

BUKU PROGRAM



IKATAN AHLI ILMU FAAL INDONESIA

SEMINAR – WORKSHOP & KONGRES NASIONAL IAFI



One Health Approach to Catch the Better Life's
Human, Animal, and Environment Physiology as a Tool for Health



Padang, 29 - 31 Oktober 2015

JADWAL PRESENTAI ORAL

OKTOBER 2015 (14.00-17.00)

	AUTHOR	JUDUL	PRESENTANT
1	Sri Lestari Sulistyono, Rini, Sri Kadarsih S, Mustafa	Pengaruh Pemberian suspensi Bubuk Ubi Jalar Putih (<i>Ipomoea Batatas L.</i>) Terhadap Kadar Mda (Malondialdehid) Tikus Diabetes Yang Diinduksi Streptozotocin	Sri Lestari Sulistyono Rini
2	Aswaty Nur, Retty Ratnawati, Edwin Widodo	Potensi Ekstrak Antosianin Ubi Jalar Ungu (<i>Ipomoea batatas L.</i>) Kultivar Gunung Kawi terhadap Obesitas dan Zebrafish sebagai Hewan Model Alternatif obesitas	Aswaty Nur
3	Retty Ratnawati, Aswaty Nur, Ratih Paramita Suprpto, Krisna Chandra, Cladio Wangta, William Prayogo, Ciptati	Peran Antosianin ubi jalar (<i>Ipomoea batatas L.</i>) varietas ungu kultivar gunung Kawi pada sistem kardiovaskuler dan sistem lokomotorik zebrafish (<i>Danio rerio</i>).	Retty Ratnawati
4	Dian Lesmana, Ervin Rizali, Silvi Kintawati	Perbedaan Tekanan Darah Sebelum dan Sesudah Mengonsumsi Buah Kiwi Hijau (<i>Actinidia Deliciosa</i>) Pada Kelompok Dewasa Muda	Dian Lesmana
5	Dessy Hermawan, Sri Kadarsih, Sunarti, Indwiani Astuti, Zainal Arifin Nang Agus	Efek Pemberian Vitamin D Bersama Dengan Teofilin Terhadap Kadar CAMP Sel Ginjal, Renin Darah dan Penurunan Tekanan Darah Sistolik	Dessy Hermawan
6	Subhawa Harsa, I Made	Pengaruh Pemberian Ekstrak Lidah Buaya (<i>Aloe Vera</i>) Terhadap Penyembuhan Mukosa Lambung Tikus Putih Jantan (<i>Rattus Norvegicus</i>) yang Diberi Etanol 80%	Subhawa Harsa
7	Syamsulina Revianti, Kristanti Parisihni	Efek Proteksi Ekstrak Etanol <i>Stichopus Hermanii</i> Terhadap Jumlah Limfosit Pada Tikus Wistar Dengan Oral Candidiasis	Kristanti Parisihni
8	Noengki Prameswari, Puguh Bayu Prabowo, Arya Brahmanta	Peranan Bahan Aktif Gel Nanopowder Teripang Emas (<i>Stichopus Hermanii</i>) Terhadap Resorpsi Tulang Fisiologik Pada Pergerakan Gigi Ortodontik	Noengki Prameswari
9	Ignatio Rika Haryono	Peranan Gen Osteoprotegerin (Opg), Gen <i>Receptor Activator Of The Nuclear Factor-κB</i> (Rank) dan Gen <i>Receptor Activator Of The Nuclear Factor-κB Ligand</i> (Rankl) Terhadap Remodeling Tulang	Ignatio Rika Haryono
10	Ardani Galih Prakosa, Handono Kalim,	Pengaruh Leptin Terhadap Peningkatan Sekresi Matriks Metalloproteinase-9 (MMP-	Ardani Galih Prakosa

PROTECTIVE EFFECT OF *STICHOPUS HERMANII* ETHANOLIC EXTRACT TO LYMPHOCYTES AMOUNT OF WISTAR RAT WITH ORAL CANDIDIASIS

Syamsulina Revianti and Kristanti Parisihni

Department of Oral Biology Faculty of Dentistry Hang Tuah University

Correspondence : Syamsulina Revianti, Department of Oral Biology, Faculty of Dentistry,
Hang Tuah University, Jl. Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Phone & fax 031-5912191.

Email: syamsulinarevianti16@gmail.com

ABSTRACT

Oral candidiasis is the most common fungal disease in oral cavity caused by *Candida albicans* infection. Sea cucumber (*Stichopus hermanii*) ethanolic extract contains antioxidant, antifungal and immunostimulating agent. The aim of this study was to evaluate the protection effect of *Stichopus hermanii* ethanolic extract to lymphocytes amount of Wistar rat with oral *C.albicans* infection. **Material and Method:** The study was experiment research using post test-only control groups design. The subjects were 18 male Wistar rats and divided into 3 groups : 1st group was the normal group which given saline 0,1mL and CMC-Na 0.2%, while the other two groups were infected by 0,1mL *C.albicans* ATCC 10231 to provide oral candidiasis condition and treated by CMC-Na 0,2% on 2nd group, and *Stichopus hermanii* ethanolic extract 0,02mg/kgBW on 3th group. All treatment were done once daily for 8 weeks. Tongue of the rats were then biopsied for histopathological examination of lymphocytes count under light microscope with 400 times magnification. Data were collected and analyzed using ANOVA and LSD test. **Results:** *C.albicans* infection in 2nd group decreased the lymphocytes amount compare to normal group ($p<0.05$) while supplementation with *Stichopus hermanii* ethanolic extract in group 3 increased the lymphocytes amount ($p<0.05$) **Conclusion:** Supplementation with *Stichopus hermanii* ethanolic extract had protective effect to stimulate lymphocytes proliferation in Wistar rat with oral candidiasis.

Keywords: *Stichopus hermanii* ethanolic extract, lymphocytes amount, oral candidiasis

EFEK PROTEKSI EKSTRAK *Stichopus hermanii* TERHADAP PENURUNAN JUMLAH MAKROFAG PADA LIDAH TIKUS WISTAR DENGAN ORAL CANDIDIASIS

Syamsulina Revianti, Kristanti Parisihni

*Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah

ABSTRACT

Background: Oral candidiasis is the most common oral disease in oral cavity caused by *C.albicans* infection. *Stichopus hermanii* extract contains antifungal and immunomodulator agents. **Purpose:** To evaluate the protective effect of *Stichopus hermaniil* extract to reduce machropage amount in tongue wistar rats with oral candidiasis. **Materials and Methods:** This experiment were used post test-only control groups design. 18 male Wistar rats divide into 3 groups. 1st group (normal rats), 2nd group (*Candida albicans* infection), 3nd group (*Candida albicans* infection treated with *Stichopus hermanii* ethanol extract). Wistar rats were infected by *Candida albicans* and treated with *Stichopus hermanii* ethanol extract for 8 weeks. Wistar rats had been euthanized in 9th weeks of experiments and tongue was biopzied to make histopathological slide. Machropage amount in tongue mucosa counted under light microscope. Data were analyzed by ANOVA and LSD test. **Result:** *Candida albicans* infection can decrease machropage amount. Supplementation with *Stichopus hermanii* ethanol extract can increase machropage amount. **Conclusion:** *Stichopus hermanii* ethanol extract has protective effect to reduce machropage amount in tongue wistar rats with oral candidiasis.

Keywords: *Stichopus hermanii*, ethanol extract, lymphocytes amount, oral candidiasis

Correspondance: Syamsulina Revianti, Biology Oral, Faculty of Dentistry, Hang Tuah University, ArifRahmanHakim 150, Surabaya, Phone 031-5945864, 5912191, Email: syamsulinarevianti16@gmail.com

PENDAHULUAN

Oral candidiasis adalah suatu keadaan dimana mukosa rongga mulut mengalami infeksi yang salah satu penyebabnya adalah jamur. *Oral candidiasis* disebabkan oleh *Candida albicans* yang merupakan oportunistik patogen yang terdapat di rongga mulut. Penyakit ini termasuk infeksi mikotik pada oral yang sering ditemui.¹ Penyakit *oral candidiasis* sering dikaitkan dengan status imunitas penderita tersebut. Imunitas seluler yang dimediasi oleh *Cell Mediated Immunity* (CMI) serta limfosit sebagai host pertahanan penting untuk melawan fungi dan sebagai pertahanan utama di mukosa dan epidermis.² Selama CMI merespon infeksi fungi, limfosit meliris sitokin yang tidak hanya meningkatkan CMI tetapi juga modulasi aktivitas antifungi dari PMN dan makrofag.² Selain itu, sel *natural killer* (NK) dan *Interleukin-2* (IL-2)-*activated lymphocytes* (IAL) telah terlihat menghambat pertumbuhan dari fungi. Pertahanan diri untuk menghambat fungi tergantung dari kondisi host dan patogenistiknya.³

Makrofag merupakan fagosit profesional yang penting dalam pertahanan tubuh yang bertanggung jawab pada proses pengenalan dan fagositosis dari berbagai patogen dan toksin.³ Makrofag termasuk Antigen Presenting Cells (APC) yang pertama kali diketahui dan mampu menelan antigen yang berbentuk partikel maupun yang larut, kemudian memprosesnya dengan cara degradasi, denaturasi atau modifikasi dan selanjutnya

menyajikan fragmen-fragmen antigen tersebut dengan perantara limfosit T atau limfosit B.^{2,3} Rokok akan menyebabkan peningkatan proses inflamasi dan gangguan fungsi fagositosis sel makrofag serta respon imun tubuh lainnya. Peningkatan inflamasi akan menyebabkan kerusakan jaringan makin luas.^{1,2,3}

Beberapa faktor yang memicu *oral candidiasis* salah satunya adalah merokok. Merokok adalah membakar tembakau dengan menghisap asapnya baik menggunakan rokok maupun menggunakan pipa. Asap rokok yang dihisap atau dihirup dapat melalui dua komponen. Pertama, komponen menguap berbentuk gas dan kedua, komponen yang terkondensasi bersama gas menjadi komponen partikulat. Dengan demikian, asap rokok yang dihisap dapat berupa gas sejumlah 85 persen dan sisanya berupa partikel.^{4,5,6}

Teripang Emas (*Stichopus hermanni*) merupakan invertebrata laut yang telah menarik para peneliti beberapa dekade ini. Tidak hanya nilai gizi yang terkandung, tetapi juga manfaat terapi dalam bidang kesehatan. Ada beberapa zat bioaktif yang terdapat dalam teripang Emas (*Stichopus hermanni*) bermanfaat sebagai antioksidan dan antifungi. Flavonoid dan omega 3 bermanfaat sebagai antioksidan sedangkan glikosida triterpen (saponin), flavonoid, dan tanin berkhasiat sebagai senyawa aktif antifungi.^{7,8,9} Kandungan protein pada teripang mengaktifasi glycine, asam glutamic dan arginin. Glycine berfungsi untuk melepas IL-2 dan sel B yang berperan sebagai antibodi dan

fagositosis. Glycine dan asam glutamic merupakan komponen esensial dari sel yang mensintesis glutathione yang berfungsi untuk proliferasi sel Natural Killer (NK). Arginin dapat mempertinggi sel imunitas dengan mengaktifasi dan proliferasi sel limfosit. Berdasarkan beberapa komponen asam amino tersebut, teripang dapat berfungsi sebagai regulator sistem imun.^{10,11}

BAHAN DAN METODE

Teknik induksi *Candida albicans* pada tikus Wistar diaplikasikan ke dalam rongga mulut tikus Wistar dengan cara spray dan oral swab. Frekuensi induksi *Candida albicans* dilakukan selama 3 kali dalam interval 48 jam (hari ke 3, 5, dan 7).^{12,13,14}

Teknik pemberian ekstrak teripang emas (*Stichopus hermannii*) diberikan secara sistemik (per sonde).¹⁵ Dosis ekstrak teripang emas (*Stichopus hermannii*) adalah 0,02mg/kgBB.

Selanjutnya, setelah 8 minggu perlakuan, dilakukan pengambilan jaringan lidah dan dimasukkan kedalam tabung yang berisi formalin 10% untuk kemudian dibuat preparat histopatologi dengan menggunakan pewarnaan HE (Hematoxilin Eosin). Perhitungan jumlah makrofag pada lidah tikus Wistar dilakukan melalui penghitungan dengan bantuan mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x.¹⁶

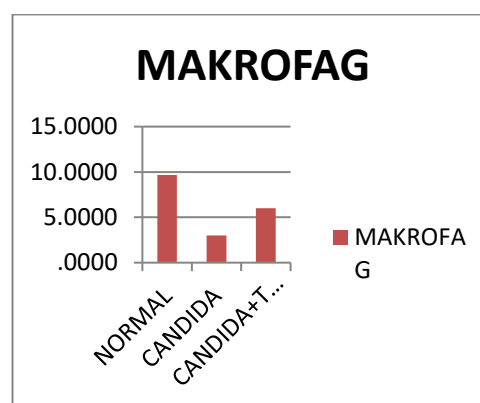
HASIL

Hasil penelitian ini mengenai jumlah makrofag pada pemberian suplemen teripang emas (*Stichopus*

hermannii) sebagai terapi alternatif pencegahan terjadinya oral candidiasis diperoleh data sebagai berikut :

Tabel 1. Rata-rata dan simpangan baku jumlah makrofag.

KELOMPOK	Mean	Std. Deviation
NORMAL	9,6667	0,81650
CANDIDA	3,0000	0,89443
CANDIDA+TE RIPANG	6,0000	0,89443



Gambar 1. Grafik rerata jumlah makrofag.

Berdasarkan tabel 1 dan gambar grafik 1, diketahui bahwa jumlah makrofag tertinggi terdapat dalam kelompok 1, yaitu pada tikus yang normal, sedangkan jumlah makrofag terendah terdapat dalam kelompok yang diinduksi *candida albicans*.

Sebelum dilakukan uji hipotesis, maka setiap kelompok perlakuan diuji normalitasnya dengan menggunakan uji *Shapiro-Wilk* dikarenakan jumlah sampel <50. Dari hasil uji normalitas terlihat bahwa beberapa kelompok perlakuan memiliki nilai signifikan $p > 0.05$ yang menunjukkan bahwa data tidak berdistribusi normal. Setelah dilakukan uji normalitas, dilakukan uji homogenitas pada semua data. Berdasarkan hasil uji *Levene statistic* menunjukkan angka $p > 0.05$,

sehingga disimpulkan bahwa data memiliki variansi yang homogen.

Pada penelitian ini menunjukkan data berdistribusi normal dan memiliki variansi yang homogen, sehingga untuk menguji hipotesis, maka uji statistik selanjutnya yang digunakan adalah uji ANOVA pada penelitian ini menggunakan uji hipotesis komparatif > 2 kelompok tidak berpasangan dengan skala data rasio.

Tabel 2. Hasil uji ANOVA

ANOVA	
Variabel	Sig.
Makrofag	0.000*

Keterangan: * = p<0.05

Berdasarkan uji ANOVA menunjukkan hasil p=0.000, sehingga disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna (signifikan) pada setiap kelompok perlakuan. Selanjutnya dilanjutkan dengan menggunakan analisis *Post Hoc* menggunakan uji *LSD*. Hal ini dilakukan untuk mengetahui perbedaan masing-masing jumlah limfosit pada tiap kelompok.

Tabel 3 Hasil uji *LSD* jumlah makrofag

(I) KELOM POK	(J) KELOM POK	Mean Difference (I-J)	Sig.
NORMAL	CANDIDA	6.6667*	.000
	CANDIDA+ TERIPANG	3.6667*	.000
CANDIDA	CANDIDA+ TERIPANG	-3.0000*	.000

Keterangan: * = p<0.05

Berdasarkan tabel 3 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan jumlah makrofag yang bermakna antara kelompok perlakuan.

PEMBAHASAN

Oral candidiasis adalah suatu keadaan dimana mukosa rongga mulut mengalami infeksi yang salah satu penyebabnya jamur *Candida albicans*. Penyakit dalam rongga mulut terjadi karena status imunitas penderitayang tidak baik.⁵ Salah satu faktor penyebab *oral candidiasis* adalah merokok. Hal ini didukung dengan penelitian yang dilakukan oleh Muzurovic et al. (2013) yang menyatakan bahwa 82,5% penderita *oral candidiasis* adalah perokok.⁶

Oleh karena itu, pada penelitian ini bertujuan untuk menganalisis efek proteksi ekstrak teripang emas (*Stichopus hermanii*) terhadap penurunan jumlah makrofag pada tikus wistar yang diinduksi *C.albicans*.

Penelitian ini menggunakan bahan hidup (in vivo) dengan jenis hewan coba adalah *Rattus Norvegicus Strain Wistar*, termasuk dalam beberapa strain tikus yang dapat digunakan dalam penelitian yang memiliki karakteristik tertentu, sifat, struktur anatomi, dan zat gizi yang diperlukan relatif serupa dengan manusia, serta mempunyai kesamaan dengan aspek fisiologis metabolis manusia. Hewan percobaan dalam penelitian ini sehat dan berkualitas sesuai dengan materi penelitian.^{17,18,19} Tikus Wistar yang digunakan adalah jenis kelamin jantan dengan berat 170-190 gram, umur 3 bulan. Hal ini dikarenakan untuk menghindari adanya pengaruh hormonal dalam proses penyembuhan dan memudahkan penanganan, serta pemeliharaan karena tubuhnya kecil.^{13,14}

Candida albicans merupakan bagian dari mikroflora normal rongga mulut yang menjadi patogen oportunistik oleh karena melemahnya sistem pertahanan tubuh sehingga menyebabkan Oral Kandidiasis (William et al., 2000).²⁰

Berdasarkan hasil penelitian, menunjukkan bahwa tikus yang terinfeksi *Candida albicans* memiliki jumlah makrofag yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan tikus normal. Pada tubuh tikus yang diinduksi *Candida albicans* terjadi mekanisme pertahanan tubuh, sistem imun memberikan respon dan melindungi tubuh terhadap unsur patogen tersebut. Salah satu mekanisme sistem imun untuk menghilangkan infeksi *Candida albicans* yaitu dengan proses fagositosis dan terjadi proses secara berurutan dari inflamasi akut akan menjadi kronis yang ditandai dengan infiltrasi sel mononuklear (makrofag, limfosit, sel plasma) (Kresno, 2007).²¹

Sel fagosit merupakan jenis sel yang diketahui efektif untuk mengendalikan dan membunuh *Candida albicans*. Di antara sel fagosit, makrofag memainkan peran penting dalam proses fagositosis (Marodi L, et al., 1998).²² Diketahui makrofag dapat mengalami kerusakan pada saat proses imun berlangsung melawan infeksi *Candida albicans*. Hal ini disebabkan oleh karena jamur *Candida albicans* dalam bentuk hifa (filamen) mampu menghancurkan makrofag dengan menembus langsung pada membran plasma makrofag (Uwamahoro N, et al., 2014).²³ Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa *Candida albicans* mampu mengakibatkan apoptosis sel

makrofag pada tikus oleh kerusakan pada DNA sel (Schroppel K, et al., 2001).²⁴

Berdasarkan hasil penelitian, menunjukkan bahwa kelompok tikus yang terinfeksi *Candida albicans* dan diberi ekstrak etanol teripang emas (*Stichopus hermannii*) dibandingkan dengan kelompok tikus yang hanya terinfeksi *Candida albicans* memiliki peningkatan jumlah makrofag yang bermakna. Hal ini disebabkan kandungan saponin pada ekstrak etanol teripang emas memiliki sifat anti *Candida* (Wijayanti, 2012; N Sarhazizadeh, et al., 2014).^{25,26} Struktur terpenoid pada saponin mampu menghancurkan struktur membran sel pada *Candida albicans* (Arif et al., 2009; Cushnie, 2005).^{27,28} Pada penelitian ini ekstrak etanol teripang emas mampu meningkatkan jumlah makrofag yang signifikan dibandingkan dengan kelompok tikus yang terinfeksi *Candida albicans*.

Berdasarkan hasil penelitian ini, menunjukkan bahwa tikus yang dipaparkan asap rokok dan terinfeksi *C. albicans* serta diberi ekstrak etanol *Stichopus hermannii* dibandingkan dengan kelompok tikus yang dipaparkan asap rokok dan terinfeksi *Candida albicans* menunjukkan peningkatan makrofag yang bermakna. Hal ini disebabkan karena pemberian ekstrak etanol teripang emas memberikan pengaruh besar pada pengembalian dalam keadaan normal. Pemberian ekstrak etanol *Stichopus hermannii* memberikan efek antioksidan dan anti *Candida*. Teripang emas diketahui memiliki kandungan flavonoid sebagai antioksidan serta saponin sebagai anti *Candida* (Sendih, 2006).²⁹

Pada penelitian ini ekstrak etanol teripang emas sudah mampu meningkatkan jumlah makrofag signifikan dibandingkan dengan yang dipapar asap rokok dan diinduksi *Candida albicans* tanpa diberi ekstrak teripang emas. Diketahui bahwa ekstrak teripang emas memiliki kandungan flavonoid sebagai antioksidan dan saponin sebagai anti *Candida*. Flavonoid memiliki aktivitas antioksidan dengan menghambat peroksidasi lipid dan melemahkan proses yang melibatkan ROS serta saponin memiliki aktivitas antifungi melalui enzim yang akan melakukan perlawanan terhadap keadaan patogen (Arif et al., 2009).²⁷ Makrofag adalah sel dalam tubuh yang berperan sangat penting dalam imunitas spesifik dan non-spesifik. Makrofag yang berawal dari monosit dari pembuluh darah dapat menghasilkan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α akan membantu proses imunitas tubuh untuk bertahan melawan patogen asing, seperti virus, bakteri, serta jamur dan sitokin anti-inflamasi seperti IL-10 yang akan menyebabkan kapasitas dari antigen berkurang. (Demirjian L, et al., 2006; Kunz, et al., 2011; Ohta, et al., 1998).³⁰

SIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol teripang emas (*Stichopus hermanii*) memiliki efek proteksi terhadap penurunan jumlah makrofag pada tikus Wistar yang diinduksi *C. albicans*.

DAFTAR PUSTAKA

1. Regezi JA, Sciubba J. 2008. *ORAL PATHOLOGY Clinical – Pathologic Correlations Second Edition*. Pennsylvania: W.B. Saunders Company. P: 120-
2. Forsyth, CB. 2002. *Lymphocyte adhesion to Candida albicans*. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11796578>
3. Beno, David W.A. 1995. *Growth Inhibition of Candida albicans Hyphae by CD8+ Lymphocytes*. 154: 5273. Available from <http://www.jimmunol.org/content/154/10/5273>.
4. Fawzani N dan Triratnawati A. 2005. *Terapi Berhenti Merokok (Studi Kasus 3 Perokok Berat)*: 17. Available from <http://repository.ui.ac.id/dokumen/lihat/102.pdf>.
5. Reimondos A, dkk. 2012. *Merokok dan Penduduk Dewasa Muda di Indonesia*: 1. Available from http://adsri.anu.edu.au/sites/default/files/research/transition-to-adulthood/Policy_Background_%232_Smoking-Bhs_Indonesia.pdf.
6. Muzurovic, S., Hukic, M., Babajic, E., and Smajic, R, 2013. The Relationship Between Cigarette Smoking and Oral Colonization With *Candida* Species in Healthy Adult Subjects. *Med.Glas.(Zenica.)* 10[2], 397-399. 2013. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23892865>
7. Kusuma RP. 2011. *Pengaruh Merokok Terhadap Kesehatan Gigi dan Rongga Mulut*. Available from <http://jurnal.unissula.ac.id/index.php/majalahilmiahsultanagung/article/view/39/33>.
8. Scully C, El-Kabir M, Samaranyake LP. 1994. *Candida and Oral Candidosis: A Review*. 5(2): 125-157. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7858080>.
9. Barbour SE, Nakashima K, Zhang JB, Tangada S, Hahn C, Scheiken HA, Tew JE. 1997. *Tobacco and Smoking: Environmental Factors That Modify the Host Response (Immune System) and have an impact on periodontal health*. 8(437): 448-450. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9391754>.
10. Kalra R, Singh SP, Savage SM, Finch GL, Sopori ML. 2000. Effects of Cigarette Smoke on Immune Response: Chronic Exposure to Cigarette Smoke Impairs Antigen-Mediated Signaling in T Cells and Depletes IP3-Sensitive Ca²⁺ Stores: 293: 163.

11. Brodar Katherine, 2011. *Stichopus hermanni*. The University of Queensland Australia
12. Chami N, Chami F, Bennis S, Trouillas J, Remmal A, 2004. Antifungal Treatment With Carvacol and Eugenol of Oral Candidiasis in Immunosuppressed Rats. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2004; 8 (3): 217-226 © 2004.
13. Bai Jing, Qiu Shi-Lin, Zhong Xiao-Ning, Huang Qiu-Ping, He Zhi-Ye, Zhang Jian-Quan., et al, 2012. Erythromycin Enhances CD4⁺Foxp3⁺ Regulatory T-Cell Responses in Rat Model of Smoke-Induced Lung Inflammation. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation* Volume 2012. Article ID 410232. 9 pages doi: 10.1155/2012/410232.
14. Sakai Hiroyasu, Fujita Akiko, Watanabe Ayako, Chiba Yoshihiko, Kamei Junzo, Misawa Miwa, 2012. Different Effects of Smoke From Heavy and Light Cigarettes On The Induction of Bronchial Smooth Muscle Hyperresponsiveness In Rats. *J. Smooth Muscle Res.* (2011) 47 (1): 1-10. Available from https://www.jstage.jst.go.jp/article/jsmr/47/1/47_1_1/pdf.
15. Sari Rima Parwati, Revianti Syamsulina. 2011. The Activity of *Stichopus hermannii* Extract on Triglyceride Serum Level in Periodontitis. *Dent. J. (Maj. Ked. Gigi)*, Vol. 44. No.2 June 2011: 106-110
16. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. 2008. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinerian Medicina* (53). P. 411-397.
17. Wirawan, R, dkk. 1996. *Pemeriksaan Laboratorium Hematologi Sederhana*. Edisi 2. Fakultas Kedokteran UI.
18. Revianti Syamsulina, 2007. Pengaruh Radikal Bebas pada Rokok Terhadap Timbulnya Kelainan di Rongga Mulut. *DENTA Jurnal Kedokteran Gigi FKG-UHT* Vol. 1 No. 2
19. Ridwan Endi. 2013. Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan Dalam Penelitian. *J Indon Med Assoc*, Volum: 63, Nomor: 3, Maret, 2013.
20. Rukmini A, 2007. Regenerasi Minyak Goreng Bekas Dengan Arang Sekam Menekan Kerusakan Organ Tubuh. *Seminar Nasional Teknologi 2007*. ISSN 1978-9777.
21. Williams W. David, Kuriyama T, Silva S, Malic S, Lewis OAM, 2000. Candida Biofilms and Oral Candidosis: Treatment and Prevention. *Periodontology* 2000 2011, Vol. 55, p. 250–265. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21134239>. Akses 31 Maret, 2014
22. Jawetz M, Adelberg. 2005. *Mikrobiologi Kedokteran (Medical Microbiology)* Edisi 20. EGC. p: 120-139, 627-629
23. Baratawidjaja KG. 2009. *Imunologi Dasar*. 8th ed. Jakarta: Balai Penerbit FKUI
24. Uwamahoro N, Jiyoti Verma-Gaur, Hsin-Hui S, et al. 2014. The Pathogen *Candida albicans* Hijacks Pyroptosis for Escape From Macrophages. p. 1-11. Available from file
25. Mathews HL, Witek-Janusek L. 1998. Antifungal activity of interleukin-2-activated natural killer (NK1.1+) lymphocytes against *Candida albicans*. *J Med Microbiol.* 1998 Nov;47(11):1007-14. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9822300>
26. Wijayanti PD. 2012. Daya Hambat Ekstrak *Stichopus hermannii* (Teripang Emas) Terhadap Pertumbuhan Jamur *Candida albicans*. *Skripsi. FKG Universitas Hangtuah Surabaya*. N Sarhazizadeh, et al., 2014).^{25,26}
27. Arif Tasleem, Bhosale J.D, Kumar Naresh, Mandal T.K, Bendre R.S, Lavekar G.S, Dabur Rajesh, 2009. Natural Products-Antifungal Agents Derived From Plants. *Journal of Natural Products Research* Vol.11, No.7, July 2009, 621-638. Available from <http://li123-4.members.linode.com/files/Natural%20products%20antifungal%20agents%20derived%20from%20plants.pdf>
28. Cushnie T.P Tim and Andrew J Lamb, 2005. Antimicrobial Activity of Flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agent* 26 (2005) 343-356.
29. Sendih Skolastika and Gunawan, 2006. Keajaiban Teripang Penyembuh Mujarab Dari Laut. Jakarta: Agromedia Pustaka, p. 31
30. Singhal Manmohan and Ratra Purnima. 2013. Antioxidant Activity, Total Flavonoid and Total Phenolic Content of *Musa acuminata* Peel Extracts. *Global Journal of Pharmacology* 7 (2): 118-122, 2013. P:121
31. Dean DA, Burchard KW. 1996. Fungal infection in surgical patients. *Am J Surg*; 17:374-82

