

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Di seluruh dunia, kandidiasis vulvovaginal berulang (*recurrent vulvovaginal candidiasis* / RVVC) mempengaruhi sekitar 138 juta wanita per tahun (kisaran 103–172 juta), dengan prevalensi tahunan global 3.871 per 100.000 wanita; 372 juta wanita dipengaruhi oleh kandidiasis vulvovaginal berulang selama hidup mereka. Kelompok usia 25-34 tahun memiliki prevalensi tertinggi (9%). Sepuluh tahun kedepan diperkirakan kandidiasis vulvovaginal berulang meningkat menjadi dua kali lipat. Penanganan kandidiasis vulvovaginal (*vulvovaginal candidiasis* / VVC) membutuhkan solusi yang lebih baik dan peningkatan kualitas perawatan untuk wanita yang terpengaruh dari segi pencegahan dan penanganannya (Denning *et al.*, 2018; Swidergall, 2019; Rosati *et al.*, 2020).

Candida albicans adalah agen penyebab lebih dari 90% kasus VVC dan sisanya disebabkan oleh spesies *non-albicans Candida* (NAC) terutama *C. glabrata* (Willems *et al.*, 2020; Zhao *et al.*, 2021). Gejala klinis tidak dapat membedakan wanita dengan infeksi *C. albicans* dengan *C. glabrata* (Geiger *et al.*, 1995), atau ada yang menyebutkan gejala lebih ringan pada *C. glabrata* (NAC) (Makanjuola *et al.*, 2018). Keputihan yang tidak normal adalah ciri utama dan tanda pertama VVC. Selain itu, pengalaman berulang dari infeksi vagina secara umum dikenal sebagai VVC berulang (*recurrent VVC* / RVVC) muncul dan menjadi perhatian utama (Kalia *et al.*, 2019). Sebagian besar wanita dengan RVVC (71%) membutuhkan pengobatan antijamur jangka panjang sebagai terapi pemeliharaan untuk mengendalikan gejala (Yano *et al.*, 2019).

Faktor risiko untuk VVC termasuk *douching*, terapi antibiotik, naiknya estrogen dan diabetes. Banyak hal yang meningkatkan kadar estrogen merupakan faktor risiko untuk pengembangan penyakit ini. Hubungan antara peningkatan estrogen dan insiden kolonisasi *C. albicans* atau penyakit vagina disebabkan oleh efek estrogen pada host, pada sel jamur, atau keduanya (Cassone 2014; Willems *et al.*, 2020).

Transisi morfologis dari ragi yang mulai tumbuh ke bentuk hifa berfilamen dianggap mewakili faktor virulensi yang paling penting dari *C. albicans* (Mayer *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2014). Hifa lebih invasif dan berkontribusi terhadap kerusakan jaringan inang. Sel hifa mampu melakukan pertumbuhan terarah saat kontak dengan permukaan sel. Adhesin yang diekspresikan secara eksklusif pada permukaan sel hifa adalah signifikansi utama untuk proses adhesi lebih lanjut (Höfs *et al.*, 2016).

Pengenalan patogen oleh sistem imun inang secara luas melibatkan empat kelas reseptor pengenalan pola (*pattern recognition receptors* / PRR). Keterlibatan PRR memicu sinyal intraseluler yang akhirnya mengaktifkan kekebalan bawaan melalui ekspresi berbagai gen yang terlibat dalam peradangan dan pertahanan inang (Mengesha dan Conti, 2017). Sel epitel vagina “mendeteksi” sinyal bahaya yang ditimbulkan oleh *C. albicans* dan merespons dengan mengaktifkan sel imun, mensekresi mediator imun inflamasi dan memunculkan respons sistem imun. Sinyal bahaya dapat dikaitkan dengan faktor virulensi yang disekresikan oleh hifa Candida misalnya *secreted aspartic proteases* (Saps) atau *candidalysin*. Molekul-molekul ini dapat secara langsung menyebabkan rekrutmen neutrofil di lokasi infeksi (Cassone & Sobel, 2016; Gabrielli *et al.*, 2016).

Kompleks multiprotein intraseluler, yang disebut '*inflammasom*', menerjemahkan sinyal bahaya yang terkait dengan patogen atau produknya ke dalam

aktivasi sistem imun (Cassone, 2015). Kompleks *inflammasom* ini mengaktifkan *caspase-1* intraseluler secara autokatalitik, yang memecah prekursor *interleukin-1 β* (IL-1 β) dan *interleukin-18* (IL-18) yang tidak aktif menjadi sitokin bioaktif (Netea *et al.*, 2015). IL-1 β dan IL-18 berkontribusi pada pertahanan terhadap infeksi dengan menguatkan sifat antimikroba sel fagosit (Veerdonk *et al.*, 2011).

Neutrofil adalah sel imun bawaan utama yang direkrut di lokasi infeksi sebagai respons terhadap sel epitel yang mengeluarkan mediator imun. Neutrofil selanjutnya melepaskan TNF- α yang akibatnya mengatur ekspresi TLR4 pada sel epitel (Kalia *et al.*, 2019). Rekrutmen neutrofil polimorfonuklir (PMN) ke dalam vagina sangat terkait dengan gejala peradangan vagina. Peradangan vagina ini diamati menurun dengan penurunan PMN (Peters *et al.*, 2014; Kumar *et al.*, 2018; Swidergall, 2019). Neutrofil tidak selalu memainkan peran protektif, karena masuknya neutrofil yang tidak terkontrol dalam vagina memprovokasi dan memperkuat peradangan patogen (Yano *et al.*, 2012; Höfs *et al.*, 2016; Yano *et al.*, 2017).

Sel epitel mengenali *C. albicans* melalui *pattern recognition receptor* (PRR) dan mengarahkan pada aktivasi faktor protein nukleus kompleks-kappaB (NF- κ B) (Davidson *et al.*, 2018). *C. albicans* juga menginduksi ekspresi siklooksigenase-2 (COX-2) dalam sel epitel serviks. COX-2 mengkatalisis pembentukan prostaglandin, yang memainkan berbagai peran biologis, termasuk regulasi imunologi, inflamasi, dan proliferasi. Salah satu prostaglandin, PGE₂, meningkatkan transisi yeast *C. albicans* ke bentuk hifa, yang berkontribusi pada mekanisme virulensi untuk inang (Wang *et al.*, 2016; Kirkby *et al.*, 2016).

Kerusakan epitel vagina terjadi dengan serangkaian mekanisme seperti diatas serta faktor lain seperti adanya pemanjangan hifa dan pelepasan sekresi toksin peptida jamur secara simultan (*Candidalysin*) (Moyes *et al.*, 2016; Wilson *et al.*, 2016).

Kerusakan maupun kematian dari sel epitel vagina dapat ditandai dengan keluarnya laktat dehidrogenase (LDH) (Willems *et al.*, 2017).

Pengobatan standar dianggap kurang efektif dan menimbulkan banyak efek samping, contohnya antijamur topikal menimbulkan reaksi hipersensitivitas lokal (gatal atau rasa terbakar), antijamur oral menimbulkan efek samping sistemik, terutama efek gastrointestinal dan toksisitas interaksi obat (Paladine & Desai, 2018). Pengobatan standar yang diberikan, terutama golongan azole, sering terjadi relaps dan pengobatan hanya menjadi solusi sementara bagi penderita RVVC (Crouss *et al.*, 2018). Beberapa strain *Candida* juga menghasilkan toleransi dengan golongan azole (Delarze *et al.*, 2020).

Selain pengobatan antimikroba spesifik biasanya ditambahkan terapi antiinflamasi, baik sistemik maupun topikal (*douche vagina*), kebanyakan yang dipakai adalah anti inflamasi non steroid (NSAID). Efek samping yang sering terjadi adalah terjadinya agregasi trombosit dan gangguan saluran pencernaan (Milani & Iacobelli, 2012). Masalah yang terkait dengan pengelolaan infeksi *Candida* memerlukan penemuan dan inovasi, dimana kebutuhan akan obat-obatan herbal meningkat dan produk turunan tumbuhan alami mungkin menawarkan perbaikan lebih terhadap infeksi yang terjadi (Gonzalez & Gomez, 2018; Felix *et al.*, 2019; Ahangari *et al.*, 2019).

Teripang (*sea cucumber*) dalam bentuk ekstrak terbukti memiliki aktivitas hambatan terhadap jamur patogen (Adibpour *et al.*, 2014). Metabolit sekunder yang paling banyak dan paling penting dari teripang adalah glikosida triterpen (saponin). Saponin dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh melalui sifat-sifat adjuvannya dalam pengobatan tradisional (Bahrami dan Franco, 2016). Senyawa saponin mampu menghambat pembentukan biofilm dari jamur, meningkatkan permeabilitas hifa dan

menghambat pertumbuhan hifa (Coleman *et al.*, 2010; Yano *et al.*, 2013). Teripang menurunkan kadar *marker* inflamasi interleukin-1 β , interleukin-6, *nitric oxide*, dan *matrix metalloproteinase* 9 pada sel kanker (Kareh *et al.*, 2018). Sebuah penelitian efek anti-tumor hepar dan imunomodulator menunjukkan teripang menurunkan kadar serum TNF- α dan meningkatkan serum IL-2 (Song *et al.*, 2013). Pemberian peptida dari teripang *Stichopus japonicus* dapat memodulasi perubahan sitokin inflamasi dan menurunkan ekspresi TLR4 dan NF- κ B yang berlebihan (Ye *et al.*, 2017). Salah satu metabolit teripang, serebrosida, mampu menghalangi kebocoran laktat dehidrogenase (LDH) akibat kerusakan oksidatif (Wu *et al.*, 2013).

Teripang juga memiliki aktivitas anti-inflamasi yang kuat. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak dengan diklorometana dan metanol efektif terhadap penurunan aktivitas siklooksigenase pada mencit. Dengan demikian, ekstrak yang diuji dapat dieksplorasi sebagai sumber laut baru untuk agen anti-inflamasi baru (Bordbar *et al.*, 2011). Pemberian teripang umumnya digunakan sebagai terapi adjuvan pada banyak penelitian (Aminin *et al.*, 2008; Augustin *et al.*, 2011; Al Shemaili *et al.*, 2014; Janakiram *et al.*, 2015; Bahrami dan Franco, 2016)

Penelitian pada model tikus dan mencit pada kandidiasis vagina telah menghasilkan banyak data tentang patogenisitas, peradangan dan respons imun yang berpotensi penting untuk pengendalian patologi di manusia. Upaya yang dilakukan peneliti untuk mengidentifikasi mekanisme penyakit dan respon inflamasi dan imun host pada kandidiasis vagina dengan mengadopsi model hewan adalah yang paling ideal saat ini (Yano & Fidel, 2011; Cassone & Sobel, 2016). Dengan menggunakan hewan, peneliti dapat melakukan eksperimen yang tidak praktis atau dilarang secara etis dengan manusia (Burgess, 2021).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah terdapat perbedaan jumlah hifa pada mukosa vagina mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*) dibandingkan mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan tidak diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*)?
2. Apakah terdapat perbedaan jumlah netrofil pada mukosa vagina mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*) dibandingkan mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan tidak diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*)?
3. Apakah terdapat perbedaan kadar sitokin pro inflamasi IL-1 β pada serum darah mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*) dibandingkan mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan tidak diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*) ?
4. Apakah terdapat perbedaan kadar sitokin pro inflamasi TNF- α pada serum darah mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*) dibandingkan mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan tidak diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*)?
5. Apakah terdapat perbedaan kadar prostaglandin E2 (PGE2) pada serum darah mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*) dibandingkan mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan tidak diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*) ?

6. Apakah terdapat perbedaan kerusakan mukosa vagina mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*) dibandingkan mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan tidak diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*)?
7. Apakah terdapat jalur hubungan antara jumlah hifa *C.albicans*, jumlah netrofil, kadar IL-1 β , kadar TNF- α , kadar PGE2 dan kerusakan mukosa vagina mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* setelah pemberian ekstrak teripang emas (*S.hermani*) ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis mekanisme proteksi ekstrak teripang emas (*S.hermani*) melalui penurunan sitokin pro inflamasi pada mukosa vagina mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans*.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Membuktikan bahwa terdapat perbedaan jumlah hifa pada mukosa vagina mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*) dibandingkan mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan tidak diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*)?
2. Membuktikan bahwa terdapat perbedaan jumlah netrofil pada mukosa vagina mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*) dibandingkan mencit BALB/c yang

diinokulasi *C.albicans* dan tidak diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*)?

3. Membuktikan bahwa terdapat perbedaan kadar sitokin pro inflamasi IL-1 β pada serum darah mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*) dibandingkan mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan tidak diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*) ?
4. Membuktikan bahwa terdapat perbedaan kadar sitokin pro inflamasi TNF- α pada serum darah mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*) dibandingkan mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan tidak diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*)?
5. Membuktikan bahwa terdapat perbedaan kadar prostaglandin E2 (PGE2) pada serum darah mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*) dibandingkan mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan tidak diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*) ?
6. Membuktikan bahwa terdapat perbedaan kerusakan mukosa vagina mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*) dibandingkan mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* dan tidak diberikan ekstrak teripang emas (*S.hermani*)?
7. Membuktikan bahwa terdapat jalur hubungan antara jumlah hifa *C.albicans*, jumlah netrofil, kadar IL-1 β , kadar TNF- α , kadar PGE2 dan kerusakan mukosa vagina mencit BALB/c yang diinokulasi *C.albicans* setelah pemberian ekstrak teripang emas (*S.hermani*) ?

1.1 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat :

1.1.1 Manfaat teoritis

Memberikan kontribusi keilmuan dengan mengungkap mekanisme penurunan sitokin pro inflamasi mukosa vagina akibat pemberian ekstrak teripang emas (*S.hermani*) pada mencit BALB/c.

1.1.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai suatu dasar pengembangan inovasi unggulan pada terapi *adjunctive* vaginitis candida. Bahan ekstrak teripang emas (*S.hermani*) digunakan dalam penelitian ini potensial untuk dikembangkan pemanfaatannya lebih luas dalam rangka eksplorasi biota laut yang mempunyai potensi medik.