

RESPON IMUN TUBUH TERHADAP KANDIDIASIS VULVOVAGINAL

dr. Susilawati, M.Kes

Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E., SpPark, Ph.D

Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed

Dr. Salni, S.Si., M.Si

Respon Imun Tubuh Terhadap Kandidiasis Vulvovaginal
copyright © Mei 2023

Penulis : dr. Susilawati, M.Kes
Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E., SpPark,
Ph.D
Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed
Dr. Salni, S.Si., M.Si
Editor : dr. Susilawati, M.Kes
Setting Dan Layout : Ardatia Murty
Desain Cover : dr. Susilawati, M.Kes

Hak Penerbitan ada pada © Bening media Publishing 2023.
Anggota IKAPI No. 019/SMS/20

Hakcipta © 2023 pada penulis
Isi diluar tanggung jawab percetakan

Ukuran 15,5 cm x 23 cm
Halaman : v + 69 hlm

Hak cipta dilindungi Undang-undang
Dilarang mengutip, memperbanyak dan menerjemahkan
sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari
Bening media Publishing

Cetakan I, Mei 2023



Jl. Padat Karya
Palembang – Indonesia
Telp. 0823 7200 8910
E-mail : bening.mediapublishing@gmail.com
Website: www.bening-mediapublishing.com

ISBN : 978-623-8006-93-9

KATA PENGANTAR

Assalamualaykum wrwb. Puji dan syukur senantiasa penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT Tuhan yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang. Selawat dan salam selalu tercurah kepada Rasullullah Muhammad SAW. Berkah, rahmat dan izin dari Allah SWT yang menyebabkan buku monograf dengan judul “Respon Imun Tubuh terhadap Kandidiasis Vulvovaginal” sudah selesai disusun.

Sesuai dengan judulnya, buku ini membahas tentang “Respon Imun Tubuh Terhadap Kandidiasis Vulvovaginal”. Pada kondisi tertentu, *Candida* dapat menyebabkan patogenitas yang merupakan akibat dari respon imun tubuh, sehingga penting untuk memahami respon imun tubuh terhadap *Candida* sp pada kasus kandidiasis vulvovaginal. Buku ini juga memberikan informasi seputar kandidiasis vulvovaginal, mulai dari penyebab, patogenitas, faktor risiko, penegakkan diagnosis (metode kultur, pemeriksaan biokimiawi dengan fermentasi dan metode multiplex-PCR), sampai tatalaksana kandidiasis vulvovaginal.

Morinda citrifolia sudah sering digunakan masyarakat sebagai obat tradisional. Beberapa penelitian baik secara invitro maupun invivo menyatakan buah *Morinda citrifolia* memiliki kandungan senyawa kimia yang bersifat sebagai antimikroba, antikanker, antioksidan, immunomodulator dan

antijamur. Pada buku ini juga dibahas efektifitas *Morinda citrifolia* sebagai antijamur khususnya antikandida.

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dan memberikan ide serta saran dalam penyusunan buku ini. Kepada Prof. dr. H. Chairil Anwar, DAP&E, Sp.Park, Ph.D, Dr.dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed dan Dr. Salni, S.Si., M.Si, yang telah memberikan bimbingan, masukan dan ide-ide cemerlang dalam penyusunan buku monograf ini.

Pada akhirnya, penulis sangat mengharapkan saran dan kritik yang membangun dari para pembaca untuk kesempurnaan penulisan buku ini di masa yang akan datang. Penulis berharap buku ini memberikan manfaat bagi pembaca khususnya di bidang imunologi jamur dan bidang mikologi pada umumnya serta efektifitas *Morinda citrifolia* sebagai antijamur khususnya antikandida.

Palembang, Mei 2023

Tim Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
DAFTAR ISI.....	v
BAB I PENDAHULUAN.....	1
BAB II KANDIDIASIS VULVOVAGINAL	3
A. Pengertian Kandidiasis Vulvovaginal.....	3
B. Prevalensi KVV	3
C. Faktor Risiko KVV	4
D. Etiologi KVV.....	8
E. Patogenisitas KVV	8
F. Manifestasi Klinis KVV.....	10
G. Diagnosis KVV.....	10
H. Tatalaksana KVV.....	20
BAB III RESPON IMUN TUBUH TERHADAP C	
<i>ALBICANS</i>	27
A. Respon Imun Tubuh Terhadap Jamur.....	27
B. Peran IL-37 dalam Infeksi <i>Candida Albicans</i>	42
BAB IV EKSTRAK <i>MORINDA CITRIFOLIA</i> SEBAGAI	
ANTIJAMUR.....	49
A. Kandungan <i>M.Citrifolia</i>	50
B. Aktivitas Antijamur <i>M.Citrifolia</i>	51
BAB V PENUTUP	55
DAFTAR PUSTAKA.....	57
BIODATA PENULIS.....	67

Kandidiasis vulvovaginal (KVV), adalah infeksi mukosa yang sangat umum pada saluran reproduksi wanita bagian bawah yang disebabkan oleh jamur oportunistik polimorfik spesies *Candida* seperti *Candida albicans*, *Candida glabrata*, atau *Candida krusei*. [1,2] KVV merupakan penyebab kedua terbanyak vaginitis setelah vaginosis bakterial anaerob. Setidaknya 75 – 80% wanita pernah menderita satu episode KVV selama hidupnya, dan 9% mengalami lebih dari tiga episode dalam satu tahun, yang disebut dengan kandidiasis vulvovaginalis rekuren. [3] Di Indonesia, kandidiasis vulvovaginal rekuren diderita lebih dari 5 juta wanita tiap tahunnya dengan prevalensi tahunan 4184 per 100.000 wanita. [3,4]

Sebagian besar jamur berinteraksi komensal (simbiosis) dengan hospes, dan respon imun menciptakan toleransi antara hospes dengan jamur komensal. Jika keseimbangan antara respon imun dan jamur terganggu, jamur akan menjadi lebih oportunistik pada pasien, respon imun inang terhadap infeksi dilakukan oleh sel imun bawaan dan adaptif. [14,40]

Peningkatan resistensi fungisida di antara populasi patogen merupakan masalah yang muncul terutama di bidang medis. *Candida albicans* dapat menciptakan kondisi kelangsungan hidup dan kolonisasi yang ideal untuk bakteri lain, sehingga koinfeksi dapat menyebabkan penyakit menular yang lebih parah dan resistensi obat. Oleh karena itu, perlu diketahui gambaran dalam respon imun tubuh terhadap KKV. Ulasan artikel berikut ini akan membahas mengenai respon imun tubuh terhadap KKV.

A. Pengertian Kandidiasis Vulvovaginal

Kandidiasis vulvovaginal (KVV), adalah infeksi mukosa yang sangat umum pada saluran reproduksi wanita bagian bawah, disebabkan oleh jamur oportunistik polimorfik spesies *Candida* seperti *Candida albicans*, *Candida glabrata*, atau *Candida krusei*. Mikrobiota normal *Candida albicans* sebenarnya mengkolonisasi lumen vagina dan bersifat komensal. Infeksi simptomatik terjadi akibat peradangan mukosa berlebihan, terutama disebabkan oleh pertumbuhan berlebih jamur di vagina, yang dilanjutkan dengan invasi epitel dan produksi efektor virulensi.[1,2]

B. Prevalensi KVV

KVV merupakan penyebab kedua terbanyak vaginitis setelah vaginosis bakterial anaerob. Setidaknya 75 – 80% wanita pernah menderita satu episode KVV selama hidupnya, dan 9% mengalami lebih dari tiga episode dalam satu tahun, yang disebut dengan kandidiasis vulvovaginal rekuren. Di Indonesia, kandidiasis vulvovaginal rekuren mempengaruhi lebih dari 5 juta

wanita tiap tahunnya dengan prevalensi tahunan 4184 per 100.000 wanita.[3,4]

C. Faktor Risiko KVV

Episode KVV tidak dapat dikaitkan dengan pemicu tertentu. Kerentanan individu terhadap infeksi tergantung pada faktor intrinsik dan ekstrinsik. Faktor risiko spesifik hospes, seperti mekanisme pertahanan lokal, usia dan status hormonal, kehamilan, alergi, stres psikososial, masalah metabolisme, immunosupresi, dan kerentanan genetik individu berperan dalam virulensi jamur ini. [8,9]

Faktor imunologik

Faktor genetik berkontribusi pada perkembangan KVV atau kekambuhannya. Penelitian melaporkan bahwa wanita dari etnis Afrika menunjukkan peningkatan risiko KVV. Hal ini mungkin diakibatkan oleh kecenderungan kurangnya populasi laktobasilus pada wanita etnis Afrika. Mutasi polimorfisik genetik pada antigen golongan darah menyebabkan produksi sitokin (IL-17, faktor nekrosis tumor dan IL-6) yang tidak adekuat ketika terjadi kontak dengan *Candida*. Hal ini menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap KVV rekuren. Selain itu, wanita dengan diatesis atopik dan alergi tipe I mengalami KVV lebih sering daripada orang tanpa atopi. [8,11]

Faktor hormonal

Glikogen berfungsi sebagai substrat nutrisi untuk jamur di epitel vagina. Terdapat hubungan antara fase siklus hormonal dengan KVV yang dipengaruhi oleh estrogen. Kebanyakan wanita mengalami KVV selama fase luteal. Gejala cenderung hilang ketika kadar estrogen turun selama menstruasi. Beberapa penelitian melaporkan insiden kolonisasi *Candida* dan KVV yang lebih tinggi pada wanita yang menggunakan pil kontrasepsi oral. Asupan kontrasepsi meningkatkan kadar glikogen vagina, memberikan kondisi yang lebih baik untuk pertumbuhan *Candida*. Suatu penelitian melaporkan bahwa risiko pengembangan KVV meningkat selama 5 tahun pertama setelah penempatan IUD (*intrauterine device*) levonorgestrel, dengan risiko paling tinggi dalam tahun pertama penempatan. Hal ini berbanding terbalik dengan progesteron, yang diketahui dapat mengurangi kemampuan *C. albicans* untuk mengembangkan bentuk hifa.[8]

Faktor metabolik

Wanita dengan diabetes melitus (DM) memiliki peningkatan risiko untuk mengalami KVV. Risiko ini makin meningkat bila kadar kadar glukosa serum pasien tidak terkontrol. Hiperglikemia menyebabkan peningkatan adhesi jamur dan pertumbuhan, dan indeks glikemik 10-11 mmol/L dapat merusak mekanisme pertahanan hospes. *C. albicans*

menunjukkan kemampuan tinggi untuk mengikat sel epitel vagina dalam studi *in vitro*. Blastospora menunjukkan protein permukaan yang diinduksi glukosa yang mendorong adhesi ke sel epitel vagina, dan peningkatan protein ini mengganggu pengenalan melalui fagosit neutrofil. Migrasi neutrofil berkurang dan fungsinya terganggu, termasuk fungsi fagositosis, adhesi, kemotaksis, dan pembunuhan intraseluler, akibatnya akan meningkatkan sensitivitas terhadap KVV.[8,11]

Berdasarkan pandangan klinis, wanita dengan DM seringkali tidak responsif terhadap pengobatan antijamur standar. Dibandingkan dengan wanita sehat, kolonisasi pada wanita DM lebih sering disebabkan oleh spesies *non-albicans*, seperti *C. glabrata*.[8]

Faktor gaya hidup

Berbagai faktor gaya hidup dapat memiliki pengaruh yang signifikan terhadap perkembangan KVV. Beberapa penelitian melaporkan bahwa konsumsi makanan yang kaya gula dan karbohidrat, serta produk susu, dapat menyebabkan peningkatan pertumbuhan jamur. Sebaliknya, penelitian yang lain melaporkan bahwa yogurt, dedak gandum, dan biji rami mungkin memiliki efek positif dalam mencegah pertumbuhan jamur. Terlepas dari dasar teoretisnya, temuan ini tidak didukung dengan bukti yang adekuat.[8]

Perilaku seksual berperan terutama dalam infeksi ulang. Suatu penelitian menunjukkan bahwa mikroorganisme oral dapat ditularkan dari rongga mulut ke vagina. Kebersihan alat kelamin juga dapat menjadi faktor risiko KVV. Higienitas pribadi yang buruk dan frekuensi hubungan seksual yang tinggi meningkatkan kemungkinan kolonisasi KVV dan KVV rekuren. Wanita disarankan untuk menghindari mencuci area genital secara berlebihan dan menggunakan bahan yang berpotensi mengiritasi seperti sabun berparfum, mandi busa, bedak atau semprotan vagina. Penggunaan pakaian ketat dan pakaian dalam sintesis juga dapat meningkatkan pertumbuhan jamur karena peningkatan kelembapan dan suhu perineum.[8]

Faktor eksogen lain

Wanita dengan kolonisasi *Candida* memiliki risiko 33% lebih tinggi terkena KVV setelah pengobatan antibiotik dibandingkan wanita yang tidak memiliki kolonisasi. Adanya eliminasi *laktobasilus* vagina dan usus yang disebabkan oleh antibiotik. Akibatnya, pasien kekurangan perlindungan terhadap mikroorganisme patogen karena *laktobasilus* memiliki kemampuan untuk menempel pada sel epitel vagina dan menghambat pertumbuhan jamur patogen.[8]

Beberapa *laktobasilus* memiliki efek antagonis pada *Candida*. Secara *in vitro*, laktobasili juga menunjukkan efek fungisidal dan imunostimulasi langsung. Hal ini terjadi akibat

beberapa interaksi diantaranya: *Laktobasilus* dapat memblokir perjalanan mikroba patogen dari saluran pencernaan ke dalam vagina, memodulasi respons imun hospes, memengaruhi pertahanan epitel dan dengan demikian memengaruhi ekspresi gen inflamasi yang diinduksi KVV.[8]

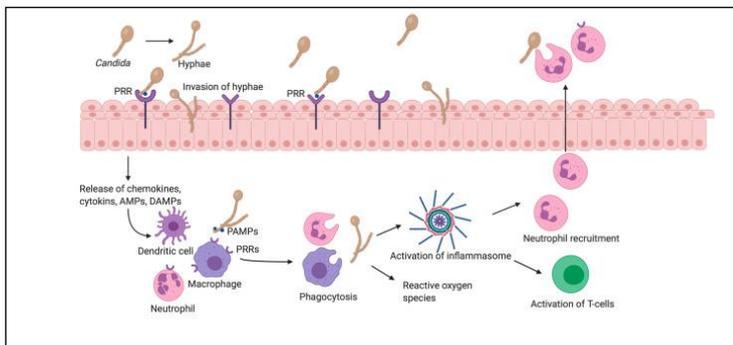
D. Etiologi KVV

KVV paling banyak disebabkan oleh *Candida albicans* (90%). Spesies *Candida non-albicans* (CNA) menyebabkan sekitar 10% insidensi KVV, 8% disebabkan oleh *Candida glabrata*, dan sisanya oleh *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, dan *Candida tropicalis*. Gejala dari infeksi spesies CNA sering dilaporkan lebih ringan daripada yang dialami selama VVC yang disebabkan oleh *Candida albicans*. [1,12]

E. Patogenisitas KVV

Selama proses patogenik, *Candida* mengalami transisi dari bentuk blastospora ke bentuk hifa yang reversibel, menyebabkan perubahan jenis karbohidrat permukaan dan memengaruhi adhesi dan invasi sel epitel vagina. *Candida* menginfeksi sel epitel vagina secara langsung melalui invasi hifa atau secara tidak langsung melalui kontak antara PAMP (*Pathogen-associated Molecular Factors*) dengan reseptor yang

disebut PRR (*Pattern Recognition Receptors*). Ikatan ini akan memicu mediator imun inflamasi kontak, seperti kemokin, sitokin, peptida antimikroba, akan disekresikan dan merekrut sel imun bawaan, seperti makrofag, sel dendritik, dan neutrofil. Sel-sel ini juga mengenali PAMP melalui PRR pada permukaannya, berikatan dengan patogen, dan menstimulasi eliminasi *Candida* melalui fagositosis.[1,8,19]



Gambar 1. Patogenesis Kandidiasis Vulvovaginal[8]

Adhesi koloni *Candida* ke sel epitel vagina berkontribusi besar terhadap proses infeksi. Proses ini didorong oleh komponen permukaan sel (adhesin), yang mengenali ligan hospes, seperti protein serum, dalam matriks ekstraseluler jaringan hospes (misalnya, laminin, fibronektin, kolagen, vitronektin, dan entaktin).[8]

F. Manifestasi Klinis KVV

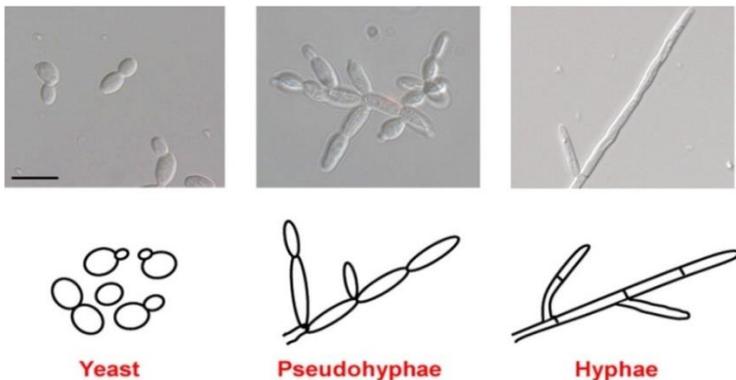
Tanda dan gejala kemungkinan kandidiasis vulvovaginal adalah keluarnya cairan seperti keju, kental, atau flokulan; gatal; peradangan atau kemerahan pada vulva atau vagina; dan relatif tidak adanya bau. Adanya bau amis mengurangi kemungkinan diagnosis kandidiasis.[12,21]

Gejala gatal merupakan keluhan utama dari 90% pasien KVV. Sebagian besar wanita premenopause mengalami kandidiasis yang terbatas pada gejala vestibulum dan vulva yang terjadi sebelum periode menstruasi, sedangkan wanita paskamenopause mengalami kandidiasis pada daerah selangkangan dan vulva. Pada kasus KVV rekuren, dapat dijumpai edema labia minora edematous dan fisura/skar linear yang terbakar. Diketahui bahwa hanya 35-40% dari semua wanita dengan keluhan gatal yang benar-benar mengalami KVV.[8,22]

G. Diagnosis KVV

Anamnesis dan pemeriksaan diagnostik yang tepat sangat penting untuk menegakkan diagnosis KVV. [8,12] Pemeriksaan laboratorium perlu dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis KVV selain dari gejala dan gambaran klinis. Anamnesis dan pemeriksaan ginekologi pasien merupakan langkah awal, kemudian

dilakukan pemeriksaan swab vagina dengan pembuatan preparat kaca objek untuk pemeriksaan di bawah mikroskop. Pemeriksaan ini dapat dilakukan dengan menggunakan larutan garam isotonik ataupun larutan KOH 10% dengan pembesaran 400 kali. Gambaran hifa yang jelas pada pemeriksaan mikroskopis merupakan kriteria utama untuk diagnosis yang tepat; namun, gambaran ini hanya dapat diamati pada 50-80% kasus positif. Gambaran ini penting karena pembentukan hifa merupakan penanda telah terjadi invasi jaringan. Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa *C. albicans* memiliki tingkat invasi jaringan yang lebih rendah tanpa adanya hifa dalam pemeriksaan mikroskopis.[8]



Gambar 2. Morfologi *Candida albicans* di bawah mikroskop[24]

Dalam beberapa kasus, jumlah *Candida* yang rendah menyebabkan kesulitan dalam deteksi mikroskopis. KVV rekuren memerlukan uji kultur; namun,

metode ini tidak rutin dilakukan, biasanya pada penentuan konsentrasi hambat minimal antijamur uji kultur ini baru dilakukan. Media kultur khas untuk mendeteksi *Candida spp.* adalah agar glukosa Sabouraud 2%. Media kromogenik mungkin lebih unggul karena lebih sensitif terhadap *Candida* dan, dalam kasus kultur campuran, *Candida spp* tertentu dapat segera diidentifikasi dengan cara ini. Metode diagnostik lain untuk mendeteksi *Candida* adalah tes hibridisasi DNA, yang memiliki sensitivitas dan spesifisitas 84,2% dan 96,3%, atau tes deteksi kualitatif antigen *Candida* dengan sensitivitas dan spesifisitas masing-masing sekitar 93% dan 95%.[8]

Prosedur Pemeriksaan *Candida*

Pemeriksaan dengan Kultur Media ASD

Alat

- 1) Lidi kapas steril
- 2) Tabung *scrub cup*
- 3) Autoklaf
- 4) Oven
- 5) Erlemeyer
- 6) Lampu spritus
- 7) Kompor listrik
- 8) Gelas ukur
- 9) *Petri dish*

10) Pipet ukur

Bahan

- 1) Agar Sabouraud Dextrosa (ASD) dengan komposisi Dextrosa 20 g, Peptone 10 g, Agar 17 g, dan Aquadest 1000 ml.
- 2) Antibiotik kloramfenikol 250 mg.

Prosedur

- 1) Lidi kapas dan tabung *scrub cup* disterilkan terlebih dahulu dengan sterilisasi kering menggunakan oven suhu 180 °C selama 2 jam [60]
- 2) Pengambilan spesimen pemeriksaan dengan cara sebagai berikut: pada posisi litotomi vagina dibuka menggunakan spekulum steril. Dengan menggunakan lidi kapas steril sekret diambil dengan mengusap dinding vagina mulai komisura posterior dan diputar searah jarum jam. [60]
- 3) Pembuatan media ASD: semua bahan yang terkandung dalam ASD dicampur jadi satu, kemudian di sterilisasi di *autoclave* dengan suhu 121 °C selama 15 menit. Kemudian setelah hangat-hangat kuku ditambahkan kloramfenikol 50 mg/l, dan distribusikan ke petri atau tabung, pH 5,6 kurang lebih 0,2 dan suhu 25 °C. [60]

- 4) Spesimen swab vagina dioleskan secara *zig zag* pada media ASD, kemudian diinkubasi pada suhu 30 °C selama 24-48jam. Untuk pengamatan warna, bentuk, konsistensi, dan ukuran dari koloni *Candida sp.* [60]

Interprestasi: positif bila tumbuh koloni dengan warna putih krem, bentuk bulat, melengkung, konsistensi lembut dan halus. [60]

Tes biokimiawi dengan Fermentasi

Alat

- 1) Filter dengan diameter pori 0,2 μ
- 2) Tabung Durham
- 3) Filter *celulose-acetate* dengan diameter pori 0,2 μ
- 4) Medium YNB (6,7 g *yeast nitrogen base*)
- 5) Inkubator

Bahan: dekstrosa, galaktosa, sukrosa, laktosa, maltosa dan trehalosa (semua dengan konsentrasi 6%), sel *Candida*, KH 5g: mellibiosa, selibiosa, inositol, D-xylosa dan pati, 10 g raffinosa dan aquadest. [60]

Prosedur

Fermentasi: Siapkan suspensi jamur dalam tabung dengan NaCl 0,85%, yang berasal dari koloni jamur dari

media ASD. Suspensi dihomogenkan tanpa ada gumpalan. Konsentrasi *Candida* yang ditanam dalam medium adalah 5×10^6 sel/ml. Glukosa, galaktosa, sukrosa, laktosa, maltosa dan trehalosa yang digunakan disaring. Kemudian inkubasi selama 21 hari pada suhu 25 °C. [60]

Interprestasi: [60]

Fermentasi +: bila terjadi perubahan warna dari hijau menjadi kuning atau jika terjadi perubahan warna serta terbentuk gas pada tabung Durham.

Fermentasi - : bila tidak terjadi perubahan warna

Penentuan species *Candida* dilakukan dengan cara mencocokkan pola Fermentasi yang terbentuk dengan acuan.

Tabel 1. Identifikasi Spesies *Candida* Berdasarkan Reaksi Fermentasi [60]

Spesies	D	M	S	L	G	T
<i>A. albicans</i>	+	+	-	-	+	+
<i>C. stellatoideae</i>	+	+	-	-	-	-
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+	-	+	+
<i>C. crusei</i>	+	-	-	-	-	-
<i>C. glabrata</i>	+	-	-	-	-	+

Ket : D; Dekstrosa, M: Maltosa, S: Sukrosa, L: Laktosa,
G: Galaktosa, T: Threhalosa.

Ekstraksi DNA [60]

Alat

- 1) inkubator
- 2) Satu set mikropipet
- 3) Spectrophotometer
- 4) *Freezer*
- 5) Jarum ose
- 6) *Centrifuge*
- 7) Vortek

Bahan

- 1) Aquadest
- 2) Sampel *Candida* pada media cair

Prosedur [60]

Masukkan 1,5 ml sampel dari media cair ke dalam tabung eppendorf. Kemudian sentrifuge sampel selama 5 menit, 5000 rpm.

- 1) Buang bagian supernatannya, ambil endapannya, kemudian tambahkan aquadest steril 1,5 ml. Sentrifuge kembali selama 5 menit, 5000 rpm.
- 2) Buang supernatannya lagi, ambil endapannya, kemudian ditambah aquadest steril kembali

sebanyak 1,5 ml, sentrifuge selama 5 menit, 5000 rpm.

- 3) Buang supernatannya kembali, tambahkan aquadest steril sebanyak 1 ml, kemudian campurkan dengan cara mem-vortek 5x5 detik.
- 4) Masukkan tabung eppendorf ke dalam air mendidih (200⁰C) selama 5 menit.
- 5) Vortek kembali 5x5 detik, kemudian panaskan kembali selama 5 menit (200⁰C). Pengulangan vortek-panaskan selama 3 kali.
- 6) Sentrifuge selama 10 menit, 5000 rpm, ambil supernatannya (DNA yang sudah terisolasi).

Intrepetasi: Konsentrasi DNA diketahui dengan dilakukan pengukuran dengan Spectrophotometer UV. [60]

Multiplex-PCR dan deteksi dengan Elektroforesis [60]

Alat

- 1) PCR
- 2) Satu set mikropipet
- 3) Satu set alat Elektroforesis
- 4) Geldoc untuk dokumentasi hasil elektroforesis
- 5) Inkubator

Bahan

- 1) Reagen PCR (Qiagen)
- 2) Primer *universal* ITS1: (5'-
TCCGTAGGTGAACCTGCGG-3')
- 3) Primer *universal* ITS2: (5'-
GCTGCGTTCTTCATCGATGC-3')
- 4) Primer Spesifik CA3:(5'-
GGTTTGCTTGAAAGACGGTAG-3')
- 5) Primer spesifik CA4:(5'-
AGTTTGAAGATATACGTGGTAG-3')
- 6) Gel agarosa

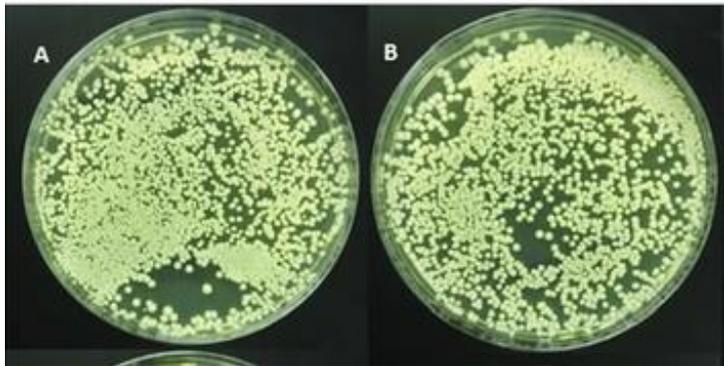
Prosedur:

- 1) Sequen primer (ITS1, ITS2, CA3 dan CA4) diamplifikasi dengan menggunakan kondisi: 95 °C selama 15 detik, kemudian 40 siklus pada 94 °C selama 30 detik, 60 °C selama 60 detik, 72 °C selama 45 detik diikuti satu siklus 72 °C selama 5 menit.
- 2) Produk DNA yang dihasilkan dari Multiplex-PCR dipisahkan dengan elektroforesis pada gel agarosa (konsentrasi 2%). Elektroforesis dilakukan di dalam apparatus elektroforesis (Biorad, USA) yang berisi TAE 1x (Tris-Acetic acid-EDTA) dan ditambahkan zat interkalator ethidium bromida 0,1%). [60]

DNA hasil Multiplex-PCR sebanyak 3µl dimasukkan dalam sumur-sumur yang terdapat pada gel. Sebagai penanda ukuran pita-pita DNA hasil elektroforesis pada gel digunakan *marker 100 bp DNA ladder* (Biolabs, New England) yang dicampur dengan 1µl *blue loading dye 6x* dan 4µl *aquadest*. Alat elektroforesis di atur pada tegangan listrik 100 Volt dan dijalankan selama 50 menit. Selanjutnya pita-pita DNA dideteksi dengan menggunakan Gel Doc 1000 (Biorad, USA) dan divisualisasikan dengan menggunakan *software Quantity One* (Biorad, USA). [60]

Interprestasi: [60]

Interpretasi hasil elektroforesis pada penelitian ini merujuk kepada penelitian yang dilakukan oleh Liguori *et al.*, 2007, yaitu: panjang produk Multiplex-PCR dengan pasangan primer ITS1-ITS2 dan CA3-CA4 adalah: *C. glabrata* (482 bp-483 bp atau 462 bp-463 bp), *C. guillermondii* (248 bp atau 228 bp), *C. parapsilosis* (229 bp atau 209 bp), *C. tropicalis* (218 bp atau 199 bp), *C. albican* (218 bp-219 bp atau 198 bp-199 bp dan 110 bp), *C. crusei* (182 bp atau 166 bp), *C. lusitaniae* (148 bp atau 128 bp), *C. dubliniensis* (198 bp), *C. stellatoideae* (190 bp) [60]



Gambar 3. Kultur *Candida albicans* pada media agar Saboraud 2% [23]

Pada penelitian sebelumnya dijumpai, nilai sensitivitas Multiplex-PCR dalam menguji spesies *C. albicans* adalah 33,3% (kemampuan Multiplex-PCR dalam menentukan positif sejati), sementara nilai spesifisitasnya adalah 100% (kemampuan Multiplex-PCR dalam menentukan negatif sejati). Nilai prediksi positif (kemungkinan sampel mengalami kandidiasis vaginalis) adalah 100% serta nilai prediksi negatif (kemungkinan sampel tidak mengalami kandidiasis vaginalis) adalah 93,1%. [60]

H. Tatalaksana KVV

Pasien imunokompeten tanpa disertai penyakit kronis dengan kolonisasi *Candida* pada mukosa vagina bersifat asimtomatik maka tidak memerlukan pengobatan apa pun. Sebaliknya, terdapat banyak pilihan pengobatan untuk pasien bergejala. Beberapa golongan

obat yang digunakan untuk tatalaksana KVV adalah: azol, yang menghambat konversi lanosterol menjadi ergosterol dalam membran sel blastospora; poliena, yang membentuk kompleks menggunakan ergosterol dari membran blastospora dan mengubah permeabilitasnya; dan siklopiroksolamin, yang menghambat formasi kelasi enzim-enzim tertentu.[22] Efek samping obat oral bersifat sistemik, meliputi efek gastrointestinal dan toksisitas selain potensi interaksi obat. Faktor tambahan yang perlu dipertimbangkan adalah krim dan supositoria azol topikal mungkin berbahan dasar minyak dan dapat melemahkan kondom lateks.[21]

Tabel 2. Pilihan tatalaksana pada pasien KVV akut[22,26]

Klotrimazol	200 mg tablet vagina, sekali sehari (3hari)
	500 mg tablet vagina, sekali sehari (1hari)
Ekonazol	150 mg supositori vagina, dua kali sehari (1hari)
	150 mg supositori vagina, sekali sehari (3hari)

Fentikonazol	600 mg kapsul vagina, sekali sehari (1hari)
Isokonazol	150 mg supositori vagina, dua kali sehari (1hari)
	150 mg supositori vagina, sekali sehari (3hari)
Flukonazol	600 mg supositori vagina, sekali sehari (1hari)
	150 mg oral, dosis tunggal
	50 mg oral, sekali sehari (7 – 14 hari)
Itrakonazol	100 mg oral, sekali sehari (14 hari)
	100 mg oral 2 × 2 kapsul sekali sehari (1 hari)
Nistatin	100 mg oral 1 × 2 kapsul sekali sehari (3 hari)
	100.000 unit tablet vagina (14 hari)
Siklopiroksolamin	200.000 units tablet vagina (6 hari)
	50 mg (aplikator), sekali sehari (6-14 hari)

Tabel 3. Mekanisme kerja agen antijamur[14]

Kelas	Mekanisme kerja	Obat
Azol	Inhibitor lanosterol 14- α <i>Demethylase</i>	Mikonazol
		Ekonazol
		Klotrimazol
		Ketokomazol
		Flukonazol
		Itrakonazol
		Vorikonazol
		Posakonazol
Echinocandin	Inhibitor (1,3)- β -D- <i>glucan synthase</i>	Caspofungin
		Mikafungin
		Anidulafungin
Poliene	Mengikat ergosterol	Nistatin
		Amfoterisin B
Analog nukleosid	Inhibitor sintesis DNA/RNA	Flusitosin
Alilamin	Inhibitor skualene- epoksidase	Terbinafin
		Amorolfin
		Naftifin
Thiokarbamat	Inhibitor skualene- epoksidase	Tolnaftat
		Tokliklat
Antibiotik	Interaksi dengan β - tubulin	Griseofulvin

Resistensi *Candida albicans* terhadap agen antijamur

Resistensi antijamur didasarkan pada mekanisme yang berbeda, yaitu, (i) penurunan akumulasi obat intraseluler, (ii) penurunan afinitas/prosesivitas target untuk obat, dan (iii) penangkalan efek obat. Mekanisme resistensi akan berbeda sesuai dengan cara kerja senyawa antijamur.[14]

Tabel 4. Mekanisme resistensi obat antijamur mayor[14]

Kelas	Dasar genetik resistensi	Dasar fungsional resistensi
Azol	<ul style="list-style-type: none">• Upregulasi CDR1/C DR2 dan MDR1 dengan mutasi titik pada faktor transkripsi TAC1 dan MRR1• Mutasi titik di ERG11• Upregulasi ERG11 dengan duplikasi gen dan regulasi faktor transkripsi• Mutasi titik di ERG3	<ul style="list-style-type: none">• Upregulasi transporter obat• Penurunan afinitas pengikatan lanosterol 14-α-<i>demethylase</i> untuk obat• Peningkatan konsentrasi lanosterol 14-α-<i>demethylase</i>• Inaktivasi C5 sterol desaturase menyebabkan

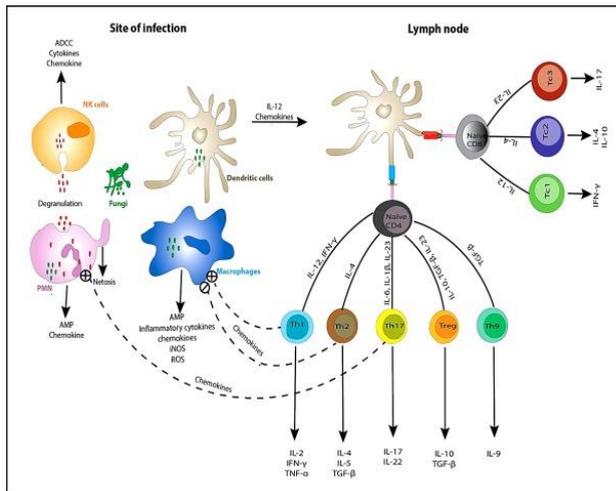
		perubahan pada jalur sintetik ergosterol
Echinocandin	Mutasi titik di FKS1 dan FKS2	Penurunan prosesivitas glukan sintase untuk obat
Poliene	Mutasi titik di ERG3 dan ERG6	Penurunan kandungan ergosterol dalam sel
Analog nukleosida	Mutasi titik di FCY2	Inaktivasi permease sitosin mempengaruhi penyerapan obat
	Mutasi titik di FCY1	Inaktivasi sitosin deaminase yang menyebabkan perubahan metabolisme 5- <i>fluorocytosine</i>
	Mutasi titik di FUR1	Inaktivasi <i>uracil phosphoribosyltransferase</i> menyebabkan perubahan metabolisme 5- <i>fluorocytosine</i>

Respon imun adalah kemampuan tubuh untuk mempertahankan keamanan tubuh dengan memberikan perlindungan terhadap agen berbahaya, melibatkan pertahanan terhadap sebagian besar mikroba serta respon khusus dan sangat spesifik terhadap agen tertentu. Respon imun ini diklasifikasikan sebagai respon imun bawaan yang non-spesifik, dan adaptif, yang sangat spesifik. Respons bawaan, sering kali menjadi garis pertahanan pertama dalam melawan benda asing, mempertahankan tubuh melawan patogen dengan cara yang sama setiap saat. Mekanisme alami ini termasuk sawar kulit, air liur, air mata, berbagai sitokin, protein komplemen, lisozim, flora bakteri, dan banyak sel termasuk neutrofil, basofil, eosinofil, monosit, makrofag, sistem retikuloendotelial, sel pembunuh alami (sel NK), sel epitel, sel endotel, sel darah merah, dan trombosit.[36, 37]

A. Respon Imun Tubuh Terhadap Jamur

Sebagian besar jamur berinteraksi komensal (simbiosis) dengan hospes, dan respon imun menciptakan toleransi antara hospes dengan jamur komensal. Jika keseimbangan antara respon imun dan

jamur terganggu, jamur akan menjadi lebih oportunistik pada pasien, terutama penderita dengan gangguan imunitas, dan selanjutnya infeksi menyebar ke berbagai organ. Oleh karena itu, respon imun tubuh memainkan peran regulasi antara inang dan jamur. Respon imun tubuh terhadap infeksi jamur tergantung pada banyak faktor, seperti : status sistem imun tubuh, morfologi jamur (blastospora vs hifa), tempat infeksi, kapasitas virulensi jamur dan kompleksitas dinding sel. Respon imun inang terhadap infeksi diberikan oleh sel imun bawaan dan adaptif. Selain berperan sebagai mekanisme pertahanan lini pertama, sistem imunitas bawaan ini juga menginisiasi respons imun adaptif, dan keduanya bekerja sama untuk eliminasi patogen.[14,40]



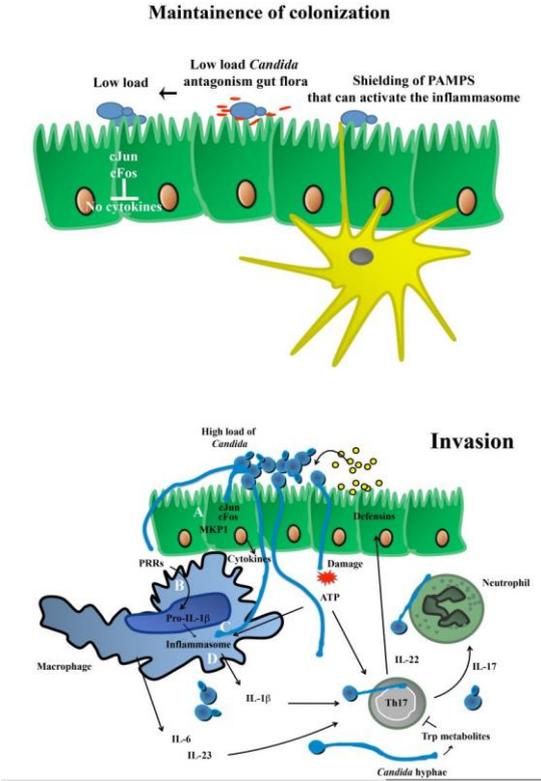
Gambar 4. Respon imun terhadap patogen jamur.

Setelah infeksi jamur, makrofag, sel dendritik dan neutrofil polimorfonuklear (PMN) memfagositosis patogen jamur. Makrofag dan PMN mengeluarkan antimicroba protein (AMP), sitokin inflamasi, kemokin. Neutrofil juga dapat melepaskan perangkap ekstraseluler neutrofil yang menangkap bentuk hifa jamur. Sel NK dapat diaktifkan oleh berbagai komponen jamur dan langsung membunuh dengan mengeluarkan molekul sitotoksik. Sel dendritik dapat bermigrasi ke kelenjar getah bening dengan adanya IL-12 dan kemokin dan membentuk respon imun adaptif. Sel dendritik menyajikan antigen yang diproses ke sel T naif dan mendorong diferensiasi berbagai himpunan bagian Th dan Tc. Diferensiasi setiap subset T tergantung pada sitokin dan lingkungan mikro. Subset ini mengerahkan fungsi efektor dengan produksi sitokin, yang memodulasi respon imun anti-jamur. Sel Th1 dan Th17 bermigrasi kembali ke tempat infeksi dengan cara yang bergantung pada kemokin dan masing-masing mengaktifkan makrofag dan PMN.[40]

Diskriminasi kolonisasi mukosa dengan invasi epitel *Candida albicans*

Kapasitas untuk menjalani transformasi blastospora-hifa reversibel terkait dengan virulensi *C. albicans*. Ketika menginfeksi manusia dan hewan, hifa *C. albicans*

mendominasi tempat utama infiltrasi lapisan sel epitel dan jaringan, sedangkan blastospora umumnya ditemukan baik pada permukaan sel epitel atau muncul dari hifa penetrasi yang merupakan jaringan infiltrasi. Telah diperkirakan adanya ambang batas jumlah *C. albicans* yang dapat ditoleransi oleh hospes. Beban jamur dijaga di bawah ambang ini, membedakan sel non-patogen *C. albicans* dari sel invasif dan berpotensi mengancam jiwa.[17]

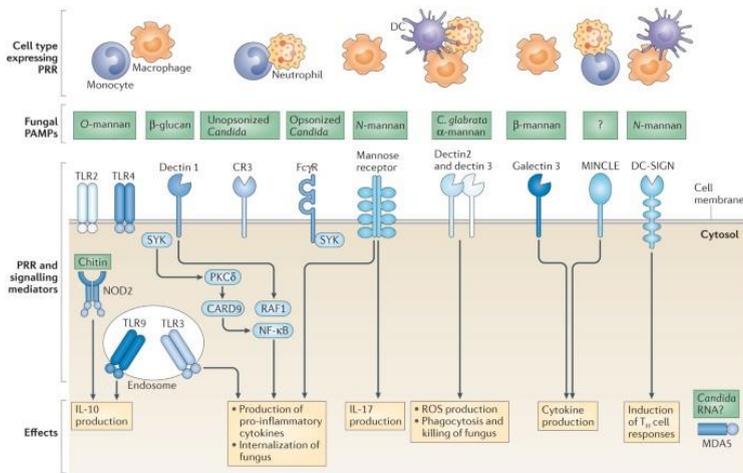


Gambar 5. Kolonisasi dan invasi *Candida albicans*[17]

Respon imun bawaan

Mukosa berfungsi sebagai garis pertahanan pertama terhadap stimuli eksternal, seperti racun, sitokin, dan patogen. Lingkungan mukosa bersifat hangat dan lembab, menjadikannya lingkungan ideal untuk kolonisasi dan kelangsungan hidup mikroorganisme bakteri, jamur, dan virus. *Candida albicans* berperan sebagai jamur simbiotik ketika imunitas tubuh normal dan berubah menjadi patogenik ketika terjadi gangguan imunitas. Selain itu, *C. albicans* dapat menciptakan kondisi kelangsungan hidup dan kolonisasi yang ideal untuk bakteri lain, sehingga koinfeksi dapat menyebabkan penyakit menular yang lebih parah dan resistensi obat. [7,17-19]

Selama infeksi *C. albicans*, respons awal sistem imun bawaan ditentukan oleh pengenalan komponen dinding sel jamur oleh PRR pada permukaan sel imun bawaan. Respon imun dapat distimulasi tidak hanya oleh komponen dari lapisan luar dinding sel tetapi juga oleh komponen dari lapisan dalam, karena komponen ini dapat dipaparkan pada permukaan sel pada luka tunas atau oleh aksi obat antijamur dan enzim hospes.[17]



Nature Reviews | Immunology

Gambar 6. Pengenalan spesies *Candida* oleh sel imun bawaan.

Pengikatan ligan ke Toll-like receptor (TLR) ekstraseluler, seperti TLR2 dan TLR4, menstimulasi produksi sitokin pro-inflamasi pada infeksi *Candida*. PRR seperti dectin 1, dectin 2 dan dectin 3, dan reseptor Fc untuk IgG (FcγRs), menginduksi respons dengan cara yang bergantung pada spleen-tyrosinase-kinase (SYK). Dectin 1 dapat berinteraksi dengan TLR2 dan dapat menginduksi pensinyalan intraseluler melalui jalur yang bergantung pada SYK dan RAF1. Reseptor komplemen 3 (CR3) penting untuk pengenalan *Candida* yang tidak teropsonisasi, sedangkan FcγRs penting untuk pengenalan *Candida* yang diopsonisasi oleh neutrofil. Bersama-sama, jalur pensinyalan ini

menginduksi sekresi sitokin dan kemokin dan memulai fagositosis untuk membersihkan infeksi *Candida*. [18]

Selain sel epitel, makrofag jaringan dan sel dendritik juga berperan dalam presentasi antigen flora pada mukosa. Ketika makrofag mengenali pembentukan hifa *C. albicans*, caspase-1 diaktifkan dan IL-1 β diproduksi secara aktif. IL-1 β selanjutnya menginduksi respon Th17 yang meliputi produksi sitokin IL-17 dan IL-22, dan yang penting untuk pengendalian *C. albicans* pada permukaan mukosa. IL-17 merekrut neutrofil yang memfagositosis dan membunuh hifa yang menyerang, sedangkan IL-22 menginduksi produksi defensin dari sel epitel, yang juga berkontribusi pada pembunuhan sel *C. albicans* yang menyerang. Aktivator tambahan dari inflammasome adalah ATP yang dilepaskan dari sel epitel yang rusak selama invasi mukosa. Menariknya, ATP yang dilepaskan dari sel epitel juga dapat secara langsung mendorong diferensiasi sel Th17. Kesimpulannya, terdapat interaksi dua arah antara sel epitel dan sel imun selama invasi: sel epitel melepaskan sitokin dan ATP untuk mengaktifkan inflammasome pada sel imun. dan IL-22 yang dilepaskan oleh sel Th17 menginduksi produksi defensin dari sel epitel.[17]

Selain TLR yang terikat membran seperti TLR2, TLR4 dan TLR6, yang terutama mengenali konstituen mannoprotein dari dinding sel jamur, reseptor intraseluler yang mengenali asam nukleat sitoplasma yaitu TLR3 dan

TLR9 mungkin juga memiliki peran dalam pertahanan hospes terhadap *Candida*. TLR3 memiliki peran protektif terhadap spesies *Candida*, karena ekspresi varian L412F yang bermutasi dari TLR3 mengarah pada penurunan aktivasi faktor nuklir- κ B (NF- κ B) dan penurunan tingkat interferon- γ (IFN γ), yang mengakibatkan peningkatan kerentanan terhadap kandidiasis pada manusia. Selanjutnya, kitin dikenali oleh TLR9 yang menghasilkan produksi sitokin anti-inflamasi yang diperlukan untuk mempertahankan respons imun yang seimbang.[40]

RLR adalah bagian dari PRR yang mengenali asam nukleat sitoplasma, dan penting untuk pengenalan virus. Sebuah penelitian menggambarkan keterlibatan protein terkait diferensiasi melanoma RLR , sebuah sensor RNA intraseluler, dalam pengenalan *C. albicans*, dengan polimorfisme pada reseptor ini yang memengaruhi kerentanan terhadap penyebaran kandidiasis pada manusia.[40]

Kegagalan respon imun bawaan terhadap infeksi *Candida albicans*

Meskipun *Candida albicans* biasanya merupakan jamur komensal, umumnya mengkolonisasi saluran gastrointestinal dan genitourinari kebanyakan manusia, *C. albicans* juga merupakan patogen oportunistik. Pasien dengan gangguan imunitas memiliki risiko kandidiasis lebih tinggi, terlepas dari

penyebab gangguan imunitas tersebut, oleh HIV/AIDS, obat immunosupresif, usia tua atau kelainan genetik. Meskipun perkembangan kandidiasis mukosa menjadi kandidiasis sistemik relatif jarang, perolehan kandidiasis invasif di unit perawatan intensif cukup umum (7,07 episode per 1000 rawat inap) dan memiliki tingkat kematian 30 hari sebesar 42%.^[6]

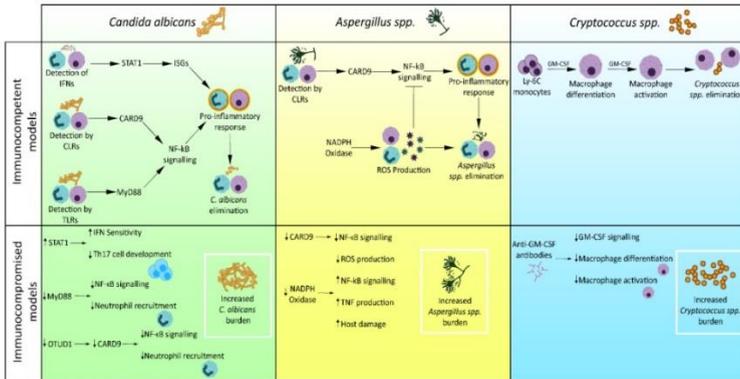
Penekanan IL-17

IL-17 adalah pengatur utama imunitas antijamur. Pada penelitian yang menggunakan model tikus dengan defisiensi IL-17, ditemukan kerentanan tinggi terhadap infeksi *C. albicans* dan penurunan tingkat kemokin yang merekrut neutrofil. Sebuah hubungan yang kuat telah ditunjukkan antara kandidiasis dan penggunaan inhibitor IL-17 (digunakan dalam pengobatan beberapa penyakit inflamasi), dengan penurunan regulasi yang signifikan dari sitokin pro-inflamasi atau kemokin perekrutan neutrofil.^[6,41] Sebuah studi klinis baru menunjukkan penurunan kadar IL-17 serum pada pasien kandidiasis mukokutan dibandingkan kontrol yang sehat, mendukung bukti sebelumnya adanya gangguan IL-17 pada infeksi kandidiasis.⁴¹ Defek IL-17 juga telah dikaitkan dengan peningkatan mutasi fungsi STAT1, mutasi IL-17 dan autoantibodi anti-IL-17.^[6]

Suatu penelitian menentukan bahwa kerentanan terhadap infeksi *Candida* rekuren paling banyak disebabkan oleh berbagai mutasi genetik hospes, yang paling umum adalah mutasi fungsi STAT1. Mutasi ini meningkatkan respons STAT1 terhadap IFN α , IFN β , IFN γ dan IL-27, menyebabkan penekanan maturasi sel T IL-17 dan kerentanan terhadap infeksi *Candida*. Mutasi genetik lain adalah defisiensi CARD9 resesif autosomal. CARD9 adalah protein adaptor yang digunakan oleh berbagai CLR, seperti Dectin-1, untuk menstimulasi pensinyalan NF- κ B. Defisiensi CARD9 telah dibuktikan menyebabkan berkurangnya produksi sitokin oleh sel mononuklear darah perifer pada manusia dan gangguan perekrutan neutrofil dalam model tikus, yang menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap kandidiasis sistemik.[6,23]

Mengingat peran utamanya dalam pensinyalan NF- κ B, defek *myeloid differentiation factor 88* (MyD88) telah dikaitkan dengan kerentanan terhadap berbagai penyakit menular. Penelitian menunjukkan tikus dengan defek MyD88 sangat rentan terhadap infeksi *C. albicans*, dengan peningkatan mortalitas dan beban jamur. Dalam penelitian lain, ditemukan bahwa defisiensi MyD88 menyebabkan berkurangnya rekrutmen neutrofil lokal dan jauh, yang bertahan selama 6 jam. Meskipun hanya dipelajari dalam model luka, jika mekanisme ini dipertahankan pada infeksi jamur, pasien dengan defisiensi MyD88 akan memiliki

gangguan perekrutan neutrofil (namun tidak ada defek pada aktivasi neutrofil), yang menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi *C. Albicans*. [6,42]



Gambar 7. Kegagalan respon imun bawaan terhadap infeksi *Candida albicans*.

Peningkatan mutasi fungsi STAT1 meningkatkan sensitivitas terhadap IFN, yang menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap infeksi jamur. Defisiensi MyD88 mengakibatkan berkurangnya transkripsi NF-κB, mengakibatkan berkurangnya respons peradangan dan peningkatan beban *C. albicans* [6]

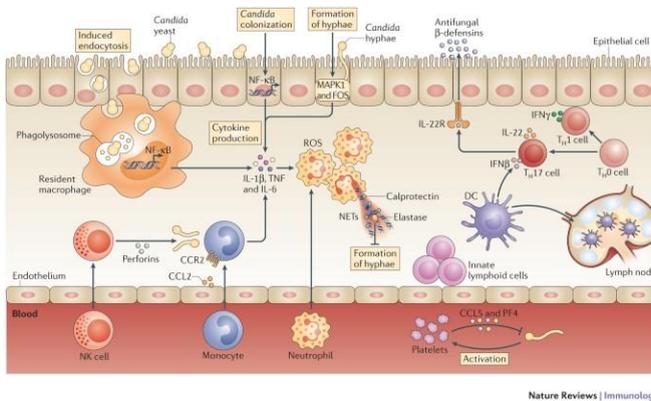
Respon imun adaptif

Langkah pertama dalam pengembangan respon imun terhadap spesies *Candida* adalah pengenalan jamur penyerang melalui PRR. Meskipun ada perbedaan dalam cara populasi sel imun bawaan mengenali spesies *Candida*, umumnya identik dan melibatkan PAMP oleh beberapa

keluarga PRR, termasuk *Toll-like receptors* (TLR), *C-type lektin receptors* (CLR), *NOD-like receptors* (NLR), dan *RIG-I-like receptors* (RLR). Dinding sel *C. albicans* terdiri dari dua lapisan: lapisan luar, terdiri dari glikoprotein terkait-O dan N yang terdiri dari 80–90% manosa, dan lapisan dalam, mengandung polisakarida kerangka kitin, β -1,3-glukan dan β -1,6-glukan, yang memberi kekuatan dan bentuk pada sel. Struktur polisakarida ini mewakili PAMP utama yang dikenali oleh PRR tubuh.[18,19]

Sel dendritik, selain berperan dalam fagositosis *Candida*, juga berperan penting dalam presentasi antigen jamur untuk mengaktivasi respons sel Th.[18,43] Presentasi antigen *C. albicans* oleh sel langerhans akan mengaktivasi respons Th17 tetapi tidak mendorong perkembangan respons CD8⁺ sitotoksik limfosit T (CTL). Sebaliknya, sel dendritik tipe dermal langerin mengaktifkan respons Th1 dan CTL sekaligus menghambat perkembangan respons Th17. Induksi respons CTL menunjukkan bahwa antigen hasil fagositosis dipresentasikan silang melalui jalur MHC I untuk dipresentasikan ke limfosit T CD8⁺, sehingga populasi campuran sel dendritik dapat menstimulasi respons sel T CD4⁺ dan CD8⁺ terhadap *C. albicans*.[43]

Setelah pengenalan awal PAMP *Candida* oleh berbagai PRR, terjadilah rantai mekanisme efektor pada pembersihan patogen jamur.[18]



Gambar 8. Mekanisme efektor eliminasi *Candida*.

Epitel memberikan sawar mekanis terhadap invasi *Candida*. Namun, *Candida* dapat menginvasi jaringan dengan menginduksi endositosis atau secara aktif menembus sel epitel. Setelah *Candida* menembus jaringan, makrofag penghuni jaringan akan memfagositosis dan membersihkan *Candida*. Setelah invasi, neutrofil direkrut oleh sitokin pro-inflamasi yang diproduksi oleh makrofag dan sel epitel. Monosit inflamasi juga direkrut ke tempat infeksi melalui CC-chemokine ligand 2 (CCL2) dan berkontribusi untuk eliminasi *Candida*. Sel dendritik dapat bermigrasi ke kelenjar getah bening dan berkontribusi dengan membentuk respons sel T helper (TH) adaptif. Langkah terakhir invasi *Candida* adalah penembusan endotelium, yang memungkinkan akses ke aliran darah. Selain neutrofil, *Candida* sistemik dapat mengaktifkan trombosit yang dapat

menghasilkan CCL5 dan faktor trombosit 4 (PF4), yang keduanya memiliki aktivitas anti-Candida.[19]

Limfosit-T mengambil sampel antigen yang dipresentasikan menggunakan reseptor sel-T yang diekspresikan pada permukaan sel. Pengikatan reseptor sel T ke molekul MHC I atau MHC II yang menampilkan antigen jamur difasilitasi oleh ekspresi koreseptor CD8⁺ dan CD4⁺. Pengenalan antigen disertai dengan sekresi sitokin yang mendorong aktivasi dan diferensiasi limfosit T naif menjadi satu dari sejumlah subset Th.[43]

Respons antibodi terhadap infeksi *C. albicans* pada manusia dianggap memainkan peran yang relatif kecil dalam perlindungan imunitas terhadap jamur, dan secara luas dianggap kurang efektif daripada respons seluler (Th17/Th1). Mengingat tingkat perlindungan yang sangat sederhana oleh antibodi sebagai respons terhadap infeksi *C. albicans*, dapat dikatakan bahwa imunogenisitas pada antigen *C. albicans* sangat terbatas.[43]

Perbedaan respon imun antara hifa dan blastospora

Studi tentang perbedaan dalam stimulasi sitokin oleh blastospora dan hifa telah menunjukkan bahwa hifa tidak mampu menginduksi ekspresi IL-12 dalam sel dendritik, tetapi malah menginduksi IL-4, menghasilkan respon imun yang lebih anti-inflamasi. Hifa juga gagal menginduksi sitokin IFN γ tipikal Th1, yang dikaitkan dengan kurangnya

pengenalan hifa oleh TLR4. Struktur yang dikenali oleh TLR4 pada blastospora, dan yang tidak ada atau tersembunyi pada hifa, tidak diketahui tetapi bisa menjadi struktur mannan, karena TLR4 dapat mengenali mannans dan mannans dapat menginduksi IFN γ 75. Selain itu, paparan diferensial β -glukan pada permukaan sel ragi dan hifa telah diusulkan untuk memperhitungkan perbedaan dalam stimulasi sitokin, dengan β -glukan yang terpapar pada bekas luka tunas ragi, tetapi tidak pada hifa. Namun, β -glukan hifa dapat dikenali oleh sistem kekebalan tubuh melalui proses yang dimediasi oleh dectin-1, menunjukkan bahwa β -glukan mungkin dapat diakses pada permukaan hifa, mungkin karena fibril mannan lebih pendek dan kurang melimpah di hifa daripada di blastospora.[37] Aktivasi inflamasi diinduksi oleh hifa *Candida*, bukan oleh blastospora. Penelitian baru menunjukkan bahwa komposisi kimia polisakarida dinding sel berbeda secara signifikan antara blastospora dan hifa *C. albicans*, dan dapat menyebabkan perbedaan respon yang lebih jelas.[18,43]

Meskipun sistem imun tubuh umumnya efektif dalam mencegah infeksi jamur, spesies *Candida* telah mengembangkan strategi untuk menghindari pembersihan oleh sistem kekebalan. Salah satu mekanisme melibatkan penyembunyian PAMP yang mampu menimbulkan respons imun. Spesies *Candida* juga mampu menghambat maturasi fagolisosom dan produksi oksida nitrat oleh makrofag. Selain

itu, *C. albicans* dapat meningkatkan kelangsungan hidupnya dengan menginduksi makrofag untuk beralih dari fenotipe M1 yang lebih proinflamatori ke fenotipe makrofag M2.[7,18,19]

B. Peran IL-37 dalam Infeksi *Candida Albicans*

Sistem imunitas bawaan umumnya bersifat non-spesifik dan tidak dapat menimbulkan memori. Namun, sel imun bawaan yang teraktivasi menjalani pemrograman ulang fungsional jangka panjang, menghasilkan kemampuan untuk meningkatkan respons inflamasi yang lebih kuat setelah restimulasi. Setelah monosit atau makrofag terpapar patogen tertentu, komponen mikroba, atau vaksin, restimulasi dengan patogen berikutnya menghasilkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi. Induksi memori non-spesifik dalam sel imun bawaan ini disebut "imunitas terlatih" (*trained immunity*/TI) dan secara mekanis ditandai dengan perubahan dalam regulasi epigenetik dan metabolisme energi sel, mempertahankan peningkatan produksi sitokin proinflamasi. Akan tetapi, program TI yang terlalu aktif dapat menyebabkan inflamasi yang merugikan dan berkontribusi pada perkembangan penyakit inflamasi. Terdapat mekanisme pengaturan yang ketat untuk mencegah aktivasi TI yang tidak tepat.[44]

Definisi IL-37

IL-37 adalah anggota keluarga IL-1 unik yang menekan inflamasi dari sistem imunitas bawaan dengan menekan produksi sitokin dan memberikan perlindungan terhadap beberapa model penyakit peradangan. Faktanya, efek biologis IL-37 tidak hanya terbatas pada penekanan sitokin inflamasi, melainkan juga berefek kompleks pada metabolisme sel, seperti aktivasi AMPK, penekanan mTOR, dan peningkatan fosforilasi oksidatif.[44,45] IL-37 terdiri dari lima varian a, b, c, d dan e, dan berfungsi sebagai sitokin intraseluler dan ekstraseluler. IL-37 diekspresikan dan dilepaskan di sitosol dalam bentuk proaktifnya yang membutuhkan pembelahan untuk diubah menjadi bentuk aktifnya, dan maturasi serta sekresi dimediasi oleh kaskade inflamasi pada kompleks pensinyalan inflamasi.[46]

Regulasi ekspresi dan pelepasan IL-37

IL-37 diekspresikan secara luas di banyak jaringan dan organ manusia, termasuk kulit, jantung, ginjal, usus, kelenjar getah bening, timus, sumsum tulang, paru-paru, testis, plasenta, dan uterus. Namun, ekspresi subtipe berbeda sesuai dengan jaringan dan organ spesifik yang terlibat. Dalam kondisi fisiologis, IL-37a banyak ditemukan di kelenjar getah bening, timus, sumsum tulang, plasenta, usus besar, paru-paru, testis, dan otak, sedangkan IL-37b terutama ditemukan di darah tepi, kelenjar getah bening,

plasenta, usus besar, paru-paru, testis, dan ginjal. IL-37c sebagian besar diekspresikan di kelenjar getah bening, plasenta, usus besar, paru-paru, testis, dan jantung, sedangkan IL-37d sebagian besar diekspresikan di testis, sumsum tulang, sistem darah, jaringan tali pusat, dan sel punca mesenkimal jaringan adiposa. Testis dan sumsum tulang adalah tempat utama ekspresi IL-37e. Sel-sel dari jaringan tersebut dapat mengekspresikan IL-37 dalam beberapa cara; misalnya, monosit, makrofag, sel B, sel plasma, sel endotel, dan keratinosit kulit semuanya mampu memproduksi IL-37.[46,47]

Dalam kondisi fisiologis IL-37 diekspresikan pada level rendah, tetapi produksi ini dapat meningkat sebagai respons terhadap rangsangan inflamasi dan pro-sitokin. Misalnya, IL-37 terutama diproduksi oleh makrofag sebagai respons terhadap aktivasi TLR, dan lipopolisakarida (LPS) dapat menginduksi ekspresi IL-37 dalam sel makrofag tikus. Triptolida diketahui dapat memfasilitasi ekspresi IL-37 dalam sel THP-1 melalui aktivasi p38 dan jalur protein kinase teregulasi ekstraseluler[45,47]

Fungsi biologis IL-37

IL-37 berperan dalam mengurangi respon imun bawaan dan adaptif melalui penghambatan intraseluler dan ekstraseluler dengan mengurangi sekresi kemokin pro-inflamasi. IL-37 adalah faktor transkripsi yang dapat

digunakan untuk mengatur ekspresi gen dalam sel. Caspase-1 bekerja sama dengan protein transduksi sinyal Smad3 untuk mengatur transkripsinya.[47]

Fungsi utama IL-37 sebagai sitokin anti-inflamasi adalah sekresi protein ke bagian luar sel, yang bertindak sebagai ligan untuk struktur reseptor fungsional pada membran sel target. Struktur β -barrel dari IL-37b berikatan dengan rantai α dari reseptor IL-18 (IL-18R) dan mengurangi produksi mediator inflamasi. Mirip dengan IL-18, IL-37 mampu mengikat secara non-kompetitif ke reseptor IL-18Ra dan IL-18BP untuk membuat kompleks trimerik, yang kemudian dapat mengaktifkan sinyal transduksi hilir, seperti NF- κ B, protein target mamalia. rapamisin (mTOR), MAPK, ERK, *AMP-dependent protein kinase* (AMPK), dan jalur pensinyalan STAT3/6. IL-37 juga mendorong aktivasi makrofag M2 dan sel dendritik tolerogenik dengan menurunkan regulasi MHC Kelas II, CD40, dan CD86. Studi tersebut di atas menunjukkan bahwa IL-37 dapat mengatur respon immunosupresif dengan menurunkan ekspresi molekul kostimulatori sel dendritik.[46-48]

Pembentukan kompleks tripleks sangat penting untuk efek anti-inflamasi IL-37 dan dapat mengoordinasikan respons imun bawaan dengan menginduksi aktivasi MyD88. IL-37 juga membentuk kompleks dengan IL-18R α dan IL-18 yang secara nyata dapat mengurangi aktivitas antiinflamasi IL-37, menunjukkan bahwa pembentukan kompleks reseptor

IL-37 diperlukan untuk IL -37 untuk memenuhi aktivitas biologisnya. Selain itu, IL-37 secara negatif mengatur respons inflamasi dalam sistem imunitas tubuh bawaan dengan menurunkan regulasi IL-1 *receptor-associated kinase 1* (IRAK), fosfatase dan tensin homolog, TNF *receptor-associated factor 6* (TRAF6), *NOD-like receptor family pyrin domain containing 3* (NLRP3), mTOR, dan *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP), dan menurunkan tingkat spesies oksigen reaktif.[47]

Efek patofisiologi dari IL-37 pada infeksi *Candida albicans*

IL-37b yang diekspresikan oleh makrofag mengurangi gen pro-inflamasi dan ekspresi protein pada berbagai rangsangan inflamasi yang relevan dengan aterosklerosis. Namun, penurunan IL-37 secara signifikan meningkatkan gen inflamasi yang diinduksi LPS dan ekspresi protein dalam sel, yang membaik dengan pemberian IL-37 manusia rekombinan (rhIL-37). Demikian pula, pemberian antibodi penetral IL-37 meningkatkan produksi faktor inflamasi pada PBMC yang distimulasi LPS. Hasil ini menunjukkan sekali lagi fungsi biologis IL-37 endogen dalam penghambatan produksi sitokin inflamasi. IL-37 menekan produksi IL-1 β yang dimediasi oleh inflamasiom NLRP3 dan AIM2 dan produksi IL-18 yang dimediasi oleh inflamasiom NLRP3. Selain itu, IL-37 menghambat oligomerisasi/pembentukan

speck (yang merupakan langkah dalam aktivasi inflamasom dan aktivasi caspase-1 berikutnya) dan pirolisis dari protein seperti *speck* terkait apoptosis yang mengandung CARD yang diinduksi oleh nigericin dan silika. Selain itu, IL-37d menurunkan regulasi ekspresi NLRP3 pada langkah awal melalui penekanan aktivasi NF- κ B dengan pembuatan profil transkripsional, dan menghambat aktivasi peradangan NLRP3. Penggunaan Si-IL-1R8 dan MCC-950, sebuah inhibitor ampuh dan selektif dari inflamasiom NLRP3, selanjutnya menunjukkan peran vital IL-1R8 dan NLRP3 dalam efek anti-inflamasi IL-37. Dengan demikian, IL-37d menghambat aktivasi berlebih peradangan NLRP3 dengan mengatur transkripsi NLRP3 melalui jalur pensinyalan yang dimediasi oleh reseptor IL-1R8, mengerahkan efek anti-inflamasi melalui penghambatan aktivitas peradangan. Dengan demikian, IL-37 dapat dianggap sebagai agen potensial dalam pengobatan penyakit yang bergantung pada inflamasi.[46,47]

Akan tetapi, efek anti-inflamasi oleh IL-37 ini dapat berdampak negatif pada kerentanan terhadap infeksi dengan menghambat pertahanan imun tubuh. IL-37 mengurangi produksi sitokin proinflamasi makrofag yang diinduksi oleh *Candida*, dan menurunkan rekrutmen neutrofil *in vivo* sebagai respons terhadap *Candida albicans*. [44,48] Suatu penelitian *in vivo* menunjukkan peningkatan beban jamur terutama di ginjal (target kandidiasis diseminasi) dan

peningkatan mortalitas pada subjek yang diberikan IL-37 bersamaan dengan pengenalan patogen *Candida albicans*.^[48] Pertumbuhan jamur yang lebih tinggi dalam jaringan kemungkinan besar disebabkan oleh gangguan rekrutmen awal neutrofil ke jaringan yang terinfeksi, yang mungkin disebabkan oleh produksi sitokin penginduksi neutrofil yang lebih rendah, seperti TNF. Oleh karena itu, keberadaan IL-37 pada tahap awal infeksi mengakibatkan gangguan respon imun bawaan yang sangat penting untuk membatasi penyebaran jamur.^[44,45]

Tanaman mengkudu (*Morinda citrifolia*) merupakan tanaman yang terkenal digunakan orang sebagai obat tradisional bagi sebagian penyakit. Hampir seluruh bagian tanaman *M. citrifolia* berpotensi untuk mencegah penyakit. Menurut program Ristoja, suku Battrra yang tinggal di Desa Meranjat, Ogan Ilir Provinsi Sumatera Selatan, Indonesia, menggunakan buah *M. citrifolia* sebagai obat[49].

Seluruh bagian *M. citrifolia* dapat diolah dan digunakan untuk mencegah penyakit seperti kanker, infeksi, artritis, diabetes, asma, darah tinggi, dan nyeri [50]. Buah ini diketahui juga bermanfaat sebagai obat tradisional untuk pencegahan disentri, maag, AIDS, kanker, tukak lambung, keseleo, depresi, kepikunan, pencernaan, aterosklerosis jantung, masalah sirkulasi darah, dan kecanduan obat [51, 52, 56] Pada penelitian sebelumnya melaporkan bahwa *M. citrifolia* memiliki aktivitas antimikroba, antikanker, antioksidan, antiinflamasi, analgesik, dan kardiovaskular [53, 56, 57]. Ekstrak metanol dari buah *M. citrifolia* memiliki efek antiproliferasi [54]. Buah *M. citrifolia* mengandung fitokimia seperti fitoestrogen, oligosakarida, polisakarida, flavonoid, fenol, asperulosida, iridoid, ester, asam lemak, dan

skopoletin, yang memiliki aktivitas antibiotik, serta katekin, epikatekin, beta-sitosterol, dan damacantha, yang merupakan protein penghambat HIV [56].

A. Kandungan *M. Citrifolia*

Penelitian mengenai kandungan *M. Citrifolia* dilakukan dengan cara *M. Citrifolia* segar dikumpulkan lalu dicuci untuk menghilangkan debu dan kotoran lainnya. Selanjutnya sampel diekstraksi menggunakan metanol selama 24 jam. Ekstrak buah *M. citrifolia* kemudian diuapkan untuk mendapatkan pasta. Pasta diekstraksi dengan air suling untuk ekstrak partisi. Selanjutnya ekstrak difraksinasi menggunakan berbagai larutan non polar hingga polar seperti; kloroform, etil asetat, air, 2-propanol, dan fraksi metanol. Masing-masing fraksi diuapkan sampai ekstrak keringnya terlepas. Kandungan senyawa *M. Citrofilia* dapat dilihat di tabel 4 dan 5. [59]

Tabel 5. Konsentrasi senyawa fitokimia dalam ekstrak buah *Morinda citrifolia*[59]

Senyawa Kimia	Konsentrasi (ppm)
Flavonoid	1970.25
Tannin	35.61
Steroid	148.62

B. Aktivitas Antijamur *M. Citrifolia*

Telah dilakukan penelitian mengenai aktivitas antijamur *M. Citrifolia*. Aktivitas ekstrak buah *M. citrifolia* ditentukan dengan menggunakan metode difusi cakram agar. Kemudian 100 µl suspensi *C. albicans* dan *C. krusei* ditebarkan pada media *Sabouraud* agar dan diinkubasi pada suhu 37 °C selama 2 x 24 jam. Selanjutnya, kertas cakram diresapi dengan ekstrak buah *M. citrifolia* dari fraksi dengan berbagai konsentrasi yaitu 0, 250, 500, 750 dan, 1000 µg/mL. Kertas cakram kemudian ditempatkan secara aseptik pada permukaan pelat agar. Selanjutnya plat diinkubasi pada suhu 37 °C selama 2-3 hari dan diameter daerah inhibisi diukur dalam milimeter.[59]

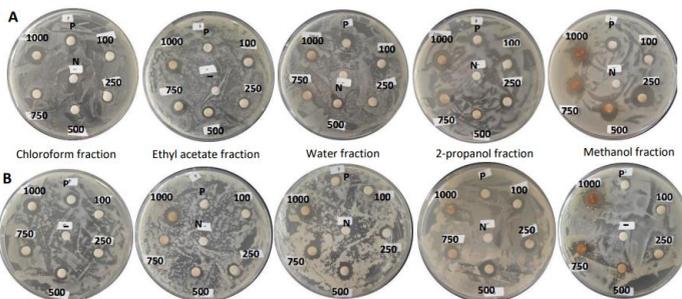
Tabel 6. Aktivitas antijamur masing-masing fraksi ekstrak buah *M. Citrifolia* terhadap *Candida albicans* dan *Candida krusei* [59]

Fraksi	Konsentrasi (ppm)	Aktivitas antifungal (mm)	
		<i>Candida albicans</i>	<i>Candida krusei</i>
Kroloform	100	6.3 ± 0.58	6.3 ± 0.58
	250	6.3 ± 0.58	7.3 ± 0.58
	500	6.3 ± 0.58	6.7 ± 1.15
	750	7.5 ± 0.50	8.7 ± 0.58
	1000	9.7 ± 2.08	10.0 ± 1.00

Etil asetar	100	7.6 ± 0.58	6.0 ± 1.00
	250	7.0 ± 1.00	6.0 ± 1.00
	500	9.0 ± 0.00	6.7 ± 0.58
	750	10.3 ± 0.58	6.3 ± 0.58
	1000	12.0 ± 1.73	9.3 ± 1.53
Air	100	6.3 ± 1.53	5.7 ± 1.15
	250	6.3 ± 1.15	7.3 ± 0.58
	500	8.0 ± 1.00	7.7 ± 1.53
	750	7.3 ± 0.58	8.7 ± 1.53
	1000	9.3 ± 0.58	8.3 ± 2.08
2-propanol	100	7.3 ± 1.15	8.7 ± 2.08
	250	7.0 ± 2.00	7.3 ± 1.15
	500	9.0 ± 1.73	9.3 ± 1.00
	750	9.3 ± 1.15	8.3 ± 0.58
	1000	14.0 ± 1.00	9.7 ± 0.58
Methanol	100	7.7 ± 0.58	7.3 ± 0.58
	250	8.00 ± 2.00	7.2 ± 0.29
	500	9.3 ± 2.31	8.0 ± 1.00
	750	11.0 ± 1.00	8.2 ± 0.29
	1000	12.0 ± 1.73	11.7 ± 0.58

Aktivitas antijamur maksimum terhadap *C. albicans* adalah pada konsentrasi 1000 ppm pada fraksi 2-propanol (14,0 ± 1,00 mm), diikuti oleh fraksi metanol (12,0 ± 1,73 mm), fraksi etil asetat (12,0 ± 1,73 mm), fraksi kloroform (9,7 ± 2,08 mm), dan fraksi air (9,3 ± 0,58 mm). Sedangkan aktivitas antijamur maksimum

terhadap *C. krusei* adalah pada konsentrasi 1000 ppm pada fraksi metanol ($11,7 \pm 0,58$ mm), diikuti fraksi kloroform ($10,0 \pm 1,00$ mm), fraksi 2-propanol ($9,7 \pm 0,58$ mm) , fraksi etil asetat ($9,3 \pm 1,53$ mm), dan fraksi air (750 ppm, $8,7 \pm 1,53$ mm). Berdasarkan hasil metode difusi cakram, ekstrak buah *M. citrifolia* menunjukkan efek antijamur terhadap *C. albicans* dan *C. krusei* semua fraksi yang diuji. Berdasarkan kriteria Davis dan Stout, kemampuan ekstrak buah *M. citrifolia* tergolong kuat dan sedang. Aktivitas antijamur ekstrak buah *M. citrifolia* terhadap *C. albicans* terbukti lebih tinggi dibandingkan terhadap *C. krusei*. Selanjutnya, aktivitas antijamur ekstrak buah *M. citrifolia* menunjukkan daya hambat yang lebih kecil dibandingkan dengan ketokonazole yang digunakan sebagai kontrol positif.[59]



Gambar 9. Zona inhibisi masing-masing fraksi ekstrak buah mengkudu terhadap A - *Candida albicans* dan B – *Candida krusei*[59]

Kandidiasis vulvovaginal (KVV) merupakan penyebab kedua terbanyak vaginitis setelah vaginosis bakterial anaerob. Faktor risiko spesifik hospes, seperti mekanisme pertahanan lokal, usia dan status hormonal, kehamilan, alergi, stres psikososial, masalah metabolisme, immunosupresi, dan kerentanan genetik individu berperan dalam virulensi KKV. Pemeriksaan laboratorium perlu dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis KKV selain dari gejala dan gambaran klinis, yaitu dengan membuat preparat mengunkan larutan garam isotonik ataupun larutan KOH 10%. Beberapa golongan obat yang digunakan untuk tatalaksana KVV adalah: azol, poliena, dan siklopiroksolamin. *Candida albicans* yang resistan terhadap obat anti jamur memerlukan terapi baru, salah satunya adalah topoisomerase II yang berfungsi dalam segregasi anak molekul saat terminasi replikasi DNA dan pertumbuhan jamur. *Candida albicans* dapat menciptakan kondisi kelangsungan hidup dan kolonisasi yang ideal untuk bakteri lain, sehingga koinfeksi dapat menyebabkan penyakit menular yang lebih parah dan resistensi obat. IL-37 dapat mengatur respons inflamasi dalam sistem imunitas tubuh

bawaan sehingga dianggap sebagai agen potensial dalam pengobatan penyakit yang bergantung pada inflamasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Willems HME, Ahmed SS, Liu J, Xu Z, Peters BM. *Vulvovaginal Candidiasis: A Current Understanding and Burning Questions*. J Fungi. 2020;6(27).
2. Jacob L, John M, Kalder M, Kostev K. *Prevalence of vulvovaginal candidiasis in gynecological practices in Germany: A retrospective study of 954,186 patients*. Curr Med Mycol. 2018;4(1):6–11.
3. Rosati D, Bruno M, Jaeger M, Ten Oever J, Netea MG. *Recurrent vulvovaginal candidiasis: An immunological perspective*. Microorganisms. 2020;8(2):1–14.
4. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R. *Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review*. Lancet Infect Dis. 2018;18(11):e339–47.
5. Brighenti V, Iseppi R, Pinzi L, Mincuzzi A, Ippolito A, Messi P, et al. *Antifungal Activity and DNA Topoisomerase Inhibition of Hydrolysable Tannins from Punica granatum L*. Int J Mol Sci. 2021;22(8).
6. Burgess TB, Condliffe AM, Elks PM. *A Fun-Guide to Innate Immune Responses to Fungal Infections*. J Fungi. 2022;8(8).
7. Zhou Y, Cheng L, Lei YL, Ren B, Zhou X. *The Interactions Between Candida albicans and Mucosal Immunity*. Front Microbiol. 2021;12.

8. Sustr V, Foessleitner P, Kiss H, Farr A. *Vulvovaginal candidosis: Current concepts, challenges and perspectives*. J Fungi. 2020;6(4):1–14.
9. Bartlett AW, Cann MP, Yeoh DK, Bernard A, Ryan AL, Blyth CC, et al. *Epidemiology of invasive fungal infections in immunocompromised children; an Australian national 10-year review*. Pediatr Blood Cancer. 2019;66(4):1–8.
10. Yu F, Tang YT, Hu ZQ, Lin XN. *Analysis of the vaginal microecological status and genital tract infection characteristics of 751 Pregnant Women*. Med Sci Monit. 2018;24:5338–45.
11. Zhang X, Liao Q, Wang F, Li D. *Association of gestational diabetes mellitus and abnormal vaginal flora with adverse pregnancy outcomes*. Med (United States). 2018;97(34).
12. Hillier SL, Austin M, Maclo I, Meyn LA, Badway D, Beigi R. *Diagnosis and Treatment of Vaginal Discharge Syndromes in Community Practice Settings*. Clin Infect Dis. 2021;72(9):1538–43.
13. R; AN, Rafiq. NB. *Candidiasis*. StatPearls Publishing. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.
14. Spampinato C, Leonardi D. *Candida infections, causes, targets, and resistance mechanisms: Traditional and alternative antifungal agents*. Biomed Res Int. 2013;2013.

15. Odds FC. *MOlecular phylogenetics and epidemiology of Candida albicans*. Future Microbiol. 2010;67–79.
16. Talapko J, Juzbašić M, Matijević T, Pustijanac E, Bekić S, Kotris I, et al. *Candida albicans-the virulence factors and clinical manifestations of infection*. J Fungi. 2021;7(2):1–19.
17. Gow NAR, Van De Veerdonk FL, Brown AJP, Netea MG. *Candida albicans morphogenesis and host defence: Discriminating invasion from colonization*. Nat Rev Microbiol. 2012;10(2):112–22.
18. Netea MG, Joosten LAB, Van Der Meer JWM, Kullberg BJ, Van De Veerdonk FL. *Immune defence against Candida fungal infections*. Nat Rev Immunol. 2015;15(10):630–42.
19. Balakrishnan SN, Yamang H, Lorenz MC, Chew SY, Than LTL. *Role of Vaginal Mucosa, Host Immunity and Microbiota in Vulvovaginal Candidiasis*. Vol. 11, Pathogens. 2022.
20. Lopes JP, Lionakis MS. *Pathogenesis and virulence of Candida albicans*. Vol. 13, Virulence. 2022. hal. 89–121.
21. Paladine HL, Desai UA. *Vaginitis: Diagnosis and Treatment*. Am Fam Physician. 2018;97(5):321–9.
22. Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, Hof H, Mayser P, Petricevic L, et al. *Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k)*. Mycoses.

- 2021;64(6):583–602.
23. Aniebue UU, Nwankwo TO, Nwafor MI. *Vulvovaginal candidiasis in reproductive age women in Enugu Nigeria, clinical versus laboratory-assisted diagnosis*. Niger J Clin Pract. 2018;21(8):1017–22.
 24. Thompson DS, Carlisle PL, Kadosh D. *Coevolution of morphology and virulence in Candida species*. Eukaryot Cell. 2011;10(9):1173–82.
 25. Ahmad A-T, Al-Khalifa, Gad M, Al-Hariri M, Ali A, Alnassar T. *In Vitro Evaluation of the Inhibitory Activity of Thymoquinone in Combatting Candida albicans in Denture Stomatitis Prevention*. Int J Environ Res Public Health. 2017;14.
 26. Phillips NA, Bachmann G, Haefner H, Martens M, Stockdale C. *Topical Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: An Expert Consensus*. Women's Heal Reports. 2022;3(1):38–42.
 27. Lírio J, Giraldo PC, Amaral RL, Sarmiento ACA, Costa APF, Goncalves AK. *Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: A systematic review protocol*. BMJ Open. 2019;9(5):1–6.
 28. Ren X, Liu W, Liu Y. *Effects of fluconazole on the clinical outcome and immune response in fungal co-infected tuberculosis patients*. Microb Pathog. 2018;117(February):148–52.
 29. Collins LM, Moore R, Sobel JD. *Prognosis and Long-*

- Term Outcome of Women with Idiopathic Recurrent Vulvovaginal Candidiasis Caused by Candida albicans.* J Low Genit Tract Dis. 2020;24(1):48–52.
30. Nyirjesy P, Alessio C, Jandourek A, Lee JD, Sandison T, Sobel JD. *CD101 Topical Compared with Oral Fluconazole for Acute Vulvovaginal Candidiasis: A Randomized Controlled Trial.* J Low Genit Tract Dis. 2019;23(3):226–9.
31. Steverding D, Evans P, Msika L, Riley B, Wallington J, Schelenz S. *In vitro antifungal activity of DNA topoisomerase inhibitors.* Med Mycol. 2012;50(3):333–6.
32. Skok Ž, Zidar N, Kikelj D, Ilaš J. *Dual Inhibitors of Human DNA Topoisomerase II and Other Cancer-Related Targets.* J Med Chem. 2020;63(3):884–904.
33. Kondaka K, Gabriel I. *Targeting DNA Topoisomerase II in Antifungal Chemotherapy.* Molecules. 2022;27(22).
34. John L. Nitiss. *DNA topoisomerase II and its growing repertoire of biological functions.* Nat Rev Cancer. 2009;9(5):327–37.
35. Jadhav AK, Karuppayil SM. *Topoisomerase II as a target for repurposed antibiotics in Candida albicans: an in silico study.* Silico Pharmacol. 2021;9(1):1–7.
36. Vaillant AAJ, Sabir; S, Jan A. *Physiology, Immune Response.* StatPearls Publ. 2022;
37. Manuscript A. *Overview of the immune response.* J

- Allergy Clin Immunol. 2010;125(2):S345.
38. Nicholson LB. *The immune system. Essays Biochem.* 2016;60(3):275–301.
 39. Lewis SM, Williams A, Eisenbarth SC. *Structure-function of the immune system in the spleen. Sci Immunol.* 2019;4(33):139–48.
 40. Pathakumari B, Liang G, Liu W. *Immune defence to invasive fungal infections: A comprehensive review. Biomed Pharmacother.* 2020;130(June):110550.
 41. Anna Ursula H, Melanie G, Christina B, Iyaloo K, Hoyam G, S D, et al. *Persistent, Asymptomatic Colonization with Candida is Associated with Elevated Frequencies of Highly Activated Cervical Th17-Like Cells and Related Cytokines in the Reproductive Tract of South African Adolescents. Microbiol Spectr.* 2022;10(2):e01626-21.
 42. Shao TY, Ang WXG, Jiang TT, Huang FS, Andersen H, Kinder JM, et al. *Commensal Candida albicans Positively Calibrates Systemic Th17 Immunological Responses. Cell Host Microbe.* 2019;25(3):404-417.e6.
 43. Richardson JP, Moyes DL. *Adaptive immune responses to Candida albicans infection. Virulence.* 2015;6(4):327–37.
 44. Cavalli G, Tengesdal IW, Gresnigt M, Nemkov T, Arts RJW, Domínguez-Andrés J, et al. *The anti-inflammatory cytokine interleukin-37 is an inhibitor of*

- trained immunity*. Cell Rep. 2021;35(1).
45. Jia H, Liu J, Han B. *Reviews of interleukin-37: Functions, receptors, and roles in diseases*. Biomed Res Int. 2018;2018.
 46. Su Z, Tao X. *Current Understanding of IL-37 in Human Health and Disease*. Front Immunol. 2021;12(June):1–18.
 47. Zeng H, Zhou K, Ye Z. *Biology of interleukin-37 and its role in autoimmune diseases (Review)*. Vol. 24, Experimental and Therapeutic Medicine. 2022.
 48. van de Veerdonk FL, Gresnigt MS, Oosting M, van der Meer JWM, Joosten LAB, Netea MG, et al. *Protective host defense against disseminated candidiasis is impaired in mice expressing human interleukin-37*. Front Microbiol. 2014;5(DEC):1–6.
 49. KEMENKES RI. *Eksplorasi pengetahuan lokal etnomedisin dan tumbuhan obat berbasis komunitas di Indonesia*. 2017; 69.
 50. Algenstaedt p., Stumpenhagen, A. and Westendorf, J. *The Effect of M. citrifolia L. Fruit Juice on the Blood Sugar Level and Other Serum Parameters in Patients with Diabetes Type 2*. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine. 2018; 2018(1): 1-10. <https://doi.org/10.1155/2018/3565427>
 51. YEE, M.M. *Investigation of Phytochemical, Chemical Composition and Antimicrobial Activities of Noni Leaf (*

- M. citrifolia* Linn). International Journal of Current Innovations in Advanced Research. 2019; 2(5): 35-45.
52. Ali M., Kenganora M. and Manjula S.N. *Health benefits of M. citrifolia (Noni): A review*. Pharmacognosy Journal. 2016; 8(4): 321-334. <http://dx.doi.org/10.5530/pj.2016.4.4>
53. Nayak BK., Schitra V. and Nanda, A. *Antibacterial potency of hydro-alcohol leaf extract of M. citrifolia L. (Noni) by soxhlet extraction method*. Der Pharmacia Lettre. 2015; 7(4): 51-54.
54. Hermansyah and Susilawati. *Gene Expression Changes and Anti-proliferative Effect of Noni (M. citrifolia) Fruit Extract Analysed by Real Time-PCR*. Molekul. 2017; 12(1): 37-44. <http://dx.doi.org/10.20884/1.jm.2017.12.1.333>
56. Senthilkumar, S., Deepa, K., Suganya, T., Janakarajan, J., Muralidharan, J., & Vasanthakumar, P. *Therapeutic properties of noni (Morinda citrifolia) and its products*. International Journal of Science, Environment and Technology. 2016;5(3): 1496-1502.
57. Abou Assi, R., Darwis, Y., Abdulbaqi, I. M., Vuanghao, L., & Laghari, M. H. *Morinda citrifolia (Noni): A comprehensive review on its industrial uses, pharmacological activities, and clinical trials*. Arabian Journal of Chemistry. 2017;10(5):691-707.

58. Siddiqui, B. S., Sattar, F. A., Ahmad, F., & Begum, S. *Isolation and structure determination of two new constituents from the fruits of Morinda citrifolia Linn. Natural Product Research*. 2008;22(13): 1128-1136.
59. Susilawati, Anwar C, Saleh MI, Salni, Hermansyah, Oktiarni D. *Chemical Composition And Antifungal Activity of Morinda Citrifolia Fruit Extract*. *Bioscience Journal*. 2023;39:1-9.
60. Susilawati, Uji Diagnostik Pemeriksaan Multiplex-PCR. *pada Penderita dengan Klinis Kandidiasis Vaginalis*. Diss. Tesis: Palembang, Universitas Sriwijaya. 2014.

BIODATA PENULIS

dr. Susilawati, M.Kes, lahir di Palembang, Sumatera Selatan pada tanggal 27 Februari 1978. Penulis menyelesaikan pendidikan Dokter di Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tahun 2022, pendidikan magister ilmu biomedik di Program Studi Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tahun 2014. Sejak tahun 2010 penulis berprofesi sebagai dosen di Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Saat ini penulis sedang menempuh pendidikan S3 di Program Studi Sains Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.



Prof. dr. H. Chairil Anwar, DAP&E, SpPark, Ph.D, dilahirkan di Bukit Tinggi, Padang, pada tanggal 04 Oktober 1953. Penulis menyelesaikan pendidikan Dokter di Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tahun 1981, pendidikan S2 dengan bidang Parasitologi Entomologi di *Institute for Medical Research* pada tahun 1979, pendidikan S3 di Mahidol University, Thailand pada tahun 1988. Terhitung sejak 1 November 2002 penulis memperoleh gelar



guru besar. Sampai dengan sekarang, penulis berprofesi sebagai dosen di Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Saat ini penulis diberi tugas sebagai koordinator Program Studi Sains Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Dr. dr. Mgs. M. Irsan Saleh, M.Biomed dilahirkan di Palembang, Sumatera Selatan, pada tanggal 29 September 1966. Penulis menyelesaikan pendidikan dokter di Program Studi



Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tahun 1993, pendidikan magister ilmu biomedik di Program Studi Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia pada tahun 2003, dan pendidikan doktor biomedik di Program Studi Doktor Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia pada tahun 2009. Sejak tahun 1996, penulis berprofesi sebagai dosen pada Bagian Farmakologi, Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Dr. Salni, S.Si., M.Si dilahirkan di Tanah Datar, Padang, Sumatera Barat pada tanggal 23 Agustus 1966. Penulis menempuh pendidikan S1 di Fakultas MIPA Biologi Universitas Andalas dan berhasil memperoleh gelar Drs. Pada tahun 1990. Penulis melanjutkan pendidikan ke jenjang S2 di Fakultas MIPA ITB dan berhasil memperoleh gelar M.Si pada tahun 1996. Selanjutnya, penulis menempuh pendidikan jenjang S3 di ITB serta tamat pada tahun 2003. Sampai sekarang penulis bertugas sebagai dosen di jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sriwijaya.

