

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Candidiasis telah diketahui terjadi pada manusia sejak lebih dari 2000 tahun yang lalu dan disebutkan oleh Hippocrates dalam temuannya. Pada awal tahun 1900 an, *Candida albicans* ditemukan pada rongga mulut bayi berumur 2-6 minggu sebanyak 54% dan pada anak umur 1 tahun sebanyak 46% serta pada anak-anak umur 1-6 tahun sebanyak 39% (Patil *et al.*, 2015). *Candida albicans* merupakan salah satu spesies flora normal dalam rongga mulut yang dapat berubah menjadi patogen jika terjadi perubahan kondisi yang mendukung. Perubahan kondisi tertentu akan menyebabkan pertumbuhan candida menjadi lebih banyak melewati batas normal, hal ini disebut dengan infeksi oportunistik. *Candida albicans* merupakan spesies jamur terbanyak yang hidup dalam lingkungan normal rongga mulut (Glick, 2015). Perubahan dari keberadaan komensal *candida* yang tidak berbahaya menjadi keadaan patogen dapat terjadi setelah perubahan lingkungan rongga mulut menjadi lingkungan yang mendukung pertumbuhan *candida*. Penyebab perubahan tersebut disebut faktor predisposisi untuk infeksi dan paling sering berhubungan dengan melemahnya pertahanan kekebalan tubuh (William and Lewis, 2011).

Empat genus utama jamur, *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* dan *Pneumocystis*, menyebabkan lebih dari 90% mortalitas akibat infeksi jamur (Pfaller and Diekema, 2007). Beberapa spesies *candida non-albicans* (*C.*

glabrata, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* dan *C. dubliniensis*) menyebabkan penyakit, namun *Candida albicans* adalah penyebab utama agen dan spesies berkarakteristik terbaik. Manifestasi multipel infeksi *candida* dapat terjadi bila kekebalan anti jamur rusak (Moyes *et al*, 2015).

Infeksi *Candida albicans* pada umumnya merupakan infeksi oportunistik, dimana penyebab infeksi dari flora normal *host* ketika *host* mengalami kondisi *immunocompromised*. Dua faktor penting pada infeksi oportunistik adalah adanya paparan agen penyebab dan kesempatan terjadinya infeksi. Selain *host* mengalami kondisi *immunocompromised*, *Candida albicans* juga mengandung faktor virulensi yang dapat berkontribusi terhadap kemampuannya untuk menyebabkan infeksi. Faktor virulensi *candida* dalam menyebabkan infeksi tergantung dari jenis infeksi, lokasi, tahap infeksi dan respon *host* (Lestari, 2015).

Infeksi jamur saat ini termasuk penyakit yang paling sulit ditangani pada manusia. Beberapa jamur menyebabkan penyakit pada orang sehat, tetapi sebagian besar infeksi jamur terjadi pada individu yang sudah mengalami penyakit serius, dan seringkali membahayakan keberhasilan pengobatan medis terbaru seperti pada perawatan kanker, transplantasi organ padat dan sel induk hematopoietik, pengobatan neonatal, terapi penyakit autoimun, trauma dan perawatan intensif, dan pembedahan canggih. Bahkan, kemajuan medis saat ini tidak jarang memiliki efek samping pasien menjadi rentan terhadap penyakit jamur (Kohler *et al*, 2014). Salah satu kondisi yang dapat menjadi faktor predisposisi munculnya infeksi jamur adalah terapi atau pemakaian kortikosteroid dalam

jangka waktu yang lama. Kortikosteroid merupakan jenis obat yang memiliki ikatan dengan protein. Pemberian kortikosteroid dalam waktu lama akan meningkatkan pertumbuhan jamur *Candida albicans* disebabkan kemampuan *Candida albicans* yang memiliki reseptor kortikosteroid (*corticosteroid binding protein*) untuk berikatan dengan *ligand* yaitu steroid (Chadeganipour *et al.*, 2015). Efek samping steroid sebagai penghambat proses inflamasi sehingga pertumbuhan jamur tidak dapat dikendalikan akibat mediator sel inflamasi yang dihambat.

Interleukin 17 (IL-17) adalah sitokin proinflamasi. Sitokin ini diproduksi oleh sekelompok sel T helper yang dikenal sebagai sel T helper 17 (Th17). Sitokin ini memegang regulasi peranan penting dalam sistem pertahanan *host* pada proses inflamasi (Jin and Dong, 2013). Sel IL-17 dan Th17 sangat penting untuk kekebalan yang luas terhadap mikroba ekstraseluler, dan penelitian terbaru pada model manusia dan hewan telah menjelaskan peran yang luar biasa dari sumbu Th17 / IL-17 dalam perlindungan terhadap Candidiasis superfisial, yang terutama disebabkan oleh *Candida albicans* (Mengesha and Conti, 2017).

Imunitas antijamur yang dimediasi oleh interleukin-17 (IL-17) memiliki peran sangat penting pada Candidiasis oral dan dermal, dan pada berbagai tahapan yang melibatkan sel hematopoietik atau non-hematopoietik. Sel hematopoietik seperti fagosit (neutrofil dan monosit / makrofag), sel Th17 adaptif, *natural Th17 cells*, dendritic cell (DC), *non-major histocompatibility complex* (non-MHC) seperti $\gamma\delta$ T-sel, serta sel non-hematopoietik termasuk sel epitel mukosa berpartisipasi dalam kekebalan

antijamur. Sel epitel mengekspresikan reseptor IL-17 (IL-17RA / RC) dan terlibat dalam pembersihan jamur melalui produksi berbagai sitokin proinflamasi dan peptida antimikroba selama infeksi (Conti *et al*, 2014). Interleukin-17 (IL-17) adalah sitokin pro-inflamasi yang diproduksi oleh CD4+ sel T helper. CD4+ sel T efektor berdiferensiasi menjadi tiga subset utama yaitu sel Th₁, Th₂ dan Th17 tergantung dari faktor transkripsinya, Th17 akan memproduksi IL-17, IL-17F dan IL-22. IL-17 memiliki peran untuk merekrut neutrofil, meningkatkan respon inflamasi dan anti fungi (Abbas *et al*, 2015). Penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya pada pasien yang terinfeksi virus influenza H1N1 dan COVID19 didapatkan jumlah IL-17 meningkat diikuti dengan peningkatan jumlah neutrofil yang diperiksa secara sitologi. Penelitian tersebut menjelaskan adanya hubungan antara peningkatan IL-17 dengan jumlah neutrofil pada proses infeksi (Azevedo, *et al*, 2021).

Insiden infeksi jamur meningkat di seluruh dunia karena sebagian dari populasi yang terus bertambah dari individu yang mengalami imunodefisiensi, yang menimbulkan ancaman yang meningkat terhadap kesehatan manusia. Karena meningkatnya insiden infeksi jamur dan penyakit akibat infeksi jamur telah muncul sebagai penyebab morbiditas dan mortalitas yang signifikan, selain itu banyak ditemukan adanya kasus resisten obat antijamur sehingga dibutuhkan terapi antijamur yang efektif dan aman (Mengesha and Conti, 2017). Resistensi antijamur dapat disebabkan oleh faktor host maupun dari organisme itu sendiri. Penggunaan dalam jangka Panjang dapat menyebabkan terjadinya

resistensi. Perubahan spesies penyebab dari *albicans* ke *non albicans* serta timbulnya resistensi terhadap golongan azole merupakan penyebab tersering resistensi antijamur. Hal ini disebabkan oleh adanya mutasi gen ERG11p resistensi spesies *Candida* dan peningkatan *drugs efflux pumps* (Guo *et al*, 2017)

Pengobatan alternatif herbal merupakan warisan budaya di Indonesia yang masih menjadi pilihan masyarakat saat ini. Pengobatan menggunakan bahan-bahan alami dianggap dapat memberikan keuntungan yang lebih baik karena mudah didapatkan, terjangkau, dan memiliki kandungan yang bersifat terapi. Penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya membuktikan bahwa pengobatan alternatif herbal dengan bahan-bahan alami masih menjadi pilihan utama di masyarakat (Ervina dan Ayubi, 2018). Lemon merupakan salah satu buah yang sering dimanfaatkan untuk pengobatan secara alami. Buah lemon merupakan tanaman yang memiliki manfaat sebagai antioksidan alami karena memiliki kandungan asam askorbat, asam sitrat, minyak atsiri, bioflavonoid, polifenol, kumarin, flavonoid, dan minyak-minyak volatile pada kulitnya seperti limonen ($\pm 70\%$), α -terpinen, α -pinen, β -pinen, serta kumarin, dan polifenol (Nizhar, 2012).

Kulit lemon mengandung minyak esensial yang terbentuk di dalam retikulum endoplasma dari sel tumbuhan dan dapat diperoleh melalui proses penyulingan uap atau proses ekstraksi buah, bunga, kayu, akar, daun, dan biji tanaman. Minyak esensial yang diperoleh dari kulit lemon memiliki sifat anti bakteri, anti oksidan, dan anti jamur. Minyak esensial terdapat di bagian luar (*pericarp*) kulit lemon memiliki lebih dari duapuluh

kandungan kimia, namun pada penelitian sebelumnya ditemukan kandungan utamanya adalah limonene (61,3%) diikuti oleh β -pinene (9,7%), α -citral (4,2%) dan α -terpinene (3,8%) (Louiza *et al*, 2018). Pada penelitian sebelumnya ditemukan bahwa kandungan senyawa terpenoid kulit lemon, yaitu *limonene*, *β -pinene*, dan *γ -terpinene*, memiliki aktivitas antijamur yang kuat terhadap *Candida albicans*. Terpenoid menghambat sintesis ergosterol yang terjadi di membran sel *Candida albicans* (Hamid *et al*, 2012). *Limonene*, *β -pinene*, dan *γ -terpinene* juga dapat menghambat metabolisme *Candida albicans*, mengganggu keseimbangan organel. Ketidakseimbangan organel kemudian membuat komponen organel intraseluler terganggu serta DNA rusak, yang mengakibatkan kematian *Candida albicans* (Dai *et al*, 2009).

Tikus merupakan salah satu hewan coba yang sering digunakan sebagai model penelitian. Berbagai kelebihan yang dimiliki membuat tikus menjadi pilihan yang tepat untuk penelitian. Berbagai kelebihan tersebut diantaranya adalah ukuran hewan yang kecil, dapat berkembang biak dengan cepat, masa hidup yang cukup lama berkisar 2-3 tahun serta banyaknya kesamaan secara fisiologis dan molekuler tikus dengan manusia (Ishida *et al*, 2017).

Berdasarkan latar belakang diatas, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang ekspresi IL-17 dan neutrofil pada lidah tikus *immunosuppressed* dengan *Oral Candidiasis* yang diterapi dengan *Citrus limon L.*

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terjadi peningkatan ekspresi IL-17 dan neutrofil pada lidah *Rattus norvegicus* Imunosupresi yang mengalami *Candidiasis* dan diterapi gel *Essential Oil Citrus limon L.*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Membuktikan peningkatan ekspresi IL-17 dan neutrofil pada lidah *Rattus norvegicus* Imunosupresi yang mengalami *Candidiasis* dan diterapi gel *Essential Oil Citrus limon L*

1.3.2. Tujuan Khusus

- a. Mengamati perbedaan ekspresi IL-17 pada lidah *Rattus norvegicus* Imunosupresi yang mengalami *Candidiasis* dan diterapi gel *Essential Oil Citrus limon L* dengan yang tidak diterapi
- b. Mengamati perbedaan jumlah sel neutrofil pada lidah *Rattus norvegicus* Imunosupresi yang mengalami *Candidiasis* dan diterapi gel *Essential Oil Citrus limon L* dengan yang tidak diterapi

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Teoritis

- a. Memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian terapi Gel essential oil *Citrus limon L.* terhadap ekspresi IL-17 pada lidah *Rattus norvegicus* Imunosupresi yang mengalami *Candidiasis*

- b. Memberikan informasi ilmiah tentang pengaruh pemberian terapi Gel essential oil *Citrus limon L.* terhadap jumlah sel neutrofil pada pada lidah *Rattus norvegicus* Imunosupresi yang mengalami *Candidiasis*

1.4.2 Manfaat Praktis

- a. Sebagai acuan untuk penelitian selanjutnya terkait pengobatan berbahan herbal yang memiliki efek antijamur pada pasien imunosupresi yang mengalami *Candidiasis*
- b. Sebagai informasi yang dapat digunakan dan dipertimbangkan dalam pemberian obat berbahan herbal pada pasien imunosupresi yang mengalami *Candidiasis*