

**DISERTASI**

**ANALISIS EFEK EKSTRAK DAUN MIANA (*Coleus Scutellariodes* [L] Benth) TERHADAP FUNGI LOAD, EKSPRESI mRNA GEN IL-37, KADAR IgM DAN EKSPRESI mRNA TOPOISOMERASE II PADA MENCIT STRAIN BALB/c YANG DIINDUKSI *CANDIDA ALBICANS* TRANSVAGINAL**

*ANALYSIS OF THE EFFECT OF MIANA LEAF (*Coleus Scutellariodes* [L] Benth) EKTRACT ON FUNGI LOAD, IL-37 mRNA GENE EXPRESSION, IgM PROFILE AND TOPOISOMERASE II mRNA GENE EXPRESSION ON MICE BALB/ c STRAINS AT INDUCTION *CANDIDA ALBICANS* TRANSVAGINAL*

**MARNI BR KARO  
P0200314411**



**PROGRAM STUDI S3 ILMU KEDOKTERAN  
PROGRAM PASCA SARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDIN  
MAKASSAR  
2017**

**ANALISIS EFEK EKSTRAK DAUN MIANA (*Coleus Scutellariodes [L] Benth*) TERHADAP FUNGI LOAD, EKSPRESI mRNA GEN IL-37, KADAR IgM DAN EKSPRESI mRNA TOPOISOMERASE II PADA MENCIT STRAIN BALB/c YANG DIINDUKSI *CANDIDA ALBICANS* TRANSVAGINAL**

Disertasi

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Doktor

Program Studi

Ilmu kedokteran

Disusun dan diajukan oleh

MARNI BR KARO

Kepada

**PROGRAM STUDI S3 ILMU KEDOKTERAN**

**SEKOLAH PASCA SARJANA**

**UNIVERSITAS HASANUDIN**

**MAKASSAR**

**2017**

## DISERTASI


EFEK EKSTRAK DAUN MIANA (*Coleus Scutellarioides [L] Benth*)  
TERHADAP FUNGI LOAD, EKSPRESI mRNA IL-37, KADAR IgM  
DAN EKSPRESI mRNA TOPOISOMERASE II PADA MENCIT  
STRAIN BALB/c YANG DIINDUKSI CANDIDA ALBICANS  
TRANS VAGINAL


Disusun dan diajukan oleh

**MARNI BR KARO**  
Nomor Pokok P0200314411

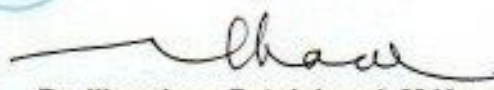
telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Disertasi  
pada tanggal 05 Desember 2017  
dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui  
Komisi Penasehat,


  
Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D., SpMK(K)  
Promotor

  
Prof. dr. Rosdiana Natsir, Ph.D., Sp.Biok  
Ko-Promotor

Ketua Program Studi S3  
Ilmu Kedokteran,

  
Dr. Ilhamjaya Patelelongi, M.Kes  
Ko-Promotor

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Hasanuddin,

  
Prof. dr. Mochammad Hatta, Ph.D., SpMK(K)

  
Prof. Dr. dr. Andi Asadul Islam, Sp.BS (K)

## **PERNYATAAN KEASLIAN DISERTASI**

Yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : Marni Br Karo

Nomor mahasiswa : P0200314411

Program studi : S3 Kedokteran Sekolah Pascasarjana  
UNHAS

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis/disertasi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambialihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis/disertasi ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Desember 2017

Yang Menyatakan

Marni Br Karo

## DAFTAR TIM PENGUJI

- Promoter** : Prof.dr.Moch Hatta, Ph.D, SpMK (K)
- Co-Pomotor** : Prof.dr.Rosdiana Natsir, Ph.D, Sp.Biok
- Ko-Promotor** :\_Dr. Ilhamjaya Patelelongi, M.Kes
- Anggota** : 1. Prof.Dr.dr.Maria Bintang, MS  
2. Prof. .Muh.Nasrum Massi, Ph.D  
3. Prof. Dr.dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)  
4. Dr.dr. Khaeruddin Djawad, Sp.KK(K)  
5. dr.Cahyono Kaelan, PhD, Sp.A (K), Sp.S  
6. Dr. dr. Rizalinda Sjahril, Ph.D

## PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan pada Tuhan Yang Maha Esa atas nikmat kesempatan dan kesehatan serta karuniaNya sehingga dapat menyelesaikan penulisan disertasi dengan judul “**Analisis Efek Ekstrak Daun Miana (*Coleus Scutellariodes [L] Benth*) terhadap Fungi Load, Ekspresi mRNA Gen IL-37, Kadar IgM Dan Ekspresi mRNA Gen Topoisomerase II pada Mencit Strain BALB/c yang Diinduksi *Candida Albicans* Transvaginal**”. Disertasi ini merupakan salah satu syarat untuk mencapai gelar kesarjanaan S3 di Universitas Hasanuddin, Progran Studi Ilmu kedokteran.

Selesainya penulisan disertasi ini berkat bantuan berbagai pihak, sehingga penulis ingin menyampaikan rasa hormat, terimakasih dan penghargaan yang tak terhingga pada **Prof.dr.Moch Hatta, Ph.D, SpMK(K)** sebagai Promotor, **Prof.dr.Rosdiana Natzir, Ph.D, SpBiok** dan **Dr.dr. Ilhamjaya Patellongi, M.Kes**, sebagai CO-Promotor yang telah banyak memberikan inspirasi, membantu mengatasi masalah, memberikan bimbingan dan motivasi sampai penulis dapat menyelesaikan disertasi ini.

Terimakasih juga kepada tim penguji eksternal, **Prof.Dr.drh.Maria Bintang, MS.** yang senantiasa membimbing memberikan inspirasi dan memotivasi terus menerus , **Prof. .Muh.Nasrum Massi, Ph.D** yang dalam penulisan ini mulai dari pemilihan judul sangat banyak memberikan masukan dan arahan, **Prof. Dr.dr. Syahrul Rauf, Sp.OG(K)** yang memotivasi penulis untuk meneliti herbal ke *Candidia albicans*, **Dr.dr. Khaeruddin Djawad, Sp.KK(K)** yang memberikan dukungan dalam penelitian ini, **dr.Cahyono Kaelan, PhD, Sp.A (K), Sp.S** dan **dr. Rizalinda Sjahril, Ph.D** yang sangat baik dan bersedia meluangkan waktu untuk berdiskusi.

Di kesempatan ini penulis juga menyampaikan ucapan terimakasih yang sangat dalam sebagai wujud penghargaan yang tulus kepada kedua orang tua tercinta ayahanda **Sungkunen Karo-karo** (alm) semoga beliau mendapat tempat yang mulia disisi Tuhan Yang Maha Esa dan ibunda **Rengges br Sembiring Meliala** (alm) yang semasa hidupnya beliau selalu memberikan kasih sayang yang tulus dalam memelihara dan membesarkan serta selalu memberi dorongan, semangat, bantuan dan doa selama ini kepada penulis, semoga beliau mendapat tempat yang mulia disisi Tuhan Yang Maha Esa, serta kepada bapak mertua **J.Basaku Sembiring M** (alm) semoga beliau mendapat tempat yang mulia di sisi Tuhan Yang Maha Esa dan ibu Mertua **Sikap br Sitepu (alm)** yang memberi semangat, dukungan dan doa semasa hidupnya semoga beliau mendapat tempat yang mulia di sisi Tuhan Yang Maha Esa.

Teristimewa kepada suami tercinta **P.Terkelin Sembiring**, terimakasih yang tak terhingga atas segala kesabaran, semangat, motivasi dan dukungan moril dan material serta curahan doa selama penulis menempuh pendidikan dan kepada anak kami tersayang **Leonardus Heiki Kelani, Michael Ralou, Agatha Felecia Kirana** terimakasih atas pengorbanan, dukungan, pengertian dan doa kalian selama ibu mengikuti pendidikan.

Kepada Kakak **Dr. Wa Ode Salma, M.Kes** terimakasih yang tak terhingga atas segala kesabaran dalam memberikan bimbingan serta semangat dan motivasi selama penulis memulai studi sampai tahap akhir.

Secara umum prognosis pada perempuan dengan *kandidiasis vulvovaginalis* biasanya menunjukkan respon yang baik terhadap pengobatan. Tetapi disamping itu kandidiasis vulvovaginal rekuren dapat terjadi sampai 5 % dari wanita yang sehat. Beberapa faktor predisposisi kandidiasis vulvovaginalis yang antara lain diabetes dan terapi immunosupresif. Selain itu penelitian terbaru juga menemukan peningkatan kandidiasis vulvovaginal rekuren pada wanita yang sedang mengandung terutama pada semester ke-tiga pada masa kehamilannya (Simanjuntak, 2008).

Sebagian wanita penderita kandidiasis vagina simptomatik tidak menunjukkan respon yang baik terhadap terapi dan timbul keadaan infeksi kronik. Pada keadaan timbulnya kandidiasis berulang yang disebabkan oleh infeksi yang *relaps* dapat disimpulkan bahwa terapi pertama telah gagal. Hal ini mungkin terjadi karena adanya organisme yang tersembunyi dalam lumen atau dalam jaringan pada mukosa vagina. Diduga yang menjadi sumber infeksi kandidiasis vagina adalah tinja yang mengandung *Candida*, kulit lipat paha dan genetalia pasangan seksual yang mengandung *Candida*, kuku dan kotoran di bawah kuku yang mengandung *Candida* dan air yang terkontaminasi *Candida* (Anita, 2012).

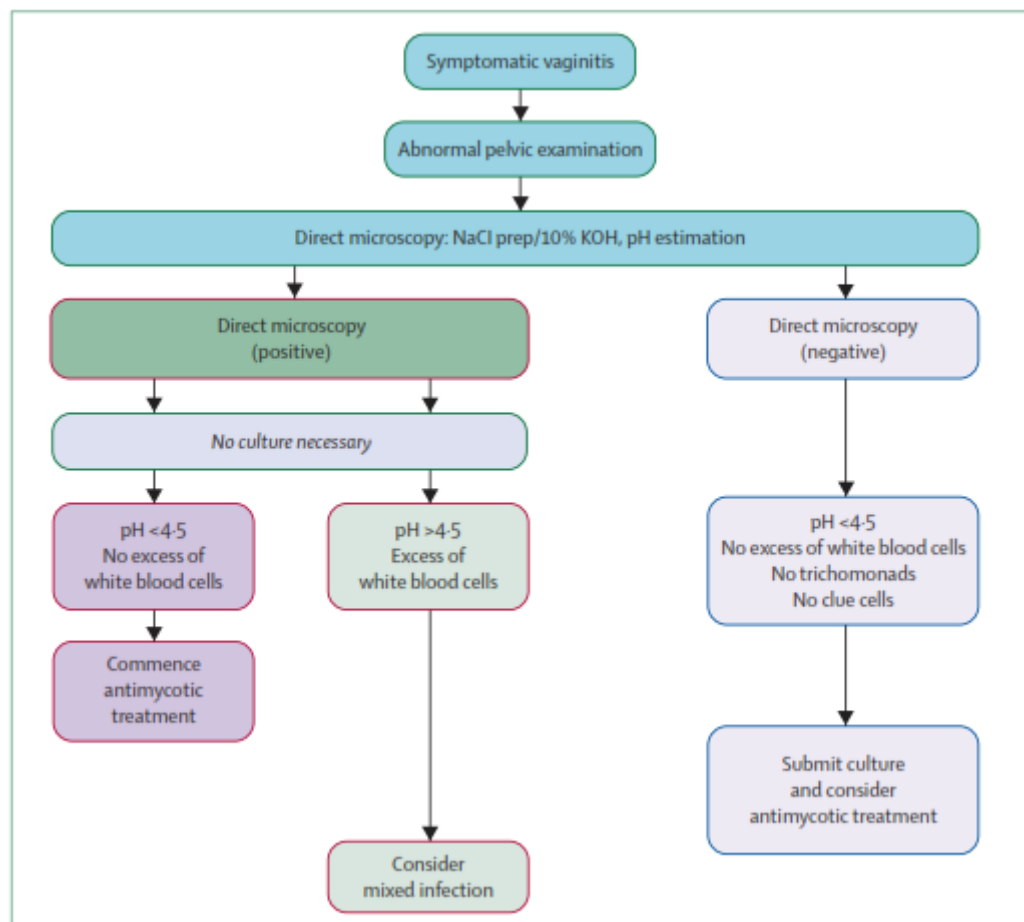
Dalam hal ini, estrogen berperan dalam menentukan kadar zat gula sebagai simpanan energi dalam bentuk glikogen. Glikogen

merupakan nutrisi dari *Lactobacillus* yang akan dimetabolisme untuk pertumbuhannya. Sisa dari metabolisme yang ditarik oleh enzim merupakan berbagai persenyawaan hidrat arang yang lebih rendah selanjutnya akan diuraikan lebih lanjut menjadi asetaldehid, asam piruvat, dan akhirnya asam laktat. Asam laktat ini yang menentukan suasana asam di dalam vagina dengan potensial hidrogen (pH) di kisaran 3.8-4.2 (Anita, 2012).

#### **2.1.4. Diagnosis vulvovaginal candidosis**

Prosedur Identifikasi *C.albican* menurut Wahyuningsih (2012) adalah sebagai berikut memilih beberapa koloni yang tumbuh terpisah, koloni tersebut disuspensi ke dalam 1 mL akuades dengan konsentrasi  $10^5$  sel/ml, biakan suspensi tersebut dalam media kromogenik yaitu Chrom-agar-*Candida* (CAC) dan dibungkus dengan kertas aluminium untuk menghindari pengaruh cahaya, selanjutnya diinkubasi pada suhu 35-37°C selama 48 jam, spesies ditentukan berdasarkan warna koloni yang tumbuh. *C.albicans* tumbuh sebagai koloni hijau terang (HT) dengan bagian tepi memucat, *C.tropicalis* berwarna ungu tua di puncak koloni dan bagian tepi ungu pucat, sedangkan koloni *C. krusei* berwarna merah muda dengan permukaan kasar, dan *C. parapsilosis* tumbuh sebagai koloni berwarna putih pucat dan koloni *C. Glabrata* berwarna merah muda gelap dengan bagian tepi memucat (Eraso, et al, 2006). Koloni *Candida albican* dilanjutkan identifikasi

molekularnya dengan *Direct Colony*PCR (Liguori, et al, 2010). Sementara itu Sobel (2007) melakukan tahapan diagnosis vulvovaginal candidiosis dengan tahapan seperti disajikan pada diagram alir pada Gambar 7.



Gambar 7. Tahapan diagnosis *vulvovaginal candidiosis* (Sobel, 2007)

Metode yang paling umum untuk mengidentifikasi spesies *C.albicans* adalah tes untuk isolat *C.albicans*, karena organisme ini yang paling banyak ditemukan tumbuh dari sampel klinik. Tes-tes ini merupakan tes yang sederhana dan cepat, termasuk profil

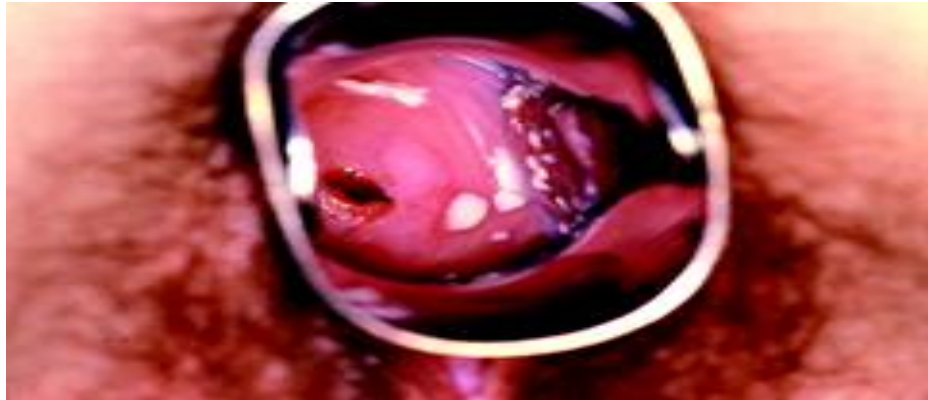
asimilasi karbohidrat yang memungkinkan untuk mengidentifikasi sampai level spesies dan *Tes germ tube* yang bergantung pada kemampuan *C.albicans* untuk memproduksi *germ tube* pada serum

Waktu yang dibutuhkan untuk identifikasi spesies *C.albicans* dapat diperpendek dengan pendekatan ini, yaitu menggunakan media agar yang memungkinkan untuk mendiferensiasi spesies *C.albicans* dari warna koloni dari swab vagina, metode molecular yaitu *C.albicans* Peptide Nucleic Acid Fluorescence yang sangat cepat (2,5 jam) untuk membedakan spesies *C.albicans* dari spesies non albicans, tes ini sangat sensitif dan spesifik, Dengan tes ini dapat menghemat biaya karena hasil dapat diperoleh lebih cepat dan terapi antijamur dapat menjadi lebih spesifik (Shing, et al, 2010).

Dasar dari resistensi candidiasis bersifat kompleks dan belum secara lengkap dimengerti. Respon imun yang diperantarai sel, terutama CD4, penting dalam mengontrol candidiasis mucocutaneous dan netrofil mungkin sebagai komponen yang penting pada candidiasis sistemik (Shing, et al, 2010).

Kandidiasi vulvovaginalis (KVV) adalah penyakit infeksi membran mukosa vagina yang disebabkan oleh *Candida* spp (Achkar, 2010). Penyakit ini merupakan penyebab vaginitis kedua setelah vaginosis bakterial, ditandai dengan gatal di daerah vulva

diserta dengan sekret seperti susu, berwarna putih kekuningan (Gambar 8.) (Rathod, et al, 2010: Kuswadji, 2007).



Gambar 8. Pemeriksaan inspekulo pada *vulvovaginal candidiosis* (Rathod, et al, 2010)

*Candida spp* merupakan flora normal yang dapat ditemukan pada manusia dan hewan. Jamur ini juga dapat menginfeksi pada lingkungan rumah sakit. Kolonisasi orofaring dengan *Candida spp* terdapat pada 50% orang sehat, dan dapat juga ditemukan pada 40-60% sampel feses orang sehat. Selain itu, *C.albicans* merupakan organisme komensal yang asimptomatik pada 20%-25% mukosa vagina wanita sehat dan hingga 30% pada wanita hamil (Kumar, 2009). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Sujit et al. 2008 diperoleh bahwa prevalensi kandidiasis vulvovaginal paling tinggi pada kelompok umur 16-20 tahun (9,2%), diikuti oleh kelompok umur 21-25 tahun (7,4%), lalu kelompok umur 26-30 tahun (6,6%) (Kumar, 2009).