulkan kandidiasis oral.

2.7 Hipotesis

Terdapat perbedaan tingkat keparahan kandidiasis oral pada tikus penderita diabetes mellitus tipe 1 dan tikus penderita diabetes gestasional. Tingkat keparahan kandidiasis oral pada tikus penderita diabetes gestasional lebih parah daripada tikus penderita diabetes mellitus tipe 1.

BAB 3. METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan eksperimental laboratoris. Rancangan penelitian yang digunakan adalah rancangan *the post test only control group*. Pengambilan data dilakukan saat akhir penelitian setelah dilakukannya perlakuan dengan cara membandingkan hasil kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol. Penelitian ini dilakukan secara *in vivo* menggunakan tikus wistar betina yang dibagi menjadi 3 kelompok (masing-masing 4 ekor) yang terdiri dari 2 kelompok perlakuan dan 1 kelompok kontrol. Kelompok perlakuan yaitu tikus bunting dan tidak bunting diinduksi *streptozotocin* (STZ) dan selanjutnya dipapar oleh *Candida albicans*. Kelompok kontrol adalah tikus tidak bunting yang dipapar oleh *Candida albicans* tanpa diinduksi *streptozotocin* (STZ). Jadi jumlah total sampel adalah 12.

3.2 Tempat dan Waktu Penelitian

3.2.1 Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember untuk perlakuan hewan coba. Pada tahap pemrosesan dan pengamatan dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.

3.2.2 Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Agustus 2018 – selesai.

3.3 Populasi dan Sampel Penelitian

3.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah menggunakan hewan coba tikus putih (*Rattus norvegicus*) dengan jenis kelamin betina bunting dan tidak bunting.

3.3.2 Sampel Penelitian

Jumlah subyek penelitian yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 4 ekor tikus tiap kelompok perlakuan. Besar subyek penelitian didapat dari perhitungan rumus sebagai berikut (Daniel, 2005).

$$n \geq \frac{Z^2 \cdot \sigma^2}{d^2}$$

Keterangan :

n : besar sampel tiap kelompok

Z : nilai Z pada tingkat kesalahan tertentu, jika $\alpha = 0,05$ maka $Z = 1,96$

σ : standar deviasi subjek

d : kesalahan yang masih dapat ditoleransi

Dengan asumsi bahwa kesalahan yang dapat diterima (σ) sama dengan (d),

maka : $\sigma^2 =$

$$n \geq \frac{Z^2 \cdot \sigma^2}{d^2} \geq Z^2$$

$$n \geq (1,96)^2$$

$$n \geq 3,84 \approx 4$$

Berdasarkan rumus di atas maka jumlah sampel minimal yang harus digunakan dalam penelitian adalah 4 sampel.

3.3.3 Kriteria Sampel

Kriteria sampel pada penelitian ini adalah:

a. Kriteria sampel pada penelitian ini menggunakan tikus jenis *Rattus norvegicus*, jenis kelamin betina normal (non hiperglikemia dan tidak bunting), berat badan 150-300 gram, perilaku normal (gerakan aktif, jika ekor tikus diangkat maka tikus tidak berjalan memutar 360°), sehat dan belum pernah digunakan untuk penelitian sebelumnya.

b. Kriteria sampel pada penelitian ini menggunakan tikus jenis *Rattus norvegicus*, jenis kelamin betina menderita diabetes mellitus dan tidak bunting,

berat badan 150-300 gram, perilaku normal (gerakan aktif, jika ekor tikus diangkat maka tikus tidak berjalan memutar 360°), sehat dan belum pernah digunakan untuk penelitian sebelumnya.

c. Kriteria sampel pada penelitian ini menggunakan tikus jenis *Rattus norvegicus*, jenis kelamin betina menderita diabetes mellitus dan bunting, berat badan 150-300 gram, perilaku normal (gerakan aktif, jika ekor tikus diangkat maka tikus tidak berjalan memutar 360°), sehat dan belum pernah digunakan untuk penelitian sebelumnya.

3.4 Identifikasi Variabel Penelitian

3.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah jenis diabetes mellitus yang diderita tikus (diabetes mellitus tipe 1 dan diabetes gestasional).

3.4.2 Variabel Terikat

Variabel terikat pada penelitian ini adalah tingkat keparahan kandidiasis oral pada tikus.

3.4.3 Variabel Terkendali

Variabel terkontrol penelitian ini adalah :

a. Kriteria hewan coba

Hewan coba yang digunakan adalah tikus wistar betina, berat badan 150-300 gram dan kondisi fisik baik.

b. Pemeliharaan tikus

Pemeliharaan tikus selama masa adaptasi dan perlakuan meliputi pemberian makan standar dan minum, jenis makanan dan minuman yang diberikan, kebersihan kandang, dan pemantauan kesehatan tikus.

c. Dosis pemberian STZ

Streptozotocin (STZ) dengan dosis 40 mg/kg BB dilarutkan dalam 50 mg/ml larutan *buffer* asam sitrat 0,1 M dengan pH 4,5 (Abdelmeguid *et al.*, 2010; Dewi, 2014).

d. Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah (KGD)

Tikus dinyatakan diabetes apabila KGD ≥ 120 mg/dL (Dewi, 2014).

e. Suspensi *Candida albicans*

Suspensi *Candida albicans* yang akan dipapar pada rongga mulut tikus sebanyak 0,2 ml. Suspensi *Candida albicans* mengandung 5×10^8 CFU/ml selama 3 hari berturut-turut (Junqueira *et al.*, 2005).

3.5 Definisi Operasional Penelitian

3.5.1 Tikus Diabetik

Tikus diabetik adalah induk tikus yang diinduksi dengan *streptozotocin* secara intraperitoneal dengan dosis 40 mg/kg BB. Pada hari ke-1 pasca induksi dilakukan pemeriksaan Kadar Glukosa Darah (KGD) dan tikus dinyatakan diabetes apabila KGD ≥ 120 mg/dL (Abdelmeguid *et al.*, 2010; Dewi, 2014).

3.5.2 *Candida albicans*

Candida albicans merupakan flora normal yang terdapat pada rongga mulut manusia, namun pada keadaan tertentu, misalnya pada penderita diabetes pertumbuhannya menjadi berlebihan sehingga menyebabkan infeksi. Media yang sesuai untuk pertumbuhan *Candida albicans* yaitu *Sabouraud's dextrose agar plate* (SDA). Temperatur yang digunakan merupakan temperatur optimum 37°C, dan waktu inkubasi selama 24-48 jam (Saskia dan Mutiara, 2015; Getas *et al.*, 2014)

3.5.3 Kandidiasis Oral

Kandidiasis oral merupakan infeksi jamur yang biasa terjadi pada mukosa rongga mulut yang disebabkan oleh pertumbuhan berlebih *Candida albicans* (Tarcin, 2011).

3.6 Bahan dan Alat Penelitian

3.6.1 Bahan Penelitian (Lampiran E.2):

- a. Pakan standar hewan coba (Turbo, Indonesia) dan air minum
- b. *Streptozotocin* (Bioworld, USA)
- c. Larutan *buffer* asam sitrat 0,1 M dengan pH 4,5 (FMIPA Biologi UNEJ, Indonesia)

- d. *Candida albicans* sediaan murni (Laboratorium Mikrobiologi FKG, UNEJ, Indonesia)
- e. Media *Sabouraud Dextrosa Agar* (Merck KgaA, Germany)
- f. *Saboraund Dextrose Broth* (Merck KgaA, Germany)
- g. Aquadest steril (IKA, Indonesia)
- h. Putih telur ayam
- i. Glukosa 10%

3.6.2 Alat Penelitian (Lampiran E.1):

- a. Kandang tikus, tempat makan dan minum
- b. Disposable syringe (Terumo syringe, Philippines)
- c. Glukometer *easy touch* (GCU, Indonesia)
- d. Strip tes glukosa (GCU, Indonesia)
- e. Cawan petri/petridish (Pyrex, Germany)
- f. Rak dan tabung reaksi (Pyrex, Germany)
- g. Autoklaf (Hanshin HS-853, Korea Selatan), oven (Mettler, Germany) dan inkubator (Binder BD 53, Germany dan Mettler, Germany)
- h. Lampu spiritus dan korek api
- i. Colony counter (Funke gerber, Germany)
- j. Timbangan berat badan tikus (Homivo SF-400, China)
- k. Laminar air flow (Super clean bench HF-100, China)
- l. Spreader dan kawat ose
- m. Mikropipet (Eppendorf research, Swiss) dan tip pipet (Vchanselab & OEM, China)
- n. Mikroskop cahaya (Olympus CX 21 LED, Olympus Corp., Philippines)
- o. Deck glass dan objek glass (Sail brand 10, cat No. 7101, China)
- p. Spatula semen (Dentica, Pakistan)
- q. Plastik Filling Instrument (Dentica, Pakistan)
- r. Gunting operasi (Dentica, Pakistan)

- s. Tempat steril dan label
- t. Handskun dan masker
- u. Spektrofotometer (Milton roy, Germany)
- v. Thermolyne shaker/vibrator (Faithful, China)
- w. *Dental rat chair* (Labroratorium Fisiologi FKG, UNEJ, Indonesia)
- x. Blood lancet (GCU, Indonesia)
- y. Neraca ohaus digital (Camry EK 3650, China)
- z. Neraca analitik digital (Pioneer, Ohaus Corp., USA)

3.7 Prosedur Penelitian

3.7.1 *Ethical Clearance*

Memperoleh persetujuan Komisi Etik Penelitian Kesehatan, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember untuk prosedur perlakuan hewan coba (*etichal clearance*), sebelum melakukan penelitian (Lampiran A.).

3.7.2 Persiapan Hewan Coba

Persiapan hewan coba dilakukan agar tikus dapat beradaptasi dengan lingkungan sekitar. Kebutuhan makanan dan minuman tikus harus diperhatikan dengan benar dan terkontrol sehingga tidak kekurangan, agar didapatkan kondisi tikus yang sama dan dapat dikelompokkan sesuai kriteria.

3.7.3 Pengelompokkan Hewan Coba

Operator mempersiapkan alat dan bahan yang dibutuhkan. Selanjutnya dilakukan pemilihan sampel yang memenuhi kriteria sampel. Sampel kemudian dibagi menjadi 3 kelompok sampel yaitu :

- a. Kelompok I merupakan kelompok kontrol yaitu tikus betina normal tidak diinduksi STZ, dipapar *Candida albicans*.
- b. Kelompok II merupakan kelompok perlakuan yaitu tikus betina normal diinduksi STZ, dipapar *Candida albicans*.
- c. Kelompok III merupakan kelompok perlakuan yaitu tikus betina bunting diinduksi STZ, dipapar *Candida albicans*.

3.7.4 Pembuatan Larutan *streptozotocin* (STZ)

Streptozotocin (STZ) dengan dosis 40 mg/kg BB dilarutkan dalam 50 mg/ml larutan *buffer* asam sitrat 0,1 M dengan pH 4,5. Induksi larutan STZ diberikan secara intraperitoneal dan hanya 1 kali induksi (single dose). Larutan STZ harus dipersiapkan kurang dari 5 menit sebelum diinjeksikan karena sifatnya yang tidak stabil (Abdelmeguid *et al.*, 2010; Dewi, 2014).

3.7.5 Induksi *Streptozotocin* (STZ)

- a. Berat badan awal tikus ditimbang terlebih dahulu untuk menentukan dosis STZ yang akan diberikan (Lampiran D.).
- b. Tikus dalam semua kelompok dipuaskan selama 8 jam dan tetap diberi minum sebelum dilakukan induksi STZ. Perlakuan puasa 8 jam dilakukan untuk menyamakan kondisi pola makan pada setiap tikus (Alkaff, 2018).
- c. Kadar glukosa darah awal diukur terlebih dahulu menggunakan glukometer. Dilakukan perlukaan pada ekor tikus dengan *blood lancet* kemudian sampel darah diambil dari vena ekor. Setelah darah keluar, *test strip* ditempelkan di ujung ekor tikus (Ayala *et al.*, 2010).
- d. Larutan STZ diinjeksi dengan dosis 40 mg/kg BB secara intraperitoneal (Dewi, 2014; Zulkarnain, 2013).
- e. 30 menit setelah induksi, tikus diberikan larutan glukosa 10% untuk mengatasi syok hipoglikemik akibat induksi STZ (Pari *et al.*, 2009)
- f. Pada hari ke-1 paska injeksi STZ, dilakukan pengukuran kadar glukosa darah, sampel darah diambil seperti cara sebelumnya (poin 3). Tikus dengan kadar glukosa darah ≥ 120 mg/dL dikategorikan sebagai tikus penderita diabetes mellitus (Alkaff, 2018; Dewi, 2014).

3.7.6 Pemaparan *Candida albicans* Pada Tikus

Setelah tikus sudah dikategorikan menderita diabetes mellitus, maka tikus bisa mulai dipapar dengan *Candida albicans*. Tikus yang akan dipapar oleh *Candida albicans* ditempatkan pada *Dental Rat Chair* agar tikus mudah dikendalikan. Tikus diberi perlukaan menggunakan gunting operasi terlebih dahulu, sebelum dilakukan pemaparan *Candida albicans*. Tikus pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dipapar oleh suspensi *Candida albicans* pada rongga mulut

tikus di daerah vestibulum bukalis diantara distal insisiv dan mesial molar 1 rahang atas sebanyak 0,2 ml dengan menggunakan disposable syringe. Pemaparan dilakukan pada daerah yang telah disebutkan diatas karena pada daerah tersebut merupakan tempat yang sempit dan terletak diantara 2 gigi tikus, sehingga strategis untuk pertumbuhan *Candida albicans*, daerah tersebut juga merupakan tempat yang jarang dijamah oleh makanan, minuman atau pun aktivitas dalam rongga mulut tikus lainnya. Suspensi *Candida albicans* mengandung 5×10^8 CFU/ml. Kemudian suspensi diratakan dengan menggunakan swab yang sebelumnya sudah direndam dengan suspensi *Candida albicans*. Prosedur ini dilakukan selama 3 hari berturut-turut. Pengamatan dilakukan pada hari ke-3 setelah pemaparan *Candida albicans* terakhir (Junqueira *et al.*, 2005).

3.7.7 Tes Diagnostik Laboratorium *Candida albicans*

Prosedur diawali dengan mengerok daerah vestibulum bukalis diantara distal insisiv dan mesial molar 1 rahang atas tikus. Metode pengerokan pada lidah tikus dilakukan dengan menggunakan plastis filling instrument yang sudah diberi tanda. Pengerokan harus dilakukan dengan konsisten saat mengambil *Candida*. Pengerokan dilakukan hingga plak putih hilang dan dasar lesi terlihat kemerahan. Hasil kerokan lidah diletakkan pada objek glass kemudian tutup dengan deck glass dan diamati dengan mikroskop cahaya untuk melihat adanya spora dan hifa, sebelumnya alat yang dipakai harus disterilkan terlebih dahulu agar tidak terjadi kontaminasi (Krishnan, 2012). Kemudian hasil pengerokan yang tadi diletakkan pada objek glass untuk diamati, dipindahkan ke dalam tabung reaksi steril untuk dilakukan pembuatan suspensi.

3.7.8 Pembuatan Suspensi *Candida albicans*

Proses pembuatan suspensi dengan cara mencampur dari 2 ml larutan *Sabouraud Dextrose Broth* (SDB) steril ke tabung reaksi lalu ditambahkan hasil pengerokan *Candida albicans* yang sudah diamati pada mikroskop cahaya. Tabung reaksi kemudian ditutup lalu dimasukkan dalam inkubator dengan suhu 37°C selama 48 jam (Indahyani *et al.*, 2009).

3.7.9 Pembiakan *Candida albicans* Pada *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA)

Dengan menggunakan disposable syringe, dilakukan pengambilan suspensi *Candida albicans* sebanyak 0,1 ml lalu ditetaskan pada media *Sabouraud Dextrose Agar* plate tepat ditengah-tengahnya. Satu petridish, satu tetes sampel. Pengkulturan dilakukan di dalam *Laminar air flow* agar tidak terkontaminasi. Kemudian diinkubasi dalam inkubator pada suhu 37°C selama 24-48 jam. Petridish diletakkan pada inkubator secara terbalik, agar air kondensasi yang terbentuk jatuh pada tutupnya sehingga tidak mengganggu pertumbuhan *Candida albicans* (Getas *et al.*, 2014; Indahyani *et al.*, 2009).

3.7.10 Penghitungan Koloni *Candida albicans*

Penghitungan koloni *Candida albicans* pada media agar dilakukan dengan menggunakan colony counter. Sampel dalam petridish diletakkan pada colony counter dalam posisi terbalik tepat ditengah-tengah bagian yang terdapat garis kotak-kotak. Penghitungan koloni dilakukan dengan membagi menjadi 4 quadran, dimana 2 quadran pertama, masing-masing menghitung koloni pada 7 kotak, dan 2 quadran lain masing-masingnya menghitung koloni pada 8 kotak, dengan jumlah total kotak yaitu 30. Penghitungan koloni dilakukan 3 kali dengan orang yang berbeda dan diambil rata-ratanya. Ketiga pengamat diberikan penjelasan terlebih dahulu mengenai cara penghitungan koloni yang akan dilakukan untuk menyamakan persepsi. Hasil penghitungan koloni dimasukkan dalam rumus: $CFU/ml = \text{jumlah koloni} \times 1/\text{pengenceran}$ (dengan pengenceran 10^{-3}) (Indahyani *et al.*, 2009; Nufus *et al.*, 2016).

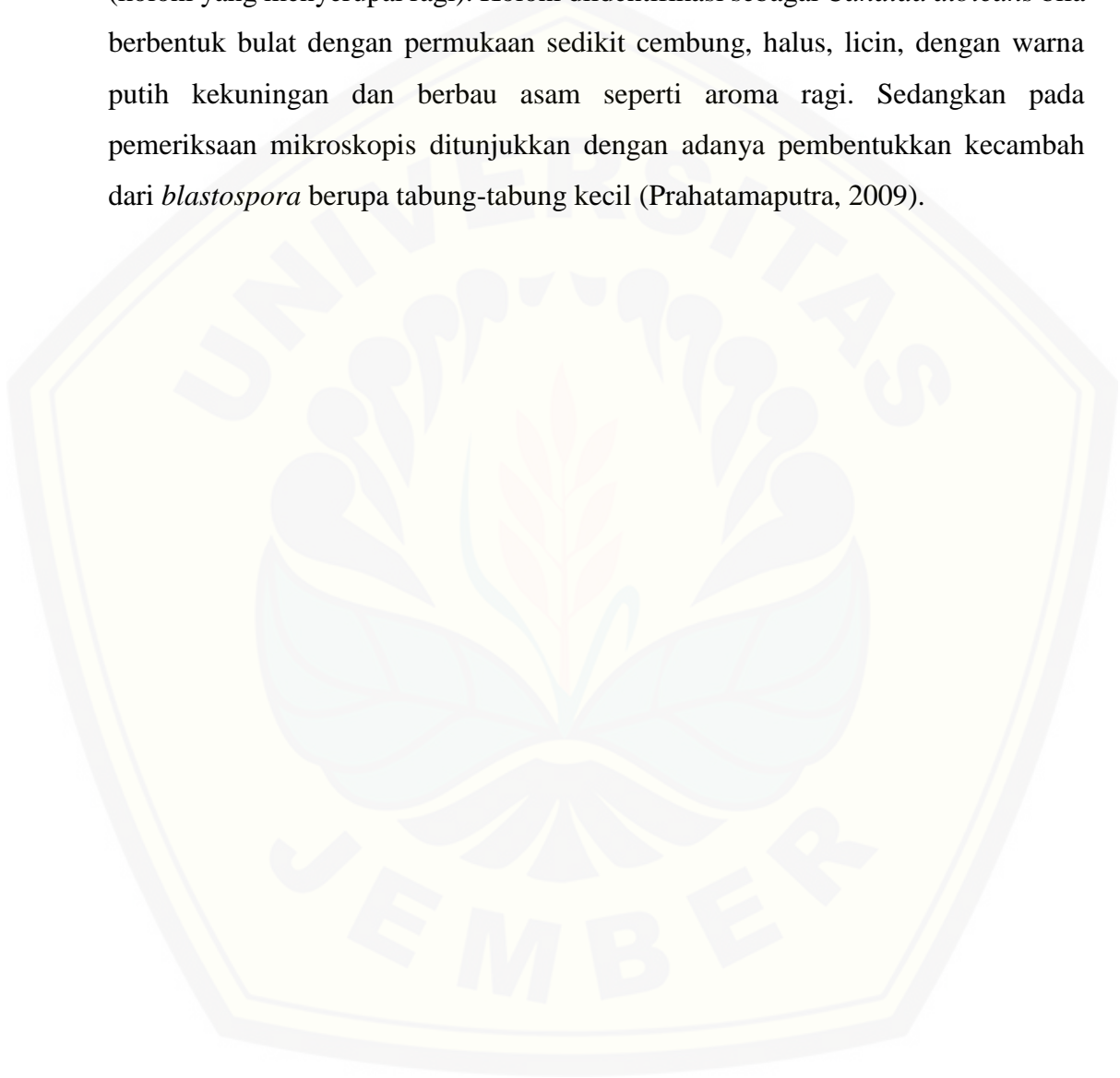
3.7.11 Uji Pembentukan *Germ Tube*

Pada tes germ tube media yang digunakan adalah bahan yang mengandung faktor protein, seperti putih telur, serum dan plasma. Pada penelitian ini sebagai media dipakai putih telur ayam yang sebelum digunakan terlebih dahulu diletakkan di dalam inkubator pada suhu 37°C selama 30 menit. Putih telur dimasukkan kedalam tabung serologi sebanyak ± 2 ml, kemudian diinokulasikan dengan suspensi *Candida albicans* yang sudah dibuat tadi. Bila dalam inokulasi jamurnya menggumpal, maka jamur tersebut harus dihancurkan atau diurai untuk mempermudah terbentuknya kecambah. Biakan diinkubasi pada suhu 37°C selama

2–3 jam. Hasil dinyatakan positif bila pada pemeriksaan mikroskopis ditemukan bentuk sel yang berkecambah seperti raket (*germ tube*) (Mulyati *et al.*, 2002).

3.7.12 Identifikasi *Candida albicans*

Secara visual koloni *Candida albicans* merupakan koloni *yeast like colony* (koloni yang menyerupai ragi). Koloni diidentifikasi sebagai *Candida albicans* bila berbentuk bulat dengan permukaan sedikit cembung, halus, licin, dengan warna putih kekuningan dan berbau asam seperti aroma ragi. Sedangkan pada pemeriksaan mikroskopis ditunjukkan dengan adanya pembentukan kecambah dari *blastospora* berupa tabung-tabung kecil (Prahatamaputra, 2009).

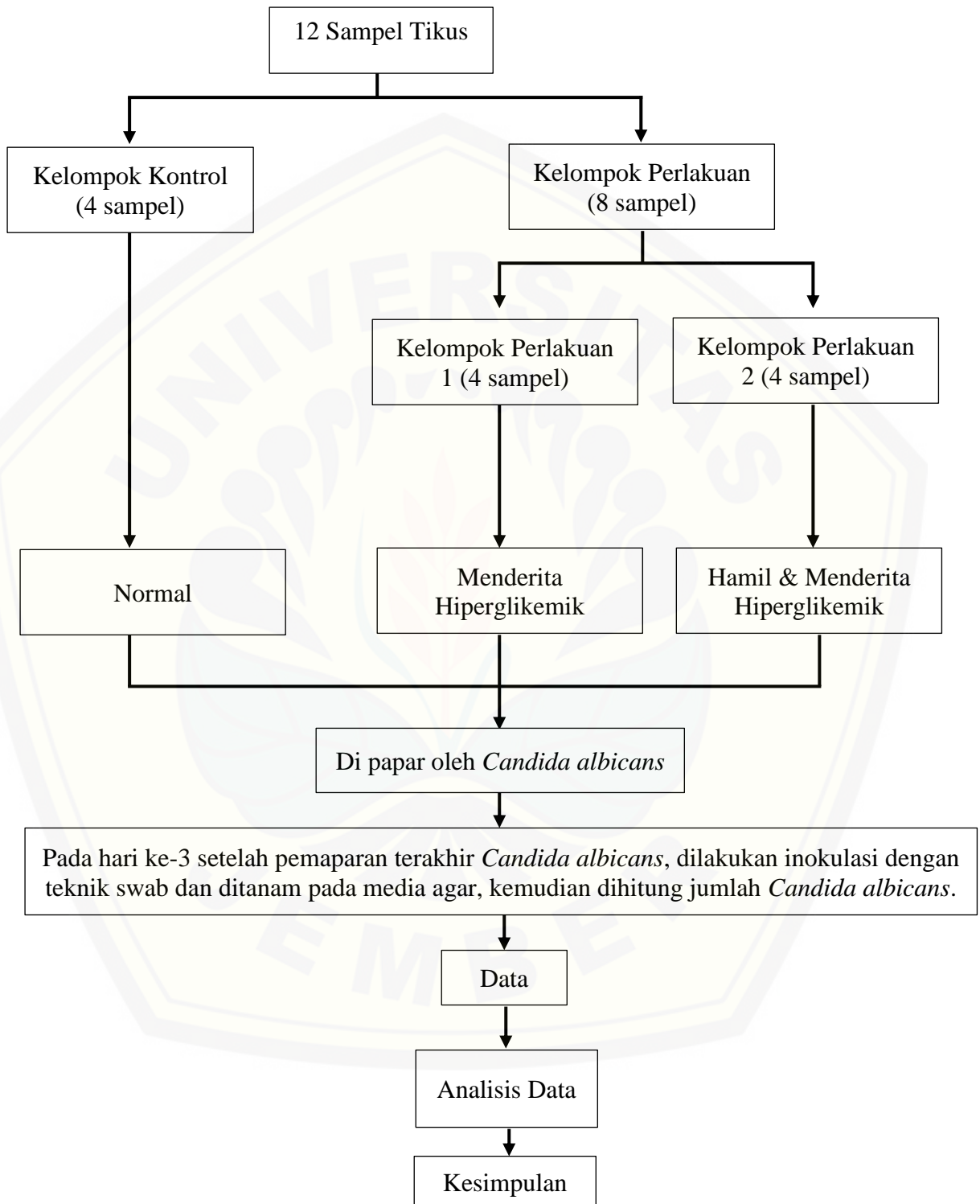


3.8 Analisis Data

Pada penelitian ini data yang diperoleh yaitu data kualitatif non parametrik. Data kualitatif parametrik berupa tingkat keparahan kandidiasis oral dan morfologi *Candida albicans* yang akan di analisa deskriptif. Data diuji dengan menggunakan uji *chi-square*, dimana jika hasil $p < 0,05$ maka menunjukkan adanya hubungan yang signifikan antara baris dengan kolom. Sedangkan jika hasil $p > 0,05$ maka menunjukkan tidak terdapat hubungan yang signifikan antara baris dengan kolom.



3.9 Alur Penelitian



Gambar 3.1 Alur Penelitian

BAB 5. KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan maka dapat diambil kesimpulan bahwa terdapat perbedaan tingkat keparahan kandidiasis oral pada tikus penderita diabetes mellitus tipe 1 dan tikus penderita diabetes gestasional. Tingkat keparahan kandidiasis oral pada tikus penderita diabetes gestasional lebih parah daripada tikus penderita diabetes mellitus tipe 1. Hal ini dibuktikan dari hasil pengamatan histopatologi, terlihat adanya infiltrasi sel-sel inflamasi dan epitel hiperplastik sebagai respons imun inang di dalam lamina propria, ini menunjukkan adanya infeksi oleh *Candida albicans*. Dari hasil penelitian dapat dikatakan bahwa hipotesis penelitian diterima.

5.2 Saran

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, penulis dapat memberikan saran sebagai berikut:

- a. Perlu dilakukan metode pewarnaan *Periodic Acid Schiff* (PAS) pada jaringan yang mengalami kandidiasis oral.
- b. Perlu dilakukan pemeriksaan dengan teknik ELISA untuk mendeteksi peran enzim yang diproduksi oleh *Candida albicans* yang menyebabkan infeksi kandidiasis oral menjadi parah, untuk mendapatkan terapi terbaik.
- c. Kelemahan pada penelitian ini yaitu usia kehamilan tikus tidak sama (belum disamakan) dari hal ini perlu penelitian lebih lanjut dengan menyamakan usia kehamilan sehingga hasil yang didapatkan lebih akurat.
- d. Cara menginfeksi pada penelitian ini susah dilakukan karena rongga mulut tikus yang kecil sehingga lapang pandang terbatas, dari hal ini perlu penelitian lebih lanjut dengan cara menginfeksi yang lebih mudah dilakukan dan konsisten sehingga didapatkan hasil yang lebih akurat.
- e. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang tingkat keparahan kandidiasis oral pada penderita diabetes mellitus dengan terapi dan penderita diabetes mellitus yang tidak diterapi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdelmeguid, Fakhoury, Kamal, dan Al Wafai. 2010. Effects of Nigella Sativa and Thymoquinone on Biochemical and Subcellular Changes in Pancreatic B-Cells of Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Journal of Diabetes* 2(4): 256-266.
- American Diabetes Association. 2000. Standarts of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 23(suppl 1): 532-542.
- American Diabetes Association. 2009. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 32(Suppl 1): S13-S61.
- Adiguna, M. 2015. Aspek Kronisitas Kandidiasis Mukokutaneus. National Symposium and Workshop: Skin Infection and It's Complication.
- Alkaff, M.N. 2018. Pengaruh Hiperglikemia pada Induk Tikus Bunting Diabetik Terhadap Ekspresi IGF-1 pada Tumbuh Kembang Benih Gigi Postnatal Anak Tikus. *Skripsi*. Jember: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember.
- Ayala, J.E., Samuel V.T., Morton G.J., Obici S., Croniger C.M., Shulman G.I., Wasserman D.H. 2010. Standard Operating Procedures for Describing and Performing Metabolic Test of Glucose Homeostasis in Mice. *Dis Model Mech* 3(9-10): 1-53.
- Brooks, G.F., Karen C., Janet S., Stephen A., Timothy A. 2010. *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology 25th Ed.* Jakarta: EGC.
- Brooks, G.F., Karen C., Janet S., Stephen A., Timothy A. 2013. *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology 26th Ed.* United States: The McGraw-Hill Companies.
- Daniel, W. 2005. *Biostatic a Foundation for Analysis in The Health Science 6th Edition.* Canada: John Wiley and Sons, Inc.
- Dewi, N. 2014. Lebar Benih Gigi Anak Tikus yang Dilahirkan oleh Induk Tikus Pengidap Diabetes Mellitus Gestasional. *Dentino Jurnal Kedokteran Gigi* 2(1): 46-50.
- E. Dirice dan R.N. Kulkarni. 2011. *Pathways Underlying β Cell Regeneration in Type 1, Type 2, and Gestational Diabetes.* Dalam Iset Cell Growth Factors. Boston: Landes Bioscience.
- Epstein, J., Nancy N. Pearsall, Edmond L. Truelove. 1980. Quantitative Relationships Between *Candida albicans* in Saliva and the Clinical Status of Human Subjects. *Journal of Clinical Microbiology* 12(3): 475-476.

- Erwin, E., Muttaqien, Tri Wahyu, & Sitarina Widyarini. 2013. Ekspresi Insulin pada Pankreas Mencit (*Mus Musculus*) yang Diinduksi dengan *Streptozotocin* Berulang. *Jurnal Kedokteran Hewan* 7(2).
- Farizal J., Exchagusesa D. 2017. Identifikasi *Candida albicans* pada Saliva Wanita Penderita Diabetes Melitus. *Jurnal Teknologi Laboratorium* 6(2): 67-74.
- Garna, H. 2012. *Buku Ajar Divisi Infeksi dan Penyakit Tropis*. Jakarta: CV Agung Seto.
- Getas, I.W., Ida Bagus, & Luh Aprisa. 2014. Pengaruh Penambahan Glukosa Dan Waktu Inkubasi pada Media SDA (*Sabaroud Dextrose Agar*) Terhadap Pertumbuhan Jamur *Candida albicans*. *Media Bina Ilmiah* 8(1).
- Siahaan, G., Effendi Nainggolan, Dini Lestrina. 2015. Hubungan Asupan Zat Gizi dengan Trigliserida dan Kadar Glukosa Darah pada Vegetarian. *Indonesian Journal of Human Nutrition* 2(1): 48 – 59.
- Goud, B.J., Dwarakanath V., B.K. Chikka Swamy. 2015. Streptozotocin - A Diabetogenic Agent in Animal Models. *International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research* 3(1): 253-269.
- Hakim, L., M. Ricky Ramadhian. 2015. Kandidiasis Oral Volume 4 Nomor 8.
- Herawati, S., Prihatini, M.Y. Probahoosodo. 2006. Pola Mikroorganisme Pada Liang Vagina Wanita Hamil Di Rsu Dr. Soetomo Surabaya. *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory* 12(2): 65–67.
- Hernawati, S. 2007. Hubungan Kadar Glukosa Darah dengan Pertumbuhan *Candida albicans* pada Penderita Diabetes Mellitus. *Indonesian Journal of Dentistry* 14(2): 123-126.
- Hostetter, M.K. 1994. Adhesins and Ligands Involved in the Interaction of *Candida Sp* with Epithelial and Endothelial Surfaces. *Clin Microbiol Rev* 7(1): 2940.
- Indahyani, D., Izzata Barid, Yani C. R., Atik Kurniawati, Yeni Yustisia. 2009. Petunjuk Praktikum Biologi Mulut II (Mikroflora Rongga Mulut dan Respon Imun). Jember: FKG Universitas Jember.
- International Diabetes Federation. 2015. *Diabetes Atlas 7th Edition*.
- J., Lasisi, Fasanmade A.A. 2012. Salivary flow and Composition in Diabetic and Non-Diabetic Subjects. *Niger. J. Physiol. Sci.* 27.

- Jayanti, N., I. Nyoman Jirna. 2018. Isolasi *Candida albicans* dari Swab Mukosa Mulut Penderita Diabetes Melitus Tipe 2. *Jurnal Teknologi Laboratorium* 7(1): 01 – 07.
- Jones, T., Federspiel N.A., Chibana H., Dungan J., Kalman S., Magee B.B., Newport G., Thorstenson Y.R., Agabian N. and other authors. 2004. The Diploid Genome Sequence of *Candida albicans*. *Proc Natl Acad Sci USA* 101.
- Junqueira, J.C., Carlos Eduardo, Joyce, Christiane Y., Yasmin R., & Antonio O. 2005. Experimental Candidosis and Recovery of *Candida albicans* from the Oral Cavity of Ovariectomized Rats. *Microbiology Immunology* 49 (3): 199–207.
- Kemenkes RI. 2014. Situasi dan Analisis Diabetes. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.
- Kemenkes RI. 2016. Menkes: Mari Kita Cegah Diabetes dengan Cerdik.
- Komariah, R.S. 2012. Kolonisasi *Candida* dalam Rongga Mulut Vol XXVIII No.1.
- Krishnan, P. 2012. Fungal Infections of the Oral Mucosa. *Indian Journal of Dental Research (IJDR)* 23(5): 650-659.
- Kusumaningtyas, E. 2007. Mekanisme Infeksi *Candida albicans* pada Permukaan Sel. *Lokakarya Nasional Penyakit Zoonosis*.
- Lukisari, C., Dwi Setyaningtyas, Mintarsih Djamhari. 2010. Penatalaksanaan Kandidiasis Oral disebabkan *Candida tropicalis* pada Anak dengan Gangguan Sistemik. *Dentofasial* 9(2) :78-85.
- Mulyati, Retno Wahyuningsih, Widiastuti, & Pudji K. 2002. Isolasi Spesies *Candida* dari Tinja Penderita HIV/AIDS. *Makara, Kesehatan* 6(2).
- Mutiawati, V. 2016. Pemeriksaan Mikrobiologi pada *Candida albicans*. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala* 16(1): 53-63.
- Nasution, A. 2013. Virulence Factor and Pathogenicity of *Candida albicans* in Oral Candidiasis. *World Journal of Desntistry* 4(4): 267-271.
- Nufus, B., Galuh Tresnani, Faturrahman. 2016. Populasi Bakteri Normal dan Bakteri Kitinolitik pada Saluran Pencernaan Lobster Pasir (*Panulirus homarus L.*) yang diberi Kitosan. *Jurnal Biologi Tropis* 16(1): 15-23.
- Nur'aeny, N., Wahyu Hidayat, Tenny Setiani, Erna Herawati, & Suasani Wahyuni. 2017. Profil Oral Candidiasis di Bagian Ilmu Penyakit Mulut

- RSHS Bandung Periode 2010-2014. *Majalah Kedokteran Gigi Indonesia* 3(1).
- Nursyah, D. 2012. Gambaran Siklus Estrus Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Ovariektomi yang Diberi Tepung Daging Teripang (*Holothuria scabra*).
- Pari, L., Sankaranarayanan C. 2009. Beneficial Effects of Thymoquinone on Hepatic Key Enzymes in Streptozotocin-Nicotinamide Induced Diabetic Rats. *Life Sci* 85: 830-834.
- Prahatamaputra, A. 2009. Karakteristik Jamur *Candida albicans* Berbasis Fermentasi Karbohidrat pada Air Bak WC Sekolah Menengah di Kelurahan Alalak Utara. *Jurnal Wahana-Bio* II.
- Prayudha, S.A.E., Bernadetta Esti, Dewi Agustina & Goeno Subagyo. 2012. Kandidiasis Mulut Sebagai Indikator Penyakit Sistemik. *Majalah Kedokteran Gigi* 19 (2): 162-166.
- Price, S., Lorraine W. 2005. *Patofisiologi Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit Volume 2 Edisi 6*. Jakarta: EGC.
- Pudjo, H., A. Nurshanty, dan L. Sasiarini. 2017. Keterlambatan Diagnosis Diabetes Mellitus pada Kehamilan. *Jurnal Kedokteran Brawijaya* 29(3): 281-285.
- Samaranayake, Y., Lakshman Samaranyake. 2001. Experimental Oral Candidiasis in Animal Models. *Clinical Microbiology* 14(2): 398-429.
- Saskia, T., Hanna Mutiara. 2015. Infeksi Jamur pada Penderita Diabetes Mellitus. *Jurnal Kedokteran Universitas Lampung* 4(8).
- Setiati, S., Idrus Alwi, Aru W., Marcellus S., Bambang S., Ari Fahrial. 2014. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam, Jilid II Edisi VI*. Jakarta: Interna Publishing.
- Sharma, M., Aruna Solanki. 2014. Prevalence of Candida Infection in Pregnant Women With and Without Diabetes. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences* 3(4): 605-610.
- Singh, A., Renuka Verma, Aditi Murari, Ashutosh Agrawal. 2014. Oral Candidiasis: An overview. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology* 18(1): 81-85.
- Smith, J.B., S. Mangkoewidjojo. 1988. *Pemeliharaan, Pembiakan, dan Penggunaan Hewan Percobaan di Daerah Tropis*. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Tarcin, B. 2011. *Oral Candidosis: Aetiology, Clinical Manifestations, Diagnosis and Management*. MÜSBED 1(2): 140-148.

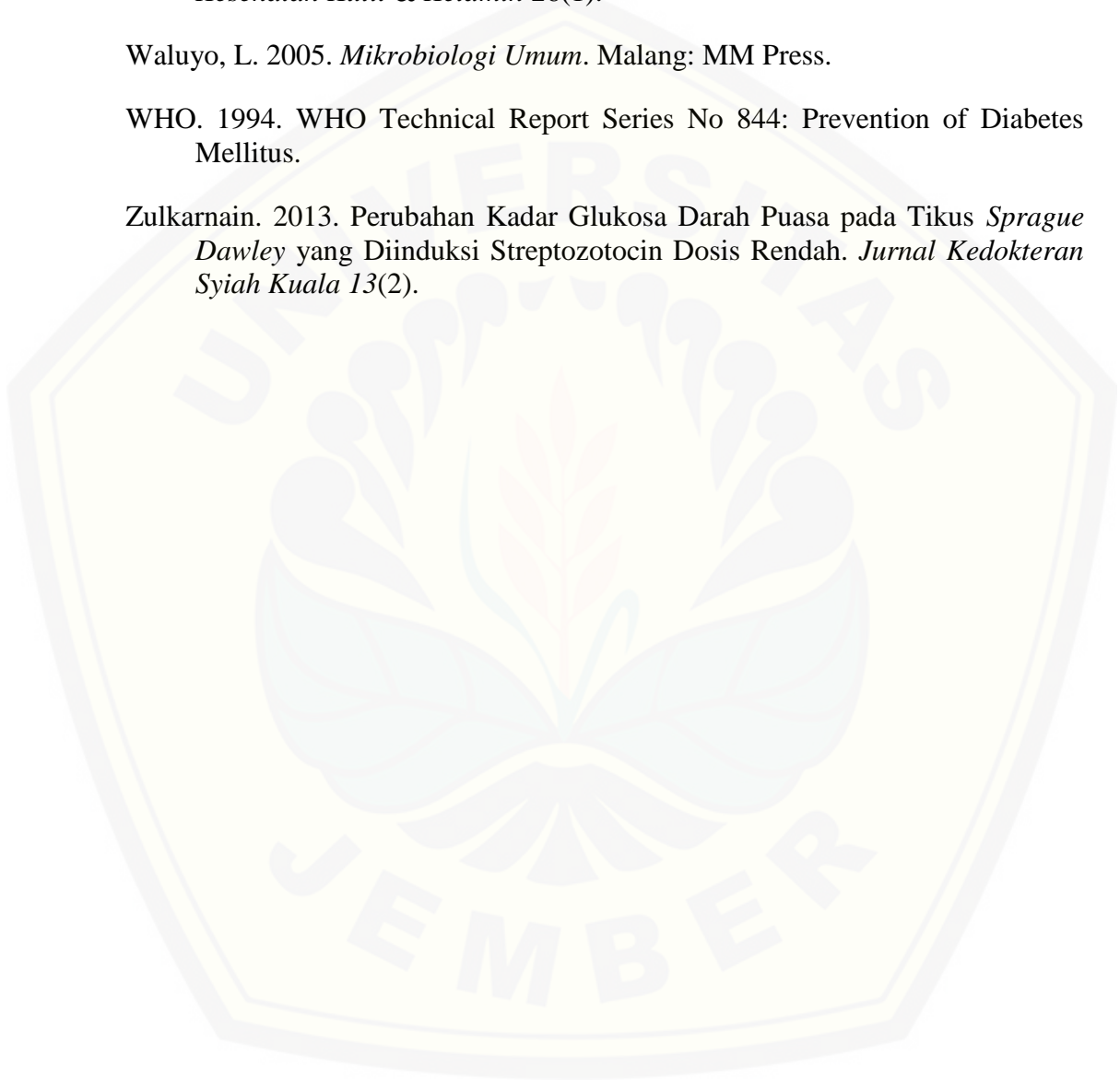
Tasik, N.L., Grace M., Renate T. 2016. Profil Kandidiasis Vulvovaginalis di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou Manado Periode Januari-Desember 2013. *Jurnal e-Clinic* 4(1).

Walangare, T., Taufiq Hidayat, Santosa Basuki. 2014. Profil Spesies *Candida* pada Pasien Kandidiasis Oral dengan Infeksi HIV & AIDS. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin* 26(1).

Waluyo, L. 2005. *Mikrobiologi Umum*. Malang: MM Press.

WHO. 1994. WHO Technical Report Series No 844: Prevention of Diabetes Mellitus.

Zulkarnain. 2013. Perubahan Kadar Glukosa Darah Puasa pada Tikus *Sprague Dawley* yang Diinduksi Streptozotocin Dosis Rendah. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala* 13(2).




LAMPIRAN

Lampiran A. Surat Keterangan Persetujuan Etik (*Ethical Clearance*)

	KOMISI ETIK PENELITIAN KESEHATAN (KEPK) FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI UNIVERSITAS JEMBER (THE ETHICAL COMMITTEE OF MEDICAL RESEARCH FACULTY OF DENTISTRY UNIVERSITAS JEMBER)
ETHIC COMMITTEE APPROVAL <u>No. 108/UN25.8/KEPK/DL/2018</u>	
Title of research protocol	: "Severity of Oral Candidiasis in Mice with Type 1 Diabetes Mellitus and Gestational Diabetes"
Document approved	: Research Protocol
Principal investigator	: Ayu Ragil Destrian Pangestu
Member of research	: -
Responsible Physician	: Ayu Ragil Destrian Pangestu
Date of approval	: August 10 th , 2018
Place of research	: Laboratorium of Physiology Faculty of Dentistry Universitas Jember
<p>The Research Ethic Committee Faculty of Dentistry Universitas Jember states that the above protocol meets the ethical principle outlined and therefore can be carried out.</p> <p>Jember, August 14th, 2018</p>	
Dean of Faculty of Dentistry Universitas Jember	Chairperson of Research Ethics Committee Faculty of Dentistry Universitas Jember
 (Dr. H. P. Hardyan P. M. Kes, Sp. Pros)	 (Dr. D. D. g. I Dewa Ayu Ratna Dewanti, M.Si)

Lampiran B. Surat Identifikasi Jamur *Candida albicans*



LABORATORIUM MIKROBIOLOGI
BAGIAN BIOMEDIK KEDOKTERAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS JEMBER

SURAT KETERANGAN
No. 0149/MIKRO/S.KET/2018

Sehubungan dengan keperluan identifikasi mikroorganisme, maka kami menerangkan bahwa mahasiswa berikut :



Nama : Ayu Ragil Destrian Pangestu
NIM : 151610101020
Fakultas : Fakultas Kedokteran Gigi
Keperluan : Identifikasi Jamur *Candida albicans*

Telah melakukan uji identifikasi terhadap isolat *Candida albicans*, dengan menggunakan uji Germ Tube dan diamati secara mikroskopis menunjukkan hasil presuntif *Candida albicans*.

Jember, 25 Oktober 2018

Mengetahui,
Kepala Bagian Biomedik Kedokteran Gigi

Penanggung Jawab Lab. Mikrobiologi




(drg. Amandia Dewi Permana Shita, M. Biomed)
NIP. 198006032006042002

(drg. Pujiana Endah Lestari, M. Kes)
NIP. 197608092005012002

Lampiran C. Surat Ijin Penelitian

C.1 Ijin Penelitian Laboratorium Mikrobiologi Bagian Biomedik FKG UNEJ


KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
 Jl. Kalimantan No. 37 Jember ☎(0331) 333536, Fak. 331991

Nomor : 2730/UN25.8.TL/2018
 Perihal : Ijin Penelitian

02 AUG 2018


Kepada Yth
 Kepala Bagian Laboratorium Biomedik
 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
 Di
 Jember

Dalam rangka pengumpulan data penelitian guna penyusunan skripsi maka, dengan hormat kami mohon bantuan dan kesediaannya untuk memberikan ijin penelitian bagi mahasiswa kami dibawah ini :


1	Nama	: Ayu Ragil Destrian P.
2	NIM	: 151610101020
3	Semester/Tahun	: 2017/2018
4	Fakultas	: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
5	Alamat	: Jl. Mastrip No. 65 Jember
6	Judul Penelitian	: Tingkat Keparahan Kandidiasis Oral Pada Tikus Penderita Diabetes Mellitus Tipe 1 Dan Diabetes Gestasional
7	Lokasi Penelitian	: Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
8	Data/alat yang dipinjam	: Colony counter, Inkubator, Autoklaf, dll
9	Waktu	: Agustus 2018 s/d Selesai
10	Tujuan Penelitian	: Untuk Menganalisis Tingkat Keparahan Kandidiasis Oral Pada Tikus Penderita Diabetes Mellitus Tipe 1 Dan Diabetes Gestasional
11	Dosen Pembimbing	: 1. Prof. drg. Mei Syafridi, M.D.Sc., Ph.D 2. drg. Leni Rokhma Dewi, Sp. PM

Demikian atas perkenan dan kerja sama yang baik disampaikan terimakasih

an. Dekan
 Wakil Dekan I,


Dr. drg. IDA Susilawati, M.Kes
NIP. 196109031986022001

C.2 Ijin Penelitian Laboratorium Fisiologi Bagian Biomedik FKG UNEJ



KEMENTERIAN RISET, TEKNOLOGI, DAN PENDIDIKAN TINGGI
UNIVERSITAS JEMBER
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
Jl. Kalimantan No. 37 Jember ☎(0331) 333536, Fak. 331991

Nomor : 2731/UN25.8.TL/2018
Perihal : Ijin Penelitian 02 AUG 2018


Kepada Yth
Kepala Bagian Laboratorium Biomedik
Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
Di
Jember

Dalam rangka pengumpulan data penelitian guna penyusunan proposal skripsi maka, dengan hormat kami mohon bantuan dan kesediaannya untuk memberikan ijin penelitian bagi mahasiswa kami dibawah ini :

1	Nama	: Ayu Ragil Destrian P.
2	NIM	: 151610101020
3	Semester/Tahun	: 2017/2018
4	Fakultas	: Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
5	Alamat	: Jl. Mastrip No. 65 Jember
6	Judul Penelitian	: Tingkat Keparahan Kandidiasis Oral Pada Tikus Penderita Diabetes Mellitus Tipe 1 Dan Diabetes Gestasional
7	Lokasi Penelitian	: Laboratorium Fisiologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember
8	Data/alat yang dipinjam	: Timbangan Berat Badan Tikus, Glukometer, dll
9	Waktu	: Agustus 2018 s/d Selesai
10	Tujuan Penelitian	: Untuk Menganalisis Tingkat Keparahan Kandidiasis Oral Pada Tikus Penderita Diabetes Mellitus Tipe 1 Dan Diabetes Gestasional
11	Dosen Pembimbing	: 1. Prof. drg. Mei Syafriadi, M.D.Sc., Ph.D 2. drg. Leni Rokhma Dewi, Sp. PM

Demikian atas perkenan dan kerja sama yang baik disampaikan terimakasih

an. Dekan
Wakil Dekan I,



Dr. drg. IDA Susilawati, M.Kes
NIP. 196109031986022001

Lampiran D. Penghitungan Dosis

Streptozotocin (STZ) dengan dosis 40 mg/kg BB dilarutkan dalam 50 mg/ml larutan buffer asam sitrat 0,1 M dengan pH 4,5 untuk membuat hewan coba menjadi hiperglikemia (Abdelmeguid *et al.*, 2010; Dewi, 2014). Berat badan hewan coba yang digunakan pada penelitian ini yaitu 150-300 gram.

Berat badan hewan coba = 150-300 gram = 0,15 – 0,3 kg

Dosis yang diberikan :

$$\begin{aligned}\text{Perhitungan} &= (\text{Dosis} \times \text{Berat}) : \text{Konsentrasi} \\ &= (40 \text{ mg/kg} \times 0,15 \text{ kg}) : 50 \text{ mg/ml} ; (40 \text{ mg/kg} \times 0,3 \text{ kg}) : 50 \\ &\quad \text{mg/ml} \\ &= 0,12 \text{ ml} ; 0,24 \text{ ml}\end{aligned}$$

Berdasarkan perhitungan larutan STZ yang digunakan adalah sebesar 0,12-0,24 ml.

Lampiran E. Alat dan Bahan Penelitian

E.1 Alat Penelitian

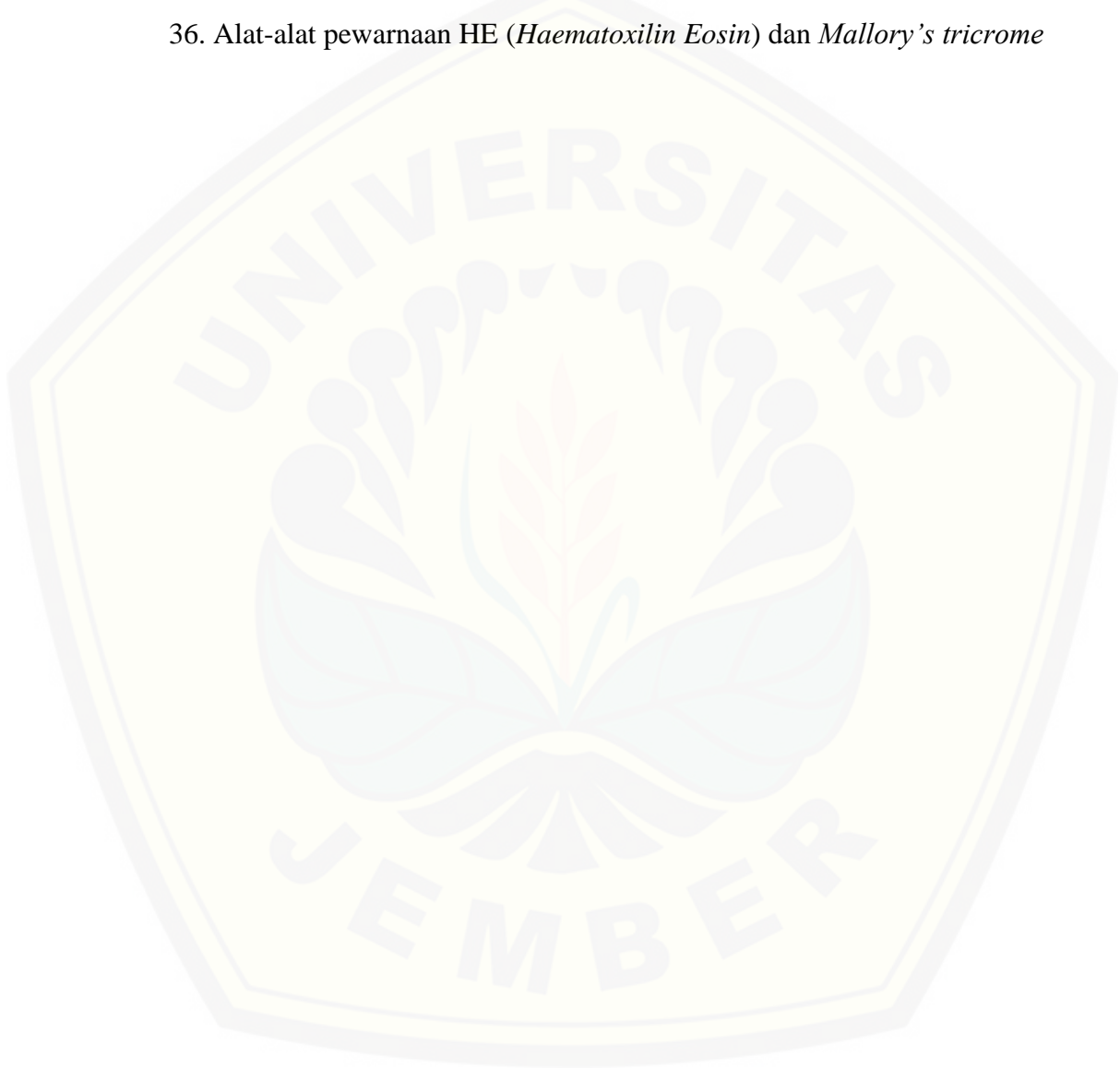




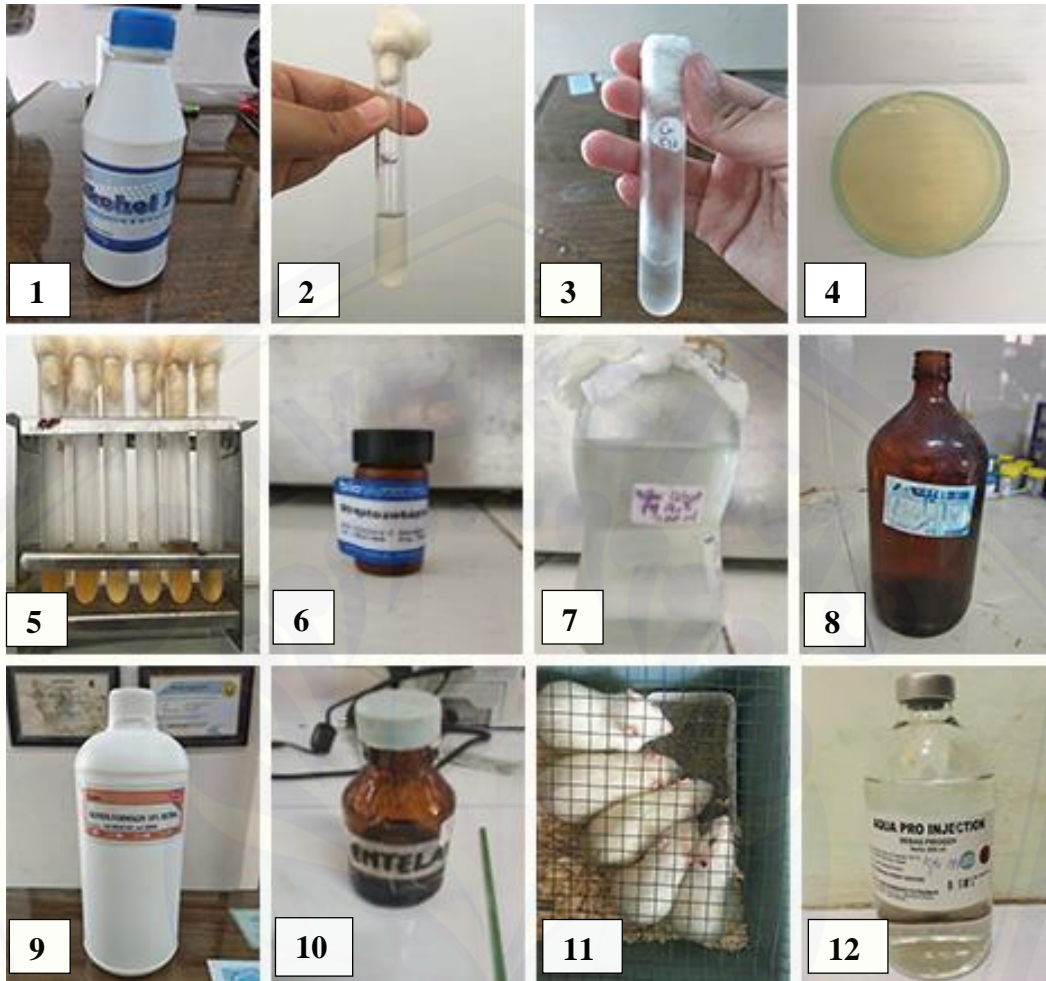
Keterangan Gambar:

1. Kandang tikus, tempat makan dan minum
2. Glukometer *easy touch* (GCU, Indonesia), blood lancet (GCU, Indonesia)
3. Neraca ohaus digital (Camry EK 3650, China)
4. Timbangan berat badan tikus (Homivo SF-400, China)
5. *Dental rat chair* (Laboratorium Fisiologi FKG, UNEJ, Indonesia)
6. Gunting operasi (Dentica, Pakistan)
7. Deck glass dan objek glass (Sail brand 10, cat No. 7101, China)
8. Disposable syringe (Terumo syringe, Philippines)
9. Strip tes glukosa (GCU, Indonesia)
10. Cawan petri/petridisk (Pyrex, Germany)
11. Tabung reaksi steril
12. Rak tabung reaksi (Pyrex, Germany)
13. Autoklaf (Hanshin HS-853, Korea Selatan)
14. Inkubator (Binder BD 53, Germany dan Memmert, Germany)
15. Tempat steril
16. Laminar air flow (Super clean bench HF-100, China)
17. Mesin *automatic processing tissue*
18. Mikromotor
19. *Slide warmer*
20. Spreader
21. Lampu spiritus
22. Colony counter (Funke gerber, Germany)
23. Mikroskop cahaya (Olympus CX 21 LED, Olympus Corp., Philippines)
24. Mikropipet 1000 μL (Eppendorf research, Swiss)
25. Mikropipet 200 μL (Eppendorf research, Swiss)
26. Pipet 200 μL (Vchanselab & OEM, China)
27. Pipet 1000 μL (Vchanselab & OEM, China)
28. Thermolyne shaker/vibrator (Faithful, China)
29. Oven (Mettler, Germany)
30. Spektrofotometer (Milton roy, Germany)

31. Kawat ose
32. Macam-macam gunting operasi, silet dan pinset (Dentica, Pakistan)
33. Kotak preparat
34. *Waterbath* (Memmert, Germany)
35. Plastik Filling Instrument (PFI) dan spatula semen (Dentica, Pakistan)
36. Alat-alat pewarnaan HE (*Haematoxilin Eosin*) dan *Mallory's trichrome*



E.2 Bahan Penelitian





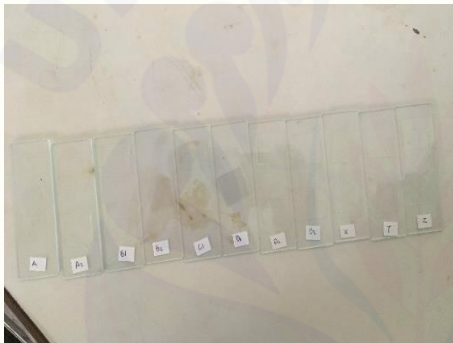
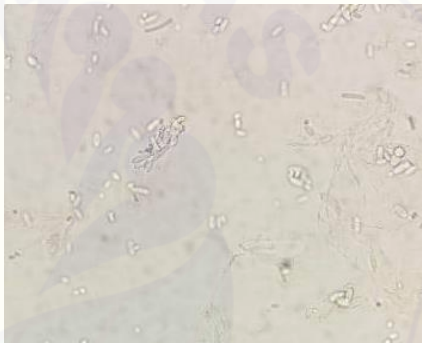


JEMBER

Keterangan Gambar:

1. Alkohol 70%
2. Putih Telur Ayam Kampung
3. *Candida albicans* sediaan murni (Laboratorium Mikrobiologi FKG, UNEJ, Indonesia)
4. Media *Sabouraud Dextrosa Agar* (SDA) (Merck KgaA, Germany)
5. *Saboraund Dextrose Broth* (SDB) (Merck KgaA, Germany)
6. *Streptozotocin* (Bioworld, USA)
7. Larutan *buffer* asam sitrat 0,1 M dengan pH 4,5 (FMIPA Biologi UNEJ, Indonesia)
8. Eter
9. *Buffer* formalin 10%
10. Etelan
11. Pakan standar hewan coba (Turbo, Indonesia) dan air minum
12. Aquadest steril (IKA, Indonesia)

Lampiran F. Prosedur Penelitian

<p>1. Persiapan serta adaptasi hewan coba</p>	<p>2. Pengelompokkan hewan coba</p>
	
<p>3. Pengukuran KGD hewan coba</p>	<p>4. Penyuntikan <i>Streptozotocin</i> secara intraperitoneal</p>
	
<p>5. Pemaparan <i>Candida albicans</i> pada hewan coba</p>	<p>6. Tes Diagnostik Laboratorium <i>Candida albicans</i></p>
	

<p>7. Pemiakan <i>Candida albicans</i> pada <i>Saboraud Dextrose Agar</i> (SDA)</p>	<p>8. Penghitungan Koloni</p>
	
<p>9. Uji Pembentukan <i>Germ Tube</i></p>	<p>10. Identifikasi <i>Candida albicans</i></p>
	
<p>11. Pemotongan dan Pemrosesan Jaringan</p>	<p>12. Pewarnaan jaringan menggunakan HE (<i>Haematoxilin Eosin</i>) dan <i>Mallory's tricrome</i></p>
	

Lampiran G. Penghitungan Spora pada Media SDA**G.1 Penghitungan Koloni Spora pada Media SDA dengan *Colony Counter***

Kelompok Sampel	Pengamat			Rata-rata (CFU)	
	1	2	3		
Kontrol (Tikus Normal)	1	TNTC	TNTC	TNTC	TNTC
	2	TNTC	TNTC	TNTC	TNTC
	3	202	220	200	207
	4	212	200	180	197
Kelompok Perlakuan 1 (Tikus Diabetes Mellitus Tipe 1)	1	309	211	230	250
	2	404	422	435	420
	3	486	273	508	422
	4	398	419	413	410
Kelompok Perlakuan 2 (Tikus Diabetes Gestasional)	1	638	665	705	669
	2	TNTC	TNTC	TNTC	TNTC
	3	TNTC	TNTC	TNTC	TNTC
	4	527	500	513	513

G.2 Penghitungan Jumlah Koloni Spora

Pengenceran : 10^{-3}

Hasil dari perhitungan koloni spora dimasukkan dalam rumus :

$$\text{CFU / ml} = \text{Jumlah koloni spora} \times \frac{1}{\text{Pengenceran}}$$

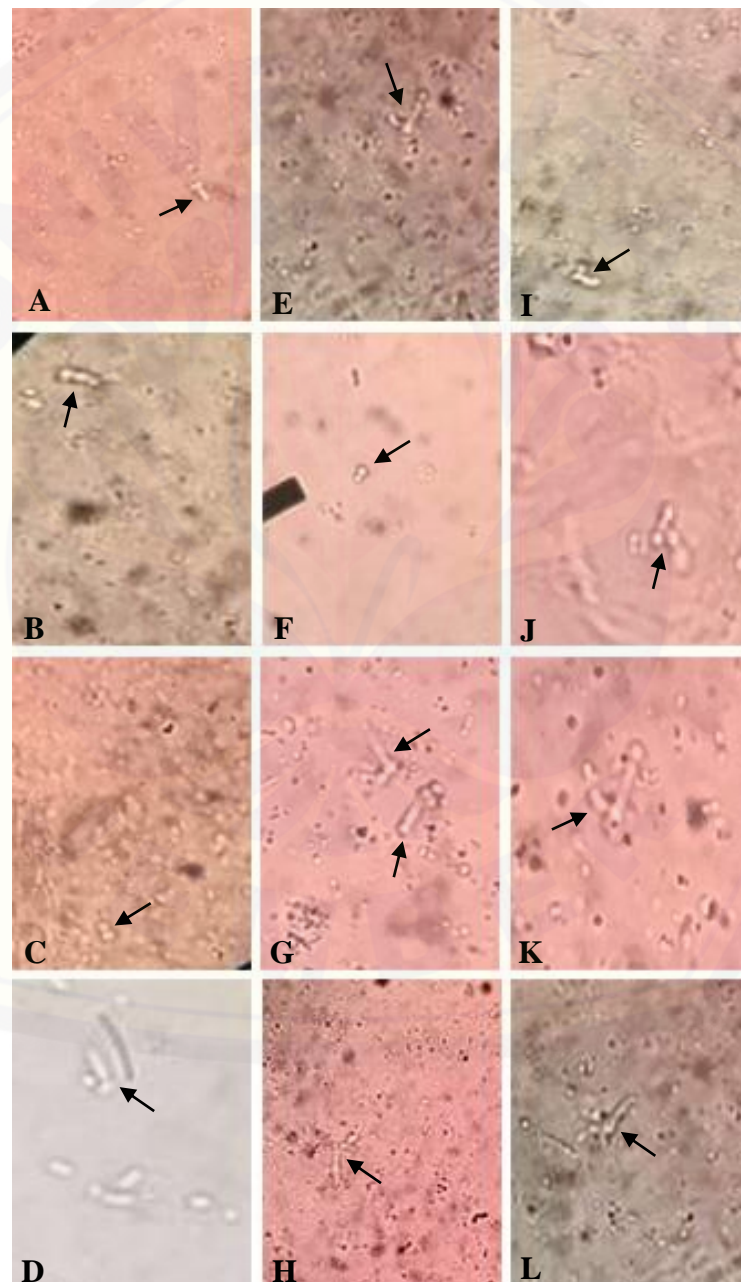
$$\text{CFU / ml} = 207 \times \frac{1}{10^{-3}} = 2,0 \times 10^5$$

G.3 Hasil Penghitungan Koloni Spora

Kelompok sampel		Rata-rata (CFU)	Jumlah Koloni Spora (CFU/ml)
Kontrol (Tikus Normal)	1	TNTC	TNTC
	2	TNTC	TNTC
	3	207	2×10^5
	4	197	$1,9 \times 10^5$
Kelompok Perlakuan 1 (Tikus Diabetes Mellitus Tipe 1)	1	250	$2,5 \times 10^5$
	2	420	$4,2 \times 10^5$
	3	422	$4,2 \times 10^5$
	4	410	$4,1 \times 10^5$
Kelompok Perlakuan 2 (Tikus Diabetes Gestasional)	1	669	$6,6 \times 10^5$
	2	TNTC	TNTC
	3	TNTC	TNTC
	4	513	$5,1 \times 10^5$

Lampiran H. Gambaran Uji *Germ Tube* dari *Candida albicans*

H.1 Gambaran mikrobiologi dari bentuk kecambah blastospora (panah hitam) *Candida albicans* setelah dilakukan Uji *Germ Tube* yang digunakan untuk mengidentifikasi jamur *Candida albicans* menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 400x. Kelompok kontrol group (A-D), Kelompok perlakuan 1 (E-H), Kelompok perlakuan 2 (I-L).



Lampiran I. Analisis Data

I.1 Hasil Analisis Data Pengamatan Preparat Hasil Swab

I.1.1 Hasil Uji *Chi-square*

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Kelompok sampel * Spora	12	100.0%	0	.0%	12	100.0%
Kelompok sampel * Hifa	12	100.0%	0	.0%	12	100.0%

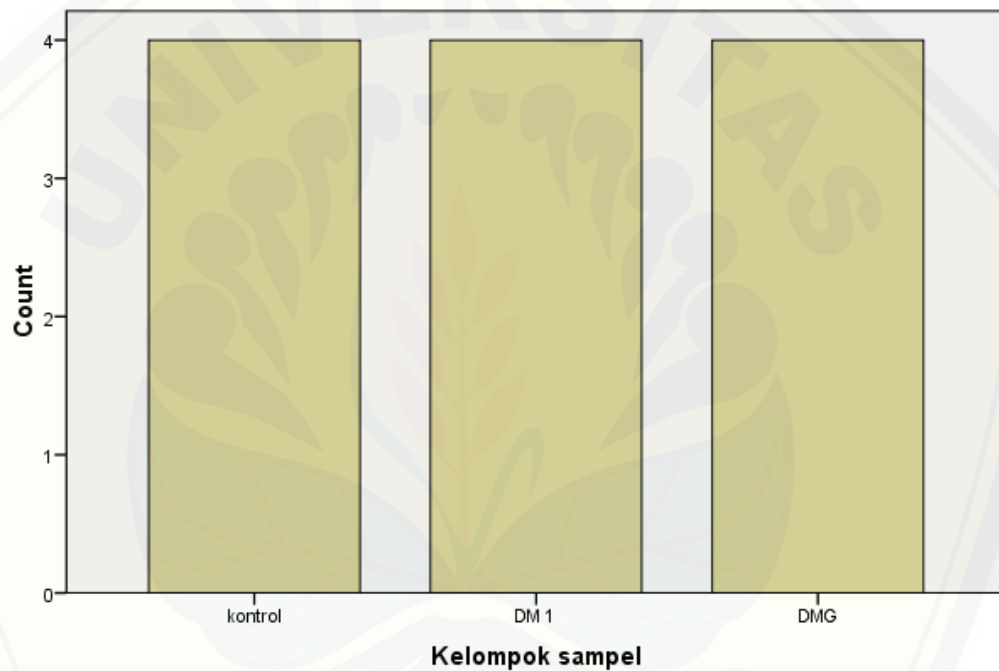
Crosstab

		Spora		Total
		Ada		
Kelompok sampel	kontrol	Count	4	4
		% within Kelompok sampel	100.0%	100.0%
		% of Total	33.3%	33.3%
	DM 1	Count	4	4
		% within Kelompok sampel	100.0%	100.0%
		% of Total	33.3%	33.3%
	DMG	Count	4	4
		% within Kelompok sampel	100.0%	100.0%
		% of Total	33.3%	33.3%
Total	Count	12	12	
	% within Kelompok sampel	100.0%	100.0%	
	% of Total	100.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	. ^a
N of Valid Cases	12

a. No statistics are computed because Spora is a constant.

Bar Chart

Crosstab

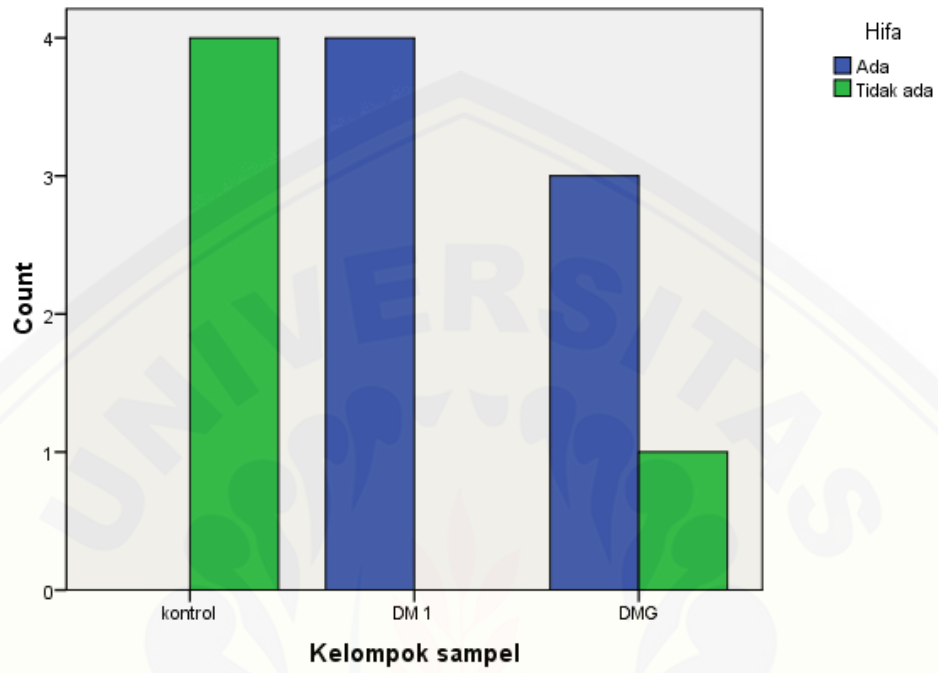
		Hifa		Total	
		Ada	Tidak ada		
Kelompok sampel	kontrol	Count	0	4	4
		% within Kelompok sampel	.0%	100.0%	100.0%
		% of Total	.0%	33.3%	33.3%
	DM 1	Count	4	0	4
		% within Kelompok sampel	100.0%	.0%	100.0%
		% of Total	33.3%	.0%	33.3%
	DMG	Count	3	1	4
		% within Kelompok sampel	75.0%	25.0%	100.0%
		% of Total	25.0%	8.3%	33.3%
Total	Count	7	5	12	
	% within Kelompok sampel	58.3%	41.7%	100.0%	
	% of Total	58.3%	41.7%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	8.914 ^a	2	.012
Likelihood Ratio	11.802	2	.003
Linear-by-Linear Association	4.243	1	.039
N of Valid Cases	12		

a. 6 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,67.

Bar Chart



I.2 Hasil Analisis Data Skoring Kuantitas Hifa

I.2.1 Hasil Uji *Chi-square*

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
Kelompok sampel * Skoring hifa	12	100.0%	0	.0%	12	100.0%

Kelompok sampel * Skoring hifa Crosstabulation

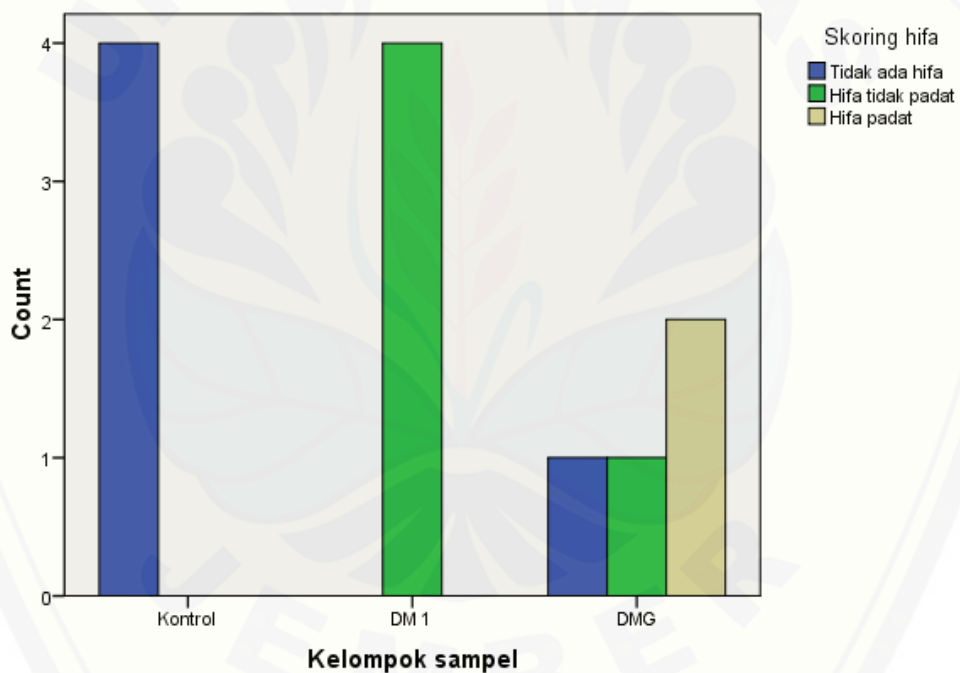
			Skoring hifa			Total
			Tidak ada hifa	Hifa tidak padat	Hifa padat	
Kelompok sampel	Kontrol	Count	4	0	0	4
		% within Kelompok sampel	100.0%	.0%	.0%	100.0%
		% of Total	33.3%	.0%	.0%	33.3%
	DM 1	Count	0	4	0	4
		% within Kelompok sampel	.0%	100.0%	.0%	100.0%
		% of Total	.0%	33.3%	.0%	33.3%
	DMG	Count	1	1	2	4
		% within Kelompok sampel	25.0%	25.0%	50.0%	100.0%
		% of Total	8.3%	8.3%	16.7%	33.3%
Total	Count	5	5	2	12	
	% within Kelompok sampel	41.7%	41.7%	16.7%	100.0%	
	% of Total	41.7%	41.7%	16.7%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	14.400 ^a	4	.006
Likelihood Ratio	16.359	4	.003
Linear-by-Linear Association	5.500	1	.019
N of Valid Cases	12		

a. 9 cells (100,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,67.

Bar Chart



I.3 Hasil Analisis Data Skoring Kuantitas Hifa

I.3.1 Hasil Uji *Chi-square*

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
kelompok sampel * jumlah koloni	12	100.0%	0	.0%	12	100.0%

kelompok sampel * jumlah koloni Crosstabulation

		jumlah koloni	Total
		Resiko kandidiasis oral	
kelompok sampel Kontrol	Count	4	4
	% within kelompok sampel	100.0%	100.0%
	% of Total	33.3%	33.3%
DM 1	Count	4	4
	% within kelompok sampel	100.0%	100.0%
	% of Total	33.3%	33.3%
DMG	Count	4	4
	% within kelompok sampel	100.0%	100.0%
	% of Total	33.3%	33.3%
Total	Count	12	12
	% within kelompok sampel	100.0%	100.0%
	% of Total	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	. ^a
N of Valid Cases	12

a. No statistics are computed because jumlah koloni is a constant.

Bar Chart

