

**DISERTASI**

**EFEKTIVITAS FRAKSI 2-PROPANOL BUAH  
MENGKUDU (*Morinda citrifolia*) SEBAGAI  
ANTI JAMUR DAN ANTI INFLAMASI PADA  
MENCIT MODEL KANDIDIASIS VULVOVAGINAL**



**SUSILAWATI  
04013622126008**

**Promotor : Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E, SpPark, Ph.D  
Kopromotor 1 : Prof. Dr. dr. Mgs. H. M. Irsan Saleh, M.Biomed  
Kopromotor 2 : Prof. Dr. Salni, M.Si  
Penguji : 1. Prof. Dr.dr. Irfannuddin, Sp.KO., M.Pd.Ked  
: 2. Prof. Dr. Hary Wijayanti, M.Si  
: 3. Prof. Dr.dr. Sri Budiarti**

**PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2024**

**DISERTASI**

**EFEKTIVITAS FRAKSI 2-PROPANOL BUAH  
MENGKUDU (*Morinda citrifolia*) SEBAGAI  
ANTI JAMUR DAN ANTI INFLAMASI PADA  
MENCIT MODEL KANDIDIASIS VULVOVAGINAL**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar  
Doktor Ilmu Sains Biomedis



**SUSILAWATI**

**04013622126008**

**PROGRAM STUDI SAINS BIOMEDIS PROGRAM DOKTOR  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**2024**

**HALAMAN PENGESAHAN**

**EFEKTIVITAS FRAKSI 2-PROPANOL BUAH MENKUDU  
(*Morinda citrifolia*) SEBAGAI ANTI JAMUR DAN ANTI  
INFLAMASI MENCIT MODEL KANDIDIASIS  
VULVOVAGINAL**

**LAPORAN AKHIR DISERTASI**

Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh  
Gelar Doktor di Program Studi Sains Biomedis Program Doktor  
di Universitas Sriwijaya

Oleh:

**SUSILAWATI  
040136822126008**

Palembang, 13 Agustus 2024

Promotor,



**Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E,  
SpParK, Ph.D  
NIP 19531004 1983031002**

Kopromotor II,



**Prof. Dr. Salni, M.Si  
NIP 19660823 1993031002**

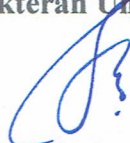
Kopromotor I,



**Prof. Dr. dr. Mgs. M. Irsan Saleh,  
M. Biomed  
NIP 196609291996011001**

Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya



**dr. Syarif Husin, M.S**

**NIP 19611209 1992031 003**

## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Disertasi dengan judul “Efektivitas Fraksi 2-Propanol Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia*) sebagai Anti Jamur dan Anti Inflamasi Mencit Model Kandidiasis Vulvovaginal” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Program Pascasarjana Universitas Sriwijaya pada tanggal 13 Agustus 2024

Palembang, 13 Agustus 2024

Tim Penguji Karya Ilmiah berupa Disertasi

Ketua:

Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E, Sp.ParK, Ph.D  
NIP 195310041983031002



Anggota:

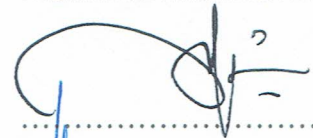
Prof. Dr. dr. Mgs. M. Irsan Saleh, M. Biomed  
NIP 196609291996011001



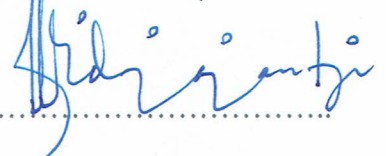
Prof. Dr. Salni, M.Si  
NIP 19660823 1993031002



Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO, M.Pd.Ked  
NIP 197306131999031001



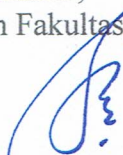
Prof. Dr. Hary Wijayanti, M.Si  
NIP 19611212 1987102001



Prof. Dr. dr. Sri Budiarti  
NIP 195808131993032001

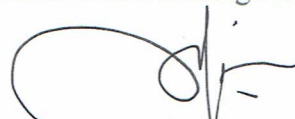


Mengetahui,  
Dekan Fakultas Kedokteran



dr. Syarif Husin, MS  
NIP 196112091992031003

Wakil Dekan Bidang Akademik



Prof. Dr. dr. Irfannuddin, Sp.KO, M.Pd.Ked  
NIP 197306131999031001

## HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Susilawati  
NIM : 040136822126008  
Judul : Efektivitas Fraksi 2-Propanol Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia*) sebagai Anti Jamur dan Anti Inflamasi Mencit Model Kandidiasis Vulvovaginal

Menyatakan bahwa Disertasi saya merupakan hasil karya sendiri didampingi tim pembimbing dan bukan hasil penjiplakan/plagiat. Apabila ditemukan unsur penjiplakan/plagiat dalam Disertasi ini, maka saya bersedia menerima sanksi akademik dari Universitas Sriwijaya sesuai aturan yang berlaku.

Demikian pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 13 Agustus 2024



Susilawati

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Kandidiasis vulvovaginal (KVV) merupakan infeksi mukosa saluran reproduksi wanita bagian bawah yang disebabkan oleh jamur oportunistik polimorfik spesies *Candida*, paling sering *C. albicans*. Fraksi 2-propanol ekstrak metanol buah mengkudu memiliki kandungan flavonoid yang dapat menghambat pertumbuhan *C. albicans*. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas fraksi 2-propanol buah mengkudu sebagai anti jamur dan anti inflamasi kandidiasis vulvovaginal.

**Metode:** Penelitian eksperimental *in vivo* rancangan acak lengkap, *pre and posttest with control group* dilakukan dengan menggunakan 4 kelompok yaitu fraksi 2-propanol ekstrak metanol buah mengkudu (FPMBM) dosis 250 mg, 750 mg, plasebo (kontrol negatif) dan ketokonazol dosis 200 mg (kontrol positif). Variabel yang diamati adalah gejala klinis, *fungi load*, kadar antigen, ekspresi gen *IL-17* dan ekspresi gen *TOP2*. Analisis data dilakukan dengan menggunakan program SPSS.

**Hasil:** FPMBM memperbaiki gejala klinis, menekan *fungi load*, menurunkan kadar antigen, menurunkan ekspresi gen *IL-17* dan gen *TOP2*.

**Simpulan:** FPMBM menurunkan *fungi load*, kadar antigen *C. albicans*, ekspresi gen *IL-17* dan gen *TOP2* sehingga efektif sebagai anti jamur dan anti inflamasi kandidiasis vulvovaginal.

**Kata kunci:** Fraksi 2-propanol, *C. albicans*, kandidiasis vulvovaginal, anti inflamasi.

## ABSTRACT

**Introduction:** Vulvovaginal candidiasis (KVV) is an infection of the lower female reproductive tract mucosa caused by polymorphic opportunistic fungi of *Candida* species, most often *C. albicans*. The 2-propanol fraction of noni fruit methanol extract contains flavonoids which can inhibit the growth of *C. albicans*. This study aimed to determine the effectiveness of the 2-propanol fraction of noni fruit as antifungal and anti-inflammation of vulvovaginal candidiasis.

**Method:** An in vivo experimental study with a completely randomized design, pre and posttest with control group was carried out using 4 groups: the 2-propanol fraction of noni fruit methanol extract (FPMBM) at doses of 250 mg, 750 mg, placebo (negative control) and ketoconazole at a dose of 200 mg ( positive control). The variables observed were clinical symptoms, fungal load, antigen levels, *IL-17* gene expression and *TOP2* gene expression. Data analysis was performed using the SPSS program.

**Results:** FPMBM improved clinical symptoms, suppressed fungal load, reduced antigen levels, reduced *IL-17* and *TOP2* gene expression.

**Conclusion:** FPMBM reduces fungal load, *C. albicans* antigen levels, *IL-17* gene expression and *TOP2* gene so that it is effective as antifungal and anti-inflammation of vulvovaginal candidiasis.

**Key words:** 2-propanol fraction, *C. albicans*, vulvovaginal candidiasis, anti-inflammatory.

## RINGKASAN

### EFEKTIVITAS FRAKSI 2-PROPANOL BUAH MENKUDU (*Morinda citrifolia*) SEBAGAI ANTI JAMUR DAN ANTI INFLAMASI MENCIT MODEL KANDIDIASIS VULVOVAGINAL

Karya tulis ilmiah berupa Disertasi, Agustus 2024

Susilawati, Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E, SpPark, Ph.D., Prof. Dr.dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed, Prof. Dr. Salni, M.Si

Program Studi Sains Biomedis Program Doktor, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya

Xxvi + 313 halaman, 25 tabel, 46 gambar, 12 lampiran

Kandidiasis vulvovaginal (KVV) merupakan infeksi mukosa pada saluran reproduksi wanita bagian bawah yang disebabkan oleh jamur oportunistik polimorfik spesies *Candida* terutama *Candida albicans*. Di Indonesia, KVV rekuren mempengaruhi lebih dari 5 juta wanita tiap tahunnya dengan prevalensi tahunan 4184 per 100.000 wanita. Pengobatan jamur secara umum menggunakan 4 golongan antijamur yaitu poliena, azol, echinacandin dan flusitosin. Namun gen antijamur tersebut hanya efektif sebagian dan banyak diantaranya menimbulkan beberapa komplikasi pada jaringan inang serta timbul resistensi. Mengkudu (*Morinda citrifolia*) merupakan tumbuhan yang banyak dijumpai termasuk di Sumatera Selatan. Aktivitas buah mengkudu sebagai antijamur terhadap *C. albicans* telah dilaporkan dalam berbagai penelitian. Buah mengkudu menghambat *C. albicans* dengan diameter zona hambat 16 mm dikarenakan kandungan senyawa antrakuinon. Hasil uji fitokimia buah mengkudu mengandung flavonoid yang selain memiliki efek sebagai antijamur juga sebagai anti oksidan dan antiinflamasi. Mekanisme antiinflamasi flavonoid adalah dengan menurunkan IL-17, IL-10, IL-6, IFN- $\gamma$  dan TNF- $\alpha$ , menekan ekspresi iNOS juga menekan aktivasi faktor transkripsi yang diinduksi oleh LPS dinamakan c-fos, STAT3.

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vivo* dengan rancangan acak lengkap, dengan *pre and post test with control design* yang dilakukan di Laboratorium Biokimia, Laboratorium Farmakologi, Laboratorium Mikrobiologi, Laboratorium Kimia Analisa dan Instrumentasi Pengujian FMIPA Unsri, Laboratorium Riset Unggulan Institut Pertanian Bogor dan Laboratorium Biomolekuler FK Unsri. Penelitian dilaksanakan dari bulan Agustus 2023 sampai dengan Juli 2024.



Sebanyak 24 mencit *strain* BALB/c model kandidiasis vulvovaginal dibagi menjadi 4 kelompok perlakuan yaitu kelompok I: mendapatkan fraksi 2-propanol ekstrak metanol buah mengkudu (FPMBM) dosis 250 mg, kelompok II mendapatkan FPMBM dosis 750 mg, kelompok III mendapatkan plasebo (kontrol negatif) dan kelompok IV mendapatkan ketokonazol dosis 200 mg (kontrol positif). Variabel yang diamati pada penelitian ini adalah gejala klinis, *fungi load*, kadar antigen *C. albicans*, ekspresi gen *IL-17* dan ekspresi gen *TOP2*.

Uji fitokimia terhadap ekstrak metanol buah mengkudu menunjukkan adanya kandungan saponin, alkaloid, flavonoid, terpenoid dan steroid, sementara FPMBM mengandung alkaloid, flavonoid, terpenoid dan steroid. Hasil uji *Liquid Chromatography High Resolution Mass Spectrophotometry* (LC-HRMS) pada FPMBM mengandung 93 senyawa kimia, dan diantara 93 senyawa tersebut terdapat 4 senyawa yang merupakan flavonoid yaitu: Rutin, Skrofulein, 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7-dihydroxy-6,8-dimethoxy-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one dan 5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,6,8-trimethoxy-4H-chromen-4-one. Ekstrak metanol buah mengkudu mengandung 6 senyawa golongan flavonoid yaitu selain 4 senyawa di atas juga terdapat Quercetine dan (-) Epiafzelechin. Hasil pengamatan gejala klinis didapat FPMBM memperbaiki gejala klinis terutama pada dosis FPMBM 750 mg. FPMBM mampu menekan *fungi load*, kadar antigen dan menyebabkan tren ekspresi gen *IL-17* dan gen *TOP2* yang cenderung menurun.

Oleh karena itu, dapat disimpulkan bahwa FPMBM efektif untuk meredam gejala klinis, menurunkan *fungi load*, menurunkan kadar antigen *C. albicans* dan menurunkan ekspresi gen *IL-17* dan gen *TOP2* sehingga FPMBM efektif sebagai antijamur dan antiinflamasi pada kandidiasis vulvovaginal.

**Kata Kunci:** Fraksi 2-propanol, *C. albicans*, kandidiasis vulvovaginal, antiinflamasi.

## SUMMARY

### EFFECTIVENESS OF THE 2-PROPANOL FRACTION OF NONI FRUIT (*Morinda citrifolia*) AS ANTI FUNGAL AND ANTI INFLAMMATION IN MICE MODELS OF VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

Scientific paper in the form of a Dissertation, August 2024

Susilawati, Prof. Dr. Chairil Anwar, DAP&E, SpPark, Ph.D., Prof. Dr. dr. Mgs. Irsan Saleh, M. Biomed and Prof. Dr. Salni, M.Si.

Biomedical Science Doctoral Program, Faculty of Medicine, Universitas Sriwijaya  
xxvi + 313 pages, 25 tables, 46 pictures, 12 attachments

Vulvovaginal candidiasis (KVV) is a mucosal infection of the lower female reproductive tract caused by polymorphic opportunistic fungi of *Candida* species, especially *Candida albicans*. In Indonesia, recurrent KVV affects more than 5 million women each year with an annual prevalence of 4184 per 100,000 women. Fungal treatment generally uses 4 anti-fungal groups: polyenes, azoles, echinacandins and flucytosine. However, these antifungal are only partially effective and many of them cause complications in the host tissue and resistance. Noni fruit (*Morinda citrifolia*) is a plant that is often found, including in South of Sumatra. The activity of noni fruit as an antifungal against *C. albicans* has been reported in several studies. Noni fruit inhibits *C. albicans* with an inhibitory zone diameter of 16 mm due to the content of anthraquinone compounds. The phytochemical test results of noni fruit contain flavonoids which having an antifungal effect, antioxidant and anti-inflammatory. The anti-inflammatory mechanism of flavonoids is by reducing IL-17, IL-10, IL-6, IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ , suppressing iNOS expression and also suppressing the activation of transcription factors induced by LPS called c-fos, STAT3.

This research is an in vivo experimental study with a completely randomized design, with pre and post tests with control design conducted in the Laboratorium Biokimia, Laboratorium Farmakologi, Laboratorium Mikrobiologi, Laboratorium Kimia Analisa dan Instrumentasi Pengujian FMIPA Unsri, Laboratorium Riset Unggulan Institut Pertanian Bogor dan Laboratorium Biomolekuler FK Unsri. The research was conducted from August 2023 to July 2024.

A total of 24 mice BALB/c strain with a model of vulvovaginal candidiasis were divided into 4 treatment groups, group I: received the 2-propanol fraction of noni fruit methanol extract (FPMBM) at a dose of 250 mg, group II received FPMBM at a dose of 750 mg, group III received placebo (negative control) and group IV received ketoconazole at a dose of 200 mg (positive control). The variables observed in this study were clinical symptoms, fungal load, *C. albicans* antigen levels, *IL-17* gene expression and *TOP2* gene expression.

Phytochemical tests on the methanol extract of noni fruit showed that it contained saponins, alkaloids, flavonoids, terpenoids and steroids, while FPMBM contained alkaloids, flavonoids, terpenoids and steroids. The results of the Liquid Chromatography High Resolution Mass Spectrophotometry (LC-HRMS) test on FPMBM contain 93 chemical compounds, and among the 93 compounds there are 4 compounds which are flavonoids: Rutin, Scrofullein, 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7 -dihydroxy-6,8-dimethoxy-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one and 5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,6,8-trimethoxy-4H -chromen-4-one. Noni fruit methanol extract contains 6 flavonoid compounds: Rutin, Scrofullein, 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5,7 -dihydroxy-6,8-dimethoxy-2,3-dihydro-4H-chromen-4-one and 5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3,6,8-trimethoxy-4H -chromen-4-one, Quercetine and (-) Epiafzelechin. The results of observing clinical symptoms showed that FPMBM improved clinical symptoms, especially at the FPMBM dose of 750 mg. FPMBM is able to suppress fungal load, antigen levels and cause a downward trend in the expression of the *IL-17* gene and *TOP2* gene.

Therefore, it can be concluded that FPMBM was effective in reducing clinical symptoms, reducing fungal load, reducing *C. albicans* antigen levels and reducing the expression of the *IL-17* gene and *TOP2* gene so FPMBM is effective as a antifungal and anti-inflammatory in vulvovaginal candidiasis.

**Keywords:** 2-propanol fraction, *C. albicans*, vulvovaginal candidiasis, anti-inflammatory.

## KATA PENGANTAR

Rasa syukur atas nikmat tak terhingga disampaikan kepada Allah SWT atas izinNya sehingga penelitian dan penulisan Disertasi berjudul “Efektivitas Fraksi 2-Propanol Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia*) sebagai Anti Jamur dan Anti Inflamasi Mencit Model Kandidiasis Vulvovaginal” dapat diselesaikan. Penelitian disertasi ini diajukan untuk melengkapi salah satu syarat memperoleh gelar Doktor di Program Studi Sains Biomedis Program Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Peneliti dalam melaksanakan proses penelitian dan penulisan disertasi telah banyak mengalami hambatan dan keterbatasan, namun berkat dukungan yang penuh dari suami, toleransi anak-anak serta doa yang tulus dari orang tua sebagai penyebab selesainya disertasi ini. Kepada seluruh saudara, kerabat, sahabat, dosen dan tenaga kependidikan Program Studi Pendidikan Dokter serta Program Studi Sains Biomedis Program Doktor FK Unsri, serta pimpinan penulis haturkan terimakasih.

Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Prof. dr. Chairil Anwar, DAP&E., SpPARK.,Ph.D, Prof. Dr.dr. Mgs. Irsan Saleh, M.Biomed, Prof, Dr. Salni, S.Si., M.Si, Prof. Dr.dr. Irfannuddin SpKO., MPd.Ked, Prof. Dr. Hary Wijayanti, S.Si., M.Si, Prof. Dr. dr. Sri Budiarti yang sudah berkenan meluangkan waktu dan pikirannya untuk memberikan bimbingan, masukan dan saran selama pelaksanaan penelitian dan penulisan disertasi ini. Terima kasih juga penulis persembahkan kepada orang-orang terdekat yang tidak dapat disebutkan satu-persatu namun turut membantu selama proses penyusunan disertasi ini.

Penelitian disertasi ini diharapkan ke depannya bisa bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan khususnya sains biomedis. Akhirnya, penulis berharap mendapatkan saran dan kritik yang membangun sebagai bahan perbaikan di masa yang akan datang.

Palembang, 13 Agustus 2024

Susilawati

## HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Susilawati  
NIM : 04013622126008  
Judul : Efektivitas Fraksi 2-Propanol Buah Mengkudu (*Morinda citrifolia*) sebagai Anti Jamur dan Anti Inflamasi Mencit Model Kandidiasis Vulvovaginal

Memberikan izin kepada Pembimbing dan Universitas Sriwijaya untuk mempublikasikan hasil penelitian saya untuk kepentingan akademik apabila dalam waktu 1 (satu) tahun tidak mempublikasikan karya penelitian saya. Dalam kasus ini saya setuju untuk menempatkan Promotor sebagai penulis korespondensi (*Corresponding author*).

Demikian, pernyataan ini saya buat dalam keadaan sadar dan tanpa ada paksaan dari siapapun.

Palembang, 13 Agustus 2024

Susilawati

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN INTEGRITAS .....</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>vi</b>
<b>RINGKASAN .....</b>	<b>vii</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>ix</b>
<b>KATA PENGANTAR .....</b>	<b>xi</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI .....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR ISI .....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>xix</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>xxii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xxiv</b>
<b>DAFTAR SINGKATAN .....</b>	<b>xxv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	6
1.3 Tujuan Penelitian .....	7
1.3.1 Tujuan Umum .....	7
1.3.2 Tujuan Khusus .....	7
1.4 Hipotesis Penelitian .....	8
1.5 Manfaat Penelitian .....	8
1.5.1 Manfaat Teoritis .....	8
1.5.2 Manfaat Praktis .....	9
1.6 Novelty (Keterbaruan) Penelitian .....	9

<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....</b>	<b>10</b>
2.1 Kandidiasis Vulvovaginal .....	10
2.1.1 Definisi .....	10
2.1.2 Prevalensi .....	10
2.1.3 Faktor Risiko .....	10
2.1.4 Etiologi .....	14
2.1.5 Patogenesis .....	22
2.1.6 Manifestasi Klinis .....	23
2.1.7 Diagnosis .....	24
2.1.8 Tatalaksana .....	26
2.2 Respon Imun Tubuh terhadap <i>Candida albicans</i> .....	32
2.2.1 Respon imun tubuh .....	32
2.2.2 Respon imun tubuh terhadap jamur .....	42
2.2.3 Peran IL-17 dalam infeksi <i>Candida albicans</i> .....	52
2.3 <i>Morinda citrifolia</i> .....	53
2.3.1 Definisi .....	53
2.3.2 Kalsifikasi dan Penggunaan Tradisional .....	53
2.3.3 Morfologi .....	54
2.3.4 Kandungan .....	56
2.3.5 Metabolit Sekunder .....	61
2.3.6 Efektivitas sebagai Antibakteri .....	62
2.3.7 Efektivitas sebagai Antikanker .....	65
2.3.8 Efektivitas sebagai Antijamur .....	67
2.3.9 Perbandingan Efektivitas <i>Morinda citrifolia</i> dengan Ketokonazol .....	68
2.4 Ekstrak <i>Morinda citrifolia</i> sebagai Antikandida .....	69

2.5 Flavonoid sebagai Antikandida.....	71
2.6 Enzim Topoisomerase II .....	83
2.6.1 Potensi Target Baru dalam Terapi Antijamur .....	83
2.6.2 Definisi.....	84
2.6.3 Klasifikasi .....	84
2.6.4 Struktur.....	85
2.6.5 Peran Topoisomerase II dalam Replikasi Sel.....	87
2.6.6 Penargetan Topoisomerase II dalam Terapi Antijamur .....	89
2.7 Kerangka Teori.....	91
2.8 Kerangka Konsep .....	92
<b>BAB III METODE PENELITIAN.....</b>	<b>93</b>
3.1 Jenis Penelitian .....	93
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	93
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	94
3.3.1 Populasi .....	94
3.3.2 Sampel.....	94
3.3.3 Besar Sampel.....	94
3.4 Cara Persiapan Subjek penelitian.....	95
3.5 Kriteria Inklusi dan eksklusi .....	95
3.5.1 Kriteria Inklusi .....	95
3.5.2 Kriteria Eksklusi.....	95
3.6 Variabel Penelitian .....	95
3.6.1 Variabel Terikat .....	95
3.6.2 Variabel Bebas .....	95
3.7 Definisi Operasional.....	96
3.8 Cara Kerja/Cara Pengumpulan Data .....	98



3.8.1 Ekstraksi Buah Mengkudu .....	98
3.8.2 Fraksinasi Menggunakan Kromatografi Cair Vakum (KCV) .....	98
3.8.3 Uji Fitokimia Ekstrak Mengkudu.....	98
3.8.4 Pembuatan Hewan Coba Mencit Kandidiasis Vulvovaginal .....	100
3.8.5 Cara Pemberian Sampel pada Hewan Uji .....	101
3.8.6 Pemeriksaan <i>Fungi Load</i> .....	102
3.8.7 Pengukuran Kadar Antigen <i>C. albicans</i> .....	102
3.8.8 Pemeriksaan <i>Real Time PCR</i> .....	103
3.8.9 Uji Efektifitas FPMBM sebagai Antijamur .....	104
3.9 Cara Pengolahan dan Analisis Data .....	105
3.9.1 Analisis Deskriptif .....	105
3.9.2 Analisis Inferensial .....	106
3.10 Alur Kerja Penelitian.....	107
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>108</b>
4.1 Hasil Penelitian .....	108
4.1.1 Ekstraksi dan Fraksinasi Buah Mengkudu .....	109
4.1.2 Uji Fitokimia Buah Mengkudu .....	109
4.1.3 Uji Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LCMS) .....	110
4.2 Karakteristik Data Pre Perlakuan .....	114
4.3 Efek Pemberian Fraksi 2-Propanol Ekstrak Metanol Buah Mengkudu (FPMBM) terhadap Gejala Klinis pada Mencit BALB/c yang Diinduksi <i>C. albicans</i> Transvaginal .....	115

4.4 Efek Pemberian Fraksi 2-Propanol Ekstrak Metanol Buah Mengkudu (FPMBM) terhadap <i>Fungi Load</i> pada Mencit BALB/c yang Diinduksi <i>Candida albicans</i> Transvaginal .....	118
4.5 Efektifitas Pemberian Fraksi 2-Propanol Ekstrak Metanol Buah Mengkudu (FPMBM) terhadap <i>Fungi Load</i> pada Mencit BALB/c yang Diinduksi <i>Candida albicans</i> Transvaginal .....	120
4.6 Efek Pemberian Fraksi 2-Propanol Ekstrak Metanol Buah Mengkudu (FPMBM) terhadap Kadar Antigen pada Mencit BALB/c yang diinduksi <i>Candida albicans</i> Transvaginal .....	123
4.7 Efektifitas Pemberian Fraksi 2-Propanol Ekstrak Metanol Buah Mengkudu (FPMBM) terhadap Kadar Antigen pada Mencit BALB/c yang diinduksi <i>Candida albicans</i> Transvaginal .....	124
4.8 Efek Pemberian Fraksi 2-Propanol Ekstrak Metanol Buah Mengkudu (FPMBM) terhadap Ekspresi mRNA Gen <i>IL-17</i> pada Mencit BALB/c yang Diinduksi <i>Candida albicans</i> Transvaginal .....	126
4.9 Efek Pemberian Fraksi 2-Propanol Ekstrak Metanol Buah Mengkudu (FPMBM) terhadap Ekspresi gen Topoisomerase II pada Mencit BALB/c yang Diinduksi <i>Candida albicans</i> Transvaginal .....	129
4.9.1 Fitokimia Ekstrak Metanol dan Fraksinasi 2-propanol Buah Mengkudu.....	131
4.9.2 LCMS.....	132
4.10 Efek Pemberian Fraksi 2-Propanol Ekstrak Metanol Buah Mengkudu (FPMBM) terhadap Gejala Klinis pada Mencit BALB/c yang Diinduksi <i>C. albicans</i> Transvaginal .....	141
4.11 Efektifitas Pemberian Fraksi 2-Propanol Ekstrak Metanol Buah Mengkudu (FPMBM) terhadap <i>Fungi Load</i> pada Mencit BALB/c yang Diinduksi <i>Candida albicans</i> Transvaginal .....	143

4.12 Efektifitas Pemberian Fraksi 2-Propanol Ekstrak Metanol Buah Mengkudu (FPMBM) terhadap Kadar Antigen pada Mencit BALB/c yang diinduksi <i>Candida albicans</i> Transvaginal .....	145
4.13 4.2.6 Efek Pemberian Fraksi 2-Propanol Ekstrak Metanol Buah Mengkudu (FPMBM) terhadap Ekspresi mRNA Gen <i>IL-17</i> pada Mencit BALB/c yang Diinduksi <i>Candida albicans</i> Transvaginal .....	147
4.14 Efek Pemberian Fraksi 2-Propanol Ekstrak Metanol Buah Mengkudu (FPMBM) terhadap Ekspresi gen Topoisomerase II pada Mencit BALB/c yang Diinduksi <i>Candida albicans</i> Transvaginal .....	149
<b>BAB V SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>152</b>
5.1 Simpulan .....	152
5.2 Saran.....	153
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>154</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>177</b>
<b>BIODATA.....</b>	<b>313</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Perubahan morfologis dan transisi <i>Candida albicans</i> selama proses infeksi.....	15
Gambar 2.2. Struktur dinding sel <i>C. albicans</i> .....	16
Gambar 2.3. Peran stimuli dalam aktivasi formasi hifa <i>Candida albicans</i> .....	18
Gambar 2.4. Presentasi skematis dari (A) adhesi dan kolonisasi, dan (B) penetrasi dan invasi <i>C. albicans</i> .....	20
Gambar 2.5. Fase pembentukan biofilm <i>C. albicans</i> .....	21
Gambar 2.6. Patogenesis kandidiasis vulvovaginalis .....	23
Gambar 2.7. Morfologi <i>Candida albicans</i> di bawah mikroskop .....	25
Gambar 2. 8 Kultur <i>Candida albicans</i> pada media agar <i>Saboraud 2%</i> .....	26
Gambar 2.9. Target Primer dan Mekanisme Kerja Agen Antijamur .....	28
Gambar 2.10. Struktur Antibodi .....	34
Gambar 2.11. Respon Imun Adaptif Terhadap Infeksi .....	36
Gambar 2.12. Diferensiasi dan Maturasi Sel T di Timus.....	37
Gambar 2.13. Diferensiasi dan Maturasi Sel B.....	39
Gambar 2.14. Respon Imun terhadap Patogen Jamur .....	42
Gambar 2.15. Kolonisasi dan Invasi <i>Candida albicans</i> .....	44
Gambar 2.16. Pengenalan Spesies <i>Candida</i> Oleh Sel Imun Bawaan. ....	45
Gambar 2.17. Kegagalan respon imun bawaan terhadap infeksi <i>Candida albicans</i> . .....	48
Gambar 2.18. Mekanisme Efektor Eliminasi <i>Candida</i> .....	50
Gambar 2.19. Tanaman <i>Morinda citrifolia</i> .....	56
Gambar 2.20. Struktur Kimia Bahan Aktif <i>Morinda citrifolia</i> .....	61
Gambar 2.21. Struktur dari Beberapa Subkelas Flavonoid.....	72
Gambar 2.22. Biosintesis dan Mekanisme Aksi Flavonoid .....	73
Gambar 2.23. Mekanisme Aktivitas Antijamur Flavonoid.....	74

Gambar 2.24. Struktur Beberapa Senyawa Flavonoid (A) Isoflavone (Derrone); (B) Flavone (Licoflavone C); (C) Flavonol (Papyriflavonol A). .....	75
Gambar 2.25. Struktur Beberapa Senyawa Flavonoid (A) Flavonol (Quercetin); (B) Flavonol (Myricitrin); (C) Flavanol (Baicalein); (D) Flavan (Katekin) .....	77
Gambar 2.26. Struktur Beberapa Senyawa Flavonoid (A) Flavanol (Gallotannin); (B) Flavone (Apigenin); (C) Flavonol (Kaempferol); (D) Flavonol (Isoquercitrin) .....	78
Gambar 2.27. Struktur Beberapa Senyawa Flavonoid (A) Isoflavane (Glabridin); (B) Flavan (Epigallocatechin Gallate); (C) Flavone (Pedalitin) .....	80
Gambar 2.28. Struktur Beberapa Senyawa Flavonoid Flavone (Luteolin); Flavone (Wogonin); Isoflavones (Dorsmanin) .....	83
Gambar 2.29. Struktur Topoisomerase II Eukariotik.....	86
Gambar 2.30. Peran Topoisomerase II Dalam Replikasi.....	88
Gambar 2.31. Kerangka Teori.....	91
Gambar 2.32. Kerangka Konsep .....	92
Gambar 4.1. Kromatogram LC-HRMS pengukuran sampel fraksi 2-propanol ekstrak metanol buah mengkudu.....	111
Gambar 4.2. Kromatogram LC-HRMS pengukuran sampel ekstrak metanol buah Mengkudu .....	111
Gambar 4.3. Struktur Kimia Senyawa Flavonoid yang terdapat dalam Fraksi 2-Propanol Ekstrak Metanol Buah Mengkudu.....	113
Gambar 4.4. Gambaran Klinis Mencit <i>Strain</i> BALB/c Model KVV.....	117
Gambar 4.5. Pengaruh Fraksi 2-Propanol Ekstrak Metanol Buah Mengkudu (FPMBM) terhadap Fungi Load pada Mencit BALB/c yang Diinduksi <i>Candida albicans</i> Transvaginal .....	121
Gambar 4.6. Gambar Sel Jamur <i>C. albicans</i> dengan Mikroskop Pembesaran 1000X .....	121
Gambar 4.7. Koloni <i>C. albicans</i> pada sediaan SDA .....	122
Gambar 4.8. Pengaruh Fraksi 2-Propanol Ekstrak Metanol Buah Mengkudu (FPMBM) terhadap Kadar Antigen pada Mencit BALB/c yang Diinduksi <i>Candida albicans</i> Transvaginal .....	126
Gambar 4.9. Hasil RT-qPCR Pemeriksaan Ekspresi Relatif mRNA Gen <i>IL-17</i>	128

Gambar 4.10. Hasil RT-qPCR Pemeriksaan Ekspresi Relatif mRNA Gen <i>TOP2 In Vivo</i> .....	129
Gambar 4.11. Hasil RT-qPCR Pemeriksaan Ekspresi Relatif mRNA Gen <i>TOP2 in vitro</i> .....	130
Gambar 4.12. Struktur Kimia Rutin.....	135
Gambar 4.13. Efek Farmakologi dari Senyawa Skrofulein .....	138
Gambar 4.14. Mekanisme Anti Inflamasi oleh Cirsimaritin.....	139

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Pilihan Tatalaksana pada Pasien KVV Akut.....	26
Tabel 2.2. Mekanisme Kerja Agen Antijamur.....	29
Tabel 2.3. Mekanisme Resistensi Obat Antijamur Mayor.....	31
Tabel 2.4. Profil Komposisi Jus Buah Mengkudu .....	57
Tabel 2.5. Kandungan Kimia Penting <i>Morinda citrifolia</i> .....	58
Tabel 2.6. Komponen <i>Volatile</i> dari Buah <i>Morinda citrifolia</i> .....	59
Tabel 2.7. Ringkasan Aktivitas Antimikroba dari Ekstrak Berbagai Struktur <i>Morinda citrifolia</i> terhadap Berbagai Jenis Bakteri .....	64
Tabel 2.8. Ringkasan Aktivitas Antimikroba dari Ekstrak Berbagai Struktur <i>Morinda citrifolia</i> terhadap Jamur .....	68
Tabel 3.1. Definisi Operasional .....	96
Tabel 3.2. Primer yang digunakan untuk pemeriksaan RT-PCR. ....	104
Tabel 4.1. Uji Fitokimia Ekstrak Metanol Buah Mengkudu dan Fraksi 2-Propanol. ....	110
Tabel 4.2. Daftar Senyawa Flavanoid Sampel FPMBM yang Diidentifikasi dengan LC-HRMS.....	112
Tabel 4.3. Karakteristik Data Pre Perlakuan.....	114
Tabel 4.4. Gejala Klinis Hari ke-5 .....	115
Tabel 4.5. Gejala Klinis Hari ke-7 .....	115
Tabel 4.6. Gejala Klinis Hari ke-14 .....	116
Tabel 4.7. Rerata <i>Fungi Load</i> pada Mencit BALB/c yang diinduksi <i>Candida albicans</i> Transvaginal sebelum dan setelah Intervensi Hari ke-7 .....	118
Tabel 4.8. Rerata <i>Fungi Load</i> pada Mencit BALB/c yang diinduksi <i>Candida albicans</i> Transvaginal sebelum dan setelah Intervensi Hari ke-14.....	119
Tabel 4.9. Rerata <i>Fungi Load</i> pada Mencit BALB/c yang diinduksi <i>Candida albicans</i> Transvaginal Setelah Intervensi Hari ke-7 dan ke-14 .....	119

Tabel 4.10. Pengaruh Fraksi 2-Propanol Ekstrak Metanol Buah Mengkudu (FPMBM) terhadap <i>Fungi Load</i> pada Mencit BALB/c yang Diinduksi <i>Candida albicans</i> Transvaginal .....	120
Tabel 4.11. Rerata Kadar Antigen pada Mencit BALB/c yang diinduksi <i>Candida albicans</i> Transvaginal Sebelum dan Setelah Intervensi Hari ke-7.....	123
Tabel 4.12. Rerata Kadar Antigen pada Mencit BALB/c yang diinduksi <i>Candida albicans</i> Transvaginal sebelum dan Setelah Intervensi Hari ke-14 .....	124
Tabel 4.13. Rerata <i>Fungi Load</i> pada Mencit BALB/c yang diinduksi <i>Candida albicans</i> Transvaginal Setelah Intervensi Hari ke-7 dan ke-14 .....	124
Tabel 4.14. Pengaruh Fraksi 2-Propanol Ekstrak Metanol Buah Mengkudu (FPMBM) terhadap Kadar Antigen pada Mencit BALB/c yang Diinduksi <i>Candida albicans</i> Transvaginal .....	125
Tabel 4.15. Urutan oligonukletotida yang digunakan sebagai primer untuk gen <i>IL-17</i> , <i>TOP2</i> dan <i>Actin</i> .....	127



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Sertifikat Kelayakan Etik.....	177
Lampiran 2 Surat Izin Penelitian.....	178
Lampiran 3 Surat Keterangan Selesai Penelitian Lab Bioteknologi FK Unsri...	179
Lampiran 4 Surat Keterangan Selesai Penelitian Lab FMIPA Unsri.....	180
Lampiran 5 Surat Keterangan Kesehatan Hewan .....	181
Lampiran 6 Hasil LC-HRMS Ekstrak Metanol Buah Mengkudu.....	182
Lampiran 7 Hasil LC-HRMS Fraksi 2-Propanol Buah Mengkudu .....	233
Lampiran 8 Hasil Uji Antigen Candida albicans dengan ELISA .....	284
Lampiran 9 Gambar Penelitian .....	288
Lampiran 10 Data Nanodrop.....	289
Lampiran 11 Gambar Struktur Senyawa Kimia Hasil LC=HRMS.....	294
Lampiran 12 Lampiran Uji Statistik .....	302

## DAFTAR SINGKATAN

ATP	<i>Adenosine triphosphate</i>
APC	<i>Antigen presenting cell</i>
BCL-10	<i>B-cell lymphoma 10</i>
cAMP	<i>Cyclic adenosine monophosphate</i>
CARD9	<i>Caspase recruitment domain containing protein 9</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CDK	<i>Cyclin-dependent kinase</i>
CHX	<i>Chlorhexidine</i>
CLR	<i>C-type lektin receptors</i>
CO <sub>2</sub>	<i>Karbon dioksida</i>
CTL	<i>Cytotoxic T lymphocytes</i>
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
DPPH	<i>Diphenyl picrylhydrazyl</i>
EDTA	<i>Ethylene diamine tetra acetic acid</i>
EGF	<i>Epidermal growth factor</i>
GlcNAc	<i>N-asetil glukosamin</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency virus</i>
IFN	<i>Interferon</i>
Ig	<i>Imunoglobulin</i>
IL	<i>Interleukin</i>
IUD	<i>Intrauterine device</i>
KVV	<i>Kandidiasis vulvovaginal</i>
LPS	<i>Lipopolisakarida</i>
MALT-1	<i>Mucosa-associated lymphoid tissue</i>
MHC	<i>Major histocompatibility complex</i>
MIC	<i>Minimal inhibitory concentration</i>
mRNA	<i>Messenger ribonucleic acid</i>

MyD88	<i>Myeloid differentiation factor 88</i>
NaOCl	<i>Natrium hipoklorit</i>
NF- $\kappa$ B	<i>Nuclear factor kappa B</i>
NK	<i>Natural killer</i>
NLRP3	<i>NOD-like receptor family pyrin domain containing3</i>
NO <sub>2</sub>	<i>Nitrogen dioksida</i>
PKA	<i>Protein kinase A</i>
PAMP	<i>Pathogen-associated molecular patterns</i>
PARP	<i>Poly-(ADP ribose) polymerase</i>
PRR	<i>Pattern Recognition Receptors</i>
RLR	<i>RIG-I-like receptors</i>
RNA	<i>Ribonucleic acid</i>
STAT 1	<i>Signal Transducer and Activator of Transcription 1</i>
SYK	<i>Spleen-tyrosinase kinase</i>
TLR	<i>Toll-like Receptor</i>
TNF- $\alpha$	<i>Tumor necrosis factor-<math>\alpha</math></i>
TOP	<i>Topoisomerase</i>
TSLP	<i>Thymic stromal lymphopietin</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kandidiasis vulvovaginal (KVV) merupakan 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*.<sup>1,2</sup> Di Indonesia, kandidiasis vulvovaginal rekuren mempengaruhi lebih dari 5 juta wanita tiap tahunnya dengan prevalensi tahunan 4184 per 100.000 wanita.<sup>3</sup> Kandidiasis pada vagina dan vulva menimbulkan gejala gatal daerah vulva, rasa seperti terbakar, nyeri pada saat buang air kecil, kemerahan serta keluarnya cairan atau keputihan yang tidak normal kadang seperti keju atau cairan yang tidak berbau.<sup>4</sup>

*Candida* merupakan sel ragi uniseluler yang termasuk dalam golongan khamir (*yeast* atau *yeast like*) terdiri atas 150 spesies. Spesies yang paling sering menimbulkan infeksi superfisial maupun sistemik pada manusia adalah *Candida albicans* (70-80%), serta *Candida tropicalis* sekitar 30%.<sup>5,6</sup> Penelitian yang dilakukan oleh Susilawati *et al*, pada tahun 2014 pada 79 wanita klinis kandidiasis vulvovaginal, diketahui dengan kultur ASD terdapat 30 sampel yang positif terinfeksi *Candida*. Identifikasi spesies *Candida* dengan uji Fermentasi pada penelitian ini diperoleh hasil: spesies terbanyak penyebab infeksi adalah *C. crusei* (12 sampel, 40%), *C. glabrata* 7 sampel (23,3%), *C. tropicalis* 5 sampel (16,7%), *C. albicans* dan *C. stellatoideae* masing-masing 3 sampel (10%). Pemeriksaan spesies *Candida* dengan menggunakan uji Multiplex-PCR memperoleh hasil penyebab terbanyak infeksi kandidiasis vaginalis adalah *C. crusei* yaitu 14 sampel (46,67%), *C. stellatoideae* 3 sampel (10%), *C. tropicalis* 5 sampel (16,67%), *C. albicans* 1 sampel (3,33%).<sup>7,8</sup> Penelitian di tahun 2017 oleh Brandolt *et al.*, menunjukkan lebih dari 60% isolat *C. albicans* ditemukan pada pasien KVV, dan sisanya adalah non-*C. albicans*.<sup>9</sup> Arechavala *et al.*, pada tahun 2021 mencatat agen

penginfeksi utama yang menyebabkan KVV adalah *C. albicans* yang diisolasi pada 187 pasien (88,6%), diikuti oleh *C. glabrata* pada 6 pasien (2,8%).<sup>10</sup>

*Candida albicans* merupakan jamur dimorfik karena kemampuannya untuk mengubah bentuk dan ukurannya akibat respon terhadap kondisi lingkungannya menjadi bentuk *yeast* atau hifa.<sup>11</sup> Kemampuan *C. albicans* untuk mengubah morfologi antara *yeast* dan hifa ini merupakan kondisi penting bagi kemampuan patogenitas *C. albicans* di permukaan mukosa inangnya.<sup>12</sup> Beberapa hal yang meningkatkan pertumbuhan *Candida* diantaranya penggunaan antibiotika berspektrum luas, penggunaan kontrasepsi, kadar estrogen yang tinggi, kehamilan, diabetes yang tidak terkontrol, pemakaian pakaian ketat, dan frekuensi seksual yang tinggi.<sup>13</sup> Pengobatan infeksi *C. albicans* adalah penggunaan antijamur. Antijamur yang lazim digunakan adalah amfoterisin B (Amp B) dan azol.<sup>14</sup>

*Morinda citrifolia* L., merupakan nama ilmiah untuk tanaman yang secara luas dikenal dengan “noni” yang berasal dari Asia Tenggara.<sup>15</sup> *Morinda citrifolia* merupakan tanaman herbal termasuk dalam *family Rubiaceae* sama dengan tanaman kopi, *subfamily Rubioideae*.<sup>15,16</sup> *Morinda citrifolia* L. memiliki kandungan senyawa metabolit sekunder yang banyak dan keragaman yang tinggi. Kandungan fitokimia berupa lignan-lignan (gugus fitoestrogen), oligo dan polisakarida, flavonoid seperti senyawa fenolik rutin dan asperulosidat, iridoid, ester-ester asam lemak trisakarida, asam lemak bebas, scopolitin yang memiliki aktivitas antibiotik, *catechin* dan *epicatechin*, beta-sitosterol, *damnacanthal* sebagai *putative inhibitor protein* virus HIV, lakalid, dan lain-lain.<sup>17</sup> Sejumlah besar penelitian telah dilakukan terhadap *Morinda citrifolia* dalam beberapa tahun terakhir. Penelitian yang berbeda terhadap preparat *Morinda citrifolia*, seperti buah, daun, kulit kayu, dan akar. *Morinda citrifolia* secara *in vivo* dan *in vitro* menunjukkan manfaat mengobati antikanker, antioksidan, antimikroba, antijamur, antiangiogenik, antidislipidemik, agen hipoglikemik, agen hepatoprotektif, dan imunomodulator.<sup>15,18,19</sup>

Aktivitas buah *Morinda citrifolia* sebagai antijamur terhadap *C. albicans* telah dilaporkan dalam berbagai penelitian. Buah *Morinda citrifolia* menghambat *C. albicans* dengan diameter zona hambat 16 mm dikarenakan kandungan senyawa

antrakuinon yang bersifat antijamur.<sup>20</sup> Aktivitas antijamur ekstrak daun *Morinda citrifolia* terhadap *C. albicans* dan *A. niger* pada konsentrasi ekstrak 10 µg/mL masing-masing membentuk diameter zona hambat sebesar 2,5 cm dan 2,9 cm.<sup>21</sup> Buah mengkudu juga mempunyai aktivitas antiproliferasi terhadap pertumbuhan yeast *S. cerevisiae* karena adanya perubahan ekspresi beberapa gen *S. cerevisiae* yang terkait dengan siklus sel<sup>8</sup>. Sunder *et al*, 2012 dan Usha *et al*, 2010 menyatakan bahwa komponen biokimia *Morinda citrifolia* yang larut dalam air memiliki efek anti kandidiasis yang potensial.<sup>22</sup> Berdasarkan studi Jayaraman *et al*, 2008 melaporkan ekstrak fraksi etil asetat, metanol dan heksan dari tanaman *Morinda citrifolia*, memiliki efek antijamur termasuk *Candida albicans*, kecuali ekstrak fraksi heksan.<sup>23</sup> Penelitian awal menunjukkan bahwa ekstrak buahan *Morinda citrifolia* pada fraksi pelarut 2-propanol menghasilkan aktivitas antijamur yang kuat. Aktivitas antijamur pada studi kandungan kimia ekstrak buah *Morinda citrifolia* oleh Susilawati *et al* menampakkan hasil penghambatan maksimum terhadap *C. albicans* adalah fraksinasi ekstrak buah dengan 2-propanol ( $14,0 \pm 1,00$  mm) pada konsentrasi 1000 ppm, diikuti oleh fraksi metanol ( $12,0 \pm 1,73$  mm), fraksi etil asetat ( $12,0 \pm 1,73$  mm), fraksi kloroform ( $9,7 \pm 2,08$  mm), dan fraksi air ( $9,3 \pm 0,58$  mm).<sup>24</sup>

Penjelasan lebih lanjut tentang mekanisme aktivitas, meskipun kajian secara *in vitro* telah terbukti, perlu dilakukan kajian farmakologi khasiat antijamur dan kajian ilmiah preklinis secara *in vivo* terkait potensi tradisional buah *Morinda citrifolia* terhadap *C. albicans*.<sup>23</sup> Heinrich *et al* (2020) menjelaskan bahwa untuk menentukan dosis yang tepat, rentang dosis yang diuji harus tetap relevan secara farmakologi. Pentingnya variasi dosis adalah mencakup tiga poin, yaitu untuk penilaian efikasi, menguji keamanan, dan analisis komprehensif.<sup>25,26</sup> Ekstrak buah *Morinda citrifolia* sebagai antidiabetes dan antipiretik telah diuji dalam beberapa studi dengan 3 variasi dosis yang berbeda pada rentang dosis 125 mg/kgBB hingga 1000 mg/kgBB.<sup>27-29</sup> Sebagai antidiabetes dosis 250 mg/kgBB menunjukkan hasil yang optimal, sementara pengujian sebagai antipiretik menunjukkan hasil yang signifikan pada dosis 1000 mg/kgBB. Salah satu studi pengujian ekstrak tanaman yang digunakan untuk mengobati hewan mencit model dengan KVV, yang diinfeksi

oleh *C. albicans*, dimulai dengan dosis 500 mg/kg untuk mengevaluasi efek pada dosis sedang, memastikan kisaran keamanan dan efikasi awal. Dosis yang lebih tinggi 750 mg/kg bertujuan untuk menguji batas atas efektivitas dan membandingkannya dengan pengobatan antijamur standar dengan ketokonazol.<sup>30</sup>

Kandidiasis vulvovaginal muncul akibat beberapa faktor termasuk faktor *host*, mekanisme pertahanan lokal, polimorfisme gen, alergi, kadar glukosa serum, diabetes yang tidak terkontrol, stress psikologi, antibiotik, estrogen dan aktivitas seksual serta idiopatik.<sup>4</sup> Pelekatan *C. albicans* ke permukaan mukosa vagina merupakan bentuk persistensinya pada jaringan *host*, baik sebagai mikroorganisme komensal atau patogen. Selain itu, respon imun bawaan *host* tergantung pada morfotipe *Candida* dan beban jamur. Respon imun bawaan memainkan peran utama dalam perlindungan kekebalan terhadap KVV.<sup>31,32</sup> Faktor pro-inflamasi yang dilepaskan oleh sel epitel vagina sebagai respon terhadap *C. albicans* menginduksi perekrutan fagosit utama, seperti neutrofil, makrofag, dan sel dendritik ke lokasi infeksi.<sup>32</sup> Respon imun antibodi spesifik dimulai setelah sel terpapar antigen yang sesuai.<sup>33</sup> Peran imunitas humoral pada vaginitis merupakan salah satu hal penting untuk dievaluasi. Untuk mengatasi kurangnya spesifisitas dalam deteksi antibodi anti-*Candida*, upaya difokuskan pada deteksi antigen *C. albicans*.<sup>34,14,35,36</sup> Dengan demikian, antigen *C. albicans* menjadi parameter analisis penting untuk dievaluasi pada pengujian preklinis *in vivo* khasiat ekstrak buah mengkudu pada mencit model kandidiasis vulvovaginal.

Topoisomerase DNA adalah enzim yang ditemukan pada berbagai organisme hidup termasuk jamur patogen. Enzim topoisomerase yang terdiri atas Topoisomerase-I dan Topoisomerase-2 (TOP2) merupakan enzim yang berperan dalam proses pembelahan DNA dan rekombinasi. Penelitian menunjukkan bahwa penghambat DNA topoisomerase menampilkan aktivitas antijamur terhadap *Candida albicans* karena mempengaruhi morfologi ragi. Ini mengindikasikan enzim topoisomerase dapat menjadi target pada kandidat obat antijamur dalam pengobatan infeksi *C. albicans*.<sup>35</sup> Studi *in vitro* menunjukkan fluoroquinolones berinteraksi dengan sisi aktif DNA TOP2, menghambat pertumbuhan *Candida*, memungkinkan *fluoroquinolones* dapat digunakan sebagai anti-*Candida*, sehingga

dapatlah disimpulkan enzim topoisomerase-II dapat menjadi target potensial pada pengobatan antijamur.<sup>36</sup> Ekstrak buah mengkudu diharapkan menjadi inhibitor DNA topoisomerase pada pertumbuhan *C. albicans*.

Kapasitas hifa *C. albicans* yang menginfeksi sel epitel berkorelasi dengan munculnya respon Interleukin-17 (IL-17) untuk menstimulasi sel penyaji antigen yang memicu respon Th17 secara *in vitro* dan produksi IL-23.<sup>37</sup> Diketahui bahwa IL-17 memainkan peran kunci dalam kekebalan protektif melawan invasi *C. albicans*, baik pada infeksi mulut maupun infeksi vagina.<sup>38</sup> Respon sitokin IL-17 dan IL-22 dikaitkan dengan kemampuan miselia/hifa *C. albicans* yang menimbulkan neutrofil, makrofag, dan sel T terstimulasi.<sup>39</sup> Penelitian Qu *et al* tahun 2019 mendeteksi jumlah neutrofil, makrofag, dan sel T CD4 di vagina meningkat secara signifikan setelah infeksi *C. albicans*, begitu juga dengan IL-17 dan IL-22.<sup>40</sup> Analisis transkriptomik jaringan vagina dari model murine KVV oleh Rosati *et al* tahun 2020 juga menunjukkan peningkatan ekspresi gen pada host yang terlibat dalam sekresi sitokin Th17, diantaranya IL-17A dan IL-17F.<sup>41</sup> Namun, ekspresi sitokin inflamasi yang berlebihan akan memperburuk gejala seiring dengan berkembangnya penyakit dan akhirnya justru menghambat pemberantasan patogen.<sup>40</sup> Oleh karena itu, IL-17 sebagai indikator efektivitas pemberian perlakuan ekstrak buah *M. citrifolia* pada mencit model KVV sebagai antiinflamasi perlu diperiksa.<sup>42</sup> Selama beberapa tahun terakhir, telah terjadi peningkatan kejadian resistensi primer spesies *Candida* terhadap golongan azol. Beberapa penelitian juga melaporkan terjadinya resistensi *in vitro* non-*C. albicans* terhadap obat antijamur. Spesies *Candida* dan non-*C. albicans* sangat resisten terhadap ketokonazol dan mikonazol.<sup>18,42</sup>

Berdasarkan informasi di atas, serta hasil studi awal peneliti menunjukkan fraksi 2-propanol ekstrak metanol buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) memiliki daya hambat yang kuat terhadap pertumbuhan *C. albicans*, peneliti termotivasi untuk mengkaji lebih dalam efek fraksi 2-propanol ekstrak metanol *Morinda citrifolia* terhadap mencit yang diinduksi sebelumnya dengan *C. albicans* (mencit model kandidiasis vulvovaginal). Pemantauan dan perkembangan efikasi dari fraksi 2-propanol ekstrak metanol *Morinda citrifolia* terhadap infeksi *C. albicans* akan



diamati dari waktu ke waktu. Peneliti akan mengambil sampel darah dan *swab* vagina pada hari ke 0, 7, dan 14 untuk menilai efek jangka pendek, menengah dan jangka panjang dari pengobatan dengan fraksi 2-propanol ekstrak metanol *Morinda citrifolia* terhadap gejala klinis, *fungi load*, antigen *C. albicans*, ekspresi mRNA gen *IL-17* dan *trend* ekspresi mRNA gen *TOP2* pada mencit yang sebelumnya telah diinduksi dengan *C. albicans* (mencit model kandidiasis vulvovaginal). Harapannya efek fraksi 2-propanol ekstrak metanol *Morinda citrifolia* dapat menciptakan lingkungan yang tidak nyaman bagi *C. albicans* sehingga pertumbuhan jamur akan dihambat serta respon inflamasi yang berlebihan dapat ditekan.

## 1.2 Rumusan Masalah

Pada studi sebelumnya diketahui fraksi 2-propanol ekstrak metanol buah mengkudu (*Morinda citrifolia*) memiliki daya hambat yang kuat terhadap pertumbuhan *C. albicans*. Rumusan masalah pada penelitian ini adalah:

1. Apakah fraksi 2-propanol ekstrak metanol *Morinda citrifolia* memiliki efek terhadap *fungi load* pada mencit model kandidiasis vulvovaginal?
2. Apakah fraksi 2-propanol ekstrak metanol *Morinda citrifolia* memiliki efek terhadap kadar Antigen *Candida albicans* pada mencit model kandidiasis vulvovaginal?
3. Apakah fraksi 2-propanol ekstrak metanol *Morinda citrifolia* memiliki efek terhadap ekspresi mRNA gen *IL-17* pada mencit model kandidiasis vulvovaginal?
4. Apakah fraksi 2-propanol ekstrak metanol *Morinda citrifolia* memiliki efek terhadap *trend ekspresi* mRNA gen *TOP2* pada mencit model kandidiasis vulvovaginal?

### 1.3 Tujuan Penelitian

#### 1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian ini adalah untuk mengetahui efek fraksi 2-propanol ekstrak metanol *Morinda citrifolia* terhadap *fungi load*, kadar antigen, ekspresi mRNA gen *IL-17* dan *trend ekspresi* mRNA gen *TOP2* pada mencit yang diinduksi sebelumnya dengan *C. albicans* (mencit model kandidiasis vulvovaginal).

#### 1.3.2 Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Menganalisis profil senyawa kimia yang terdapat pada fraksi 2-propanol ekstrak metanol buah mengkudu menggunakan LCMS.
2. Menganalisis perubahan gejala klinis kandidiasis vulvovaginal yang tampak pada mencit pada hari ke 0, 5, 7 dan 14
3. Menganalisis efek pemberian fraksi 2-propanol ekstrak metanol buah mengkudu dosis 250 mg/kg BB, 750 mg/kg BB terhadap *fungi load* selama pemakaian 0, 7, dan 14 hari dan membandingkan dengan efek ketokonazol 200 mg/kg BB pada mencit BALB/c yang diinduksi *C. albicans* transvaginal.
4. Menganalisis efek pemberian fraksi 2-propanol ekstrak metanol buah mengkudu dosis 250 mg/kg BB, 750 mg/kg BB terhadap kadar antigen *C. albicans* selama pemakaian 0, 7, dan 14 hari dan membandingkan dengan efek ketokonazo 200 mg/kg BB pada mencit BALB/c yang diinduksi *C. albicans* transvaginal.
5. Menganalisis efek pemberian fraksi 2-propanol ekstrak metanol buah mengkudu dosis 250 mg/kg BB, 750 mg/kg BB terhadap ekspresi mRNA gen *IL-17* selama pemakaian 0, 7, dan 14 hari dan membandingkan dengan efek ketokonazol 200 mg/kg BB pada mencit BALB/c yang diinduksi *C. albicans* transvaginal.
6. Menganalisis efek pemberian fraksi 2-propanol ekstrak metanol buah mengkudu dosis 250 mg/kg BB, 750 mg/kg BB terhadap tren ekspresi gen *TOP2* selama pemakaian 0, 7, dan 14 hari serta membandingkan dengan

efek ketokonazol 200 mg/kg BB pada mencit BALB/c yang diinduksi *C. albicans* transvaginal.

#### 1.4 Hipotesis Penelitian

1. Pemberian fraksi 2-propanol ekstrak metanol *Morinda citrifolia* pada mencit yang diinduksi *C. albicans* transvaginal dapat menekan *fungi load* (pertumbuhan *C. albicans*).
2. Pemberian fraksi 2-propanol ekstrak metanol *Morinda citrifolia* pada mencit yang diinduksi *C. albicans* dapat menekan kadar antigen *C. albicans*.
3. Pemberian fraksi 2-propanol ekstrak metanol *Morinda citrifolia* pada mencit yang diinduksi *C. albicans* transvaginal dapat berpengaruh terhadap perubahan trend ekspresi mRNA gen *IL-17*.
4. Pemberian fraksi 2-propanol ekstrak metanol *Morinda citrifolia* pada mencit yang diinduksi *C. albicans* transvaginal berpengaruh terhadap perubahan trend ekspresi mRNA gen *TOP2*.

#### 1.5 Manfaat Penelitian

##### 1.5.1 Manfaat Teoritis

1. Memberi informasi ilmiah terkait mekanisme biomolekuler yang terjadi akibat pemberian ekstrak metanol buah mengkudu ataupun fraksi 2-propanol ekstrak metanol buah mengkudu terhadap *fungi load*, kadar antigen *C. albicans*, ekspresi mRNA gen *IL-17*, dan ekspresi mRNA gen *TOP2* pada infeksi *C. albicans*.
2. Pengembangan penelitian lanjutan buah mengkudu sebagai antijamur, anti inflamasi dan imunomodulator pada infeksi *C. albicans*.

### **1.5.2 Manfaat Praktis**

1. Menambah aplikasi keilmuan bidang kesehatan terutama pengembangan obat herbal dalam pengobatan jamur khususnya *C. albicans* pada kasus kandidiasis vulvovaginal.
2. Memberikan landasan yang kuat kepada masyarakat untuk mengkonsumsi buah mengkudu sebagai obat herbal dalam mengobati kandidiasis vulvovaginal

### **1.6 Novelty (Keterbaruan) Penelitian**

1. Penelitian terkait fraksi 2-propanol sebagai anti-jamur masih relatif sedikit
2. Penelitian terkait efektivitas fraksi 2-propanol terhadap penekanan gejala klinis, kadar antigen, *fungi load*, ekspresi gen mRNA gen *IL-17* dan *TOP2* pada kasus KVV belum ada
3. Penentuan kandidat senyawa flavonoid yang berperan sebagai anti jamur khususnya *C. albicans* dan antiinflamasi pada kandidiasis vulvovaginal
4. Mekanisme flavanoid sebagai anti inflamasi pada penderita kandidiasis vulvovaginal sehingga dapat dijadikan sebagai landasan teori