

Pengaruh *nystatin* topikal dan terapi oksigen hiperbarik terhadap jumlah makrofag pada tikus kandidiasis oral kondisi immunosupresi: studi eksperimental laboratoris

Agni Febrina Pargaputri^{1*}
Dwi Andriani¹
Dian Mulawarmanti¹
Ivanda Rizka Amaliah¹

¹Departemen Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya, Indonesia

*Korespondensi
Email | agni.febrina@hangtuah.ac.id

Submisi | 29 Mei 2023
Revisi | 14 Agustus 2023
Penerimaan | 31 Agustus 2023
Publikasi Online | 31 Agustus 2023
DOI: [10.24198/jkg.v35i2.47145](https://doi.org/10.24198/jkg.v35i2.47145)

p-ISSN [0854-6002](#)
e-ISSN [2549-6514](#)

Sitasi | Pargaputri AF, Andriani D, Mulawarmanti D, Amaliah IR. Pengaruh *nystatin* topikal dan terapi oksigen hiperbarik terhadap jumlah makrofag pada tikus kandidiasis oral kondisi immunosupresi: penelitian eksperimental laboratoris. J Ked Gi. 2023; 35(2):147-151. **DOI:** [10.24198/jkg.v35i2.47145](https://doi.org/10.24198/jkg.v35i2.47145)



Copyright: © 2023 oleh penulis. diserahkan ke Jurnal Kedokteran Gigi Universitas Padjadjaran untuk open akses publikasi di bawah syarat dan ketentuan dari Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ABSTRAK

Pendahuluan: Kandidiasis oral adalah infeksi jamur di mukosa mulut yang sebagian besar disebabkan oleh *Candida albicans* (*C.albicans*). Kondisi immunosupresi dapat menyebabkan penurunan sistem imun tubuh, sehingga menurunkan kemampuan melawan *C. albicans*. Pemberian obat anti jamur *nystatin* telah diketahui dapat menurunkan infeksi kandidiasis oral, selain itu terapi *adjuvant* menggunakan oksigen hiperbarik dapat memicu aktivasi makrofag dan menurunkan sitokin proinflamatori. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh *nystatin* topikal dan terapi oksigen hiperbarik terhadap jumlah makrofag pada tikus kandidiasis oral dengan kondisi immunosupresi. **Metode:** Jenis penelitian eksperimental laboratoris. Tikus *Wistar* jantan sejumlah 20 dibagi menjadi 4 kelompok: P1 (normal/sehat), P2 (tikus kandidiasis oral kondisi immunosupresi), P3 (tikus kandidiasis oral kondisi immunosupresi diberi *nystatin* topikal), P4 (tikus kandidiasis oral kondisi immunosupresi diberi terapi oksigen hiperbarik). Immunosupresi dilakukan dengan memberikan deksametason secara peroral selama 14 hari dengan dosis 0,5 mg/hari/tikus, ditambahkan tetrasiklin 1 mg/hari/tikus. Induksi *C. albicans* dilakukan pada dorsum lidah, dua hari sekali selama 12 hari. *Nystatin* topikal dan terapi oksigen hiperbarik 2,4 Atmosfer Absolut (ATA) diberikan selama 5 hari. Jumlah makrofag pada sediaan lidah tikus diamati menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 1000x. Analisis data menggunakan uji *Anova* dan *Least Significance Different* (*LSD*). **Hasil:** Uji *Anova* menunjukkan terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok penelitian. Analisis statistik *LSD* menunjukkan terdapat perbedaan signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok P1 dengan P2 dan P3, serta kelompok P2 dengan P3 dan P4, sedangkan antara kelompok P1 dan P4, serta P3 dan P4, tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$). **Simpulan:** Pemberian *nystatin* topikal dan terapi oksigen hiperbarik berpengaruh pada jumlah makrofag tikus kandidiasis oral dengan kondisi immunosupresi.

Kata kunci

immunosupresi, kandidiasis oral, makrofag, *nystatin* topikal, terapi oksigen hiperbarik

The effect of topical nystatin and hyperbaric oxygen therapy towards number of macrophages in oral candidiasis rats with immunosuppressed condition: experimental laboratory study

ABSTRACT

Introduction: Oral candidiasis is a fungal infection of the oral mucosa, primarily caused by *Candida albicans* (*C. albicans*). Immunosuppressive conditions can result in a weakened immune system, reducing the ability to combat *C. albicans*. Nystatin is known to be effective in reducing oral candidiasis infections. Additionally, adjuvant therapy using hyperbaric oxygen can activate macrophages and reduce proinflammatory cytokines. This study aimed to analyze the impact of topical nystatin and hyperbaric oxygen therapy on the macrophage count in immunosuppressed rats with oral candidiasis. **Methods:** A total of 20 male Wistar rats were divided into four groups: P1 (normal/healthy), P2 (oral candidiasis immunosuppressed rats), P3 (oral candidiasis immunosuppressed rats with topical nystatin), and P4 (oral candidiasis immunosuppressed rats with hyperbaric oxygen therapy). The immunosuppressed condition was induced by administering 0.5 mg/day of dexamethasone orally and 1 mg/day of tetracycline for 14 days. After three days, the rats were subjected to *C. albicans* induction every other day for 12 days. Subsequently, topical nystatin and hyperbaric oxygen therapy at 2.4 ATA were administered over five days. The number of macrophages was observed under a microscope at 1000x magnification. The data obtained were subjected to analysis using the *Anova* and *LSD* tests. **Result:** The ANOVA test revealed a significant difference ($p < 0.05$) among the groups. Further analysis using the *LSD* test indicated significant differences ($p < 0.05$) between groups P1, P2, and P3, as well as between P2 and P3 and P2 and P4. Conversely, no significant difference ($p > 0.05$) was observed between groups P1 and P4 and between groups P3 and P4. **Conclusion:** Both topical nystatin and hyperbaric oxygen therapy affect the number of macrophages in immunosuppressed rats with oral candidiasis

Key words

immunosuppression, oral candidiasis, macrophages, topical nystatin, oral candidiasis, hyperbaric oxygen therapy

PENDAHULUAN

Kandidiasis oral merupakan salah satu infeksi jamur yang terdapat dalam mukosa rongga mulut, sebanyak 88,8% kasus disebabkan oleh *C. albicans*.^{1,2} Beberapa faktor predisposisi timbulnya kandidiasis oral meliputi faktor imunologi *host*, penggunaan antibiotik, resistensi obat-obatan, kondisi immunosupresi, infeksi nosokomial, dan adanya penyakit sistemik.³ Proliferasi *C. albicans* dalam rongga mulut yang memicu terjadinya kandidiasis oral juga dapat disebabkan oleh penurunan sistem pertahanan tubuh *host*.⁴

Imunosupresi merupakan tindakan menekan respon imun untuk regulasi reaktivitas imunologik dan penghambatan antibodi.⁵ Kondisi immunosupresi dapat ditunjukkan dengan menurunnya sistem pertahanan tubuh *host*, salah satunya dapat disebabkan oleh penggunaan obat kortikosteroid, yang mana mampu menghambat transkripsi sejumlah sitokin, kemokin, enzim inflamasi, dan molekul-molekul peptida yang dapat menurunkan jumlah ataupun kemotaksis sel radang seperti neutrofil, leukosit, limfosit dan makrofag, serta menurunkan jumlah sel Langerhans.^{6,7}

Makrofag merupakan diferensiasi dari monosit yang memasuki jaringan dari dalam darah dan memiliki kemampuan fagositosis yang besar.⁸ Makrofag yang teraktivasi membentuk sejumlah sitokin yang menstimulasi respons inflamasi dan menambah jumlah dari sel imun untuk menuju ke tempat infeksi agar lebih efektif memusnahkan agen patogen.⁹ Peran makrofag terhadap adanya patogen *Candida* yaitu melalui tahap pengenalan molekul permukaan yang khas pada jamur, yang kemudian akan berikatan dengan struktur spesifik berupa *Pattern Recognition Receptor* (PRRs) pada makrofag, dan proses fagositosis akan dimulai.^{10,11} Proses fagositosis akan mengaktifkan sitokin proinflamasi yang kemudian memicu proses fagositosis intraseluler dan ekstraseluler. Fagositosis oleh makrofag dapat mengakibatkan 50-90% konidia dan hifa dari *Candida* mengalami kematian.¹¹

Terapi pada kandidiasis oral yang digunakan hingga saat ini adalah obat antijamur dalam bentuk topikal dan sistemik, seperti *nystatin*, amfoterisin B, ketokonazol dan flukonazol. *Nystatin* topikal merupakan antijamur yang bekerja lokal dan dapat menyebabkan kematian sel jamur, namun obat ini juga dilaporkan dapat menyebabkan mual, muntah, memicu mukosa kering, dan menimbulkan alergi.^{12,13} Penggunaan *nystatin* dalam jangka waktu lama diketahui dapat menyebabkan resistensi, sakit perut, serta mual dan muntah. Hal ini memicu adanya kebutuhan untuk mencari pengobatan alternatif dengan aktivitas antijamur yang lebih baik, toksisitas yang lebih rendah, dan tidak resisten terhadap *C. albicans*.¹⁴ *Nystatin* bekerja dengan mengikat komponen utama dinding sel jamur yang kemudian menyebabkan kebocoran kalium dan kematian sel jamur. Sel jamur yang mati akan diinternalisasi oleh makrofag di dalam fagolisosom.¹¹

Terapi oksigen hiperbarik adalah terapi yang menggunakan 100% oksigen murni dengan tekanan lebih dari 1 atmosfer absolut (ATA).¹⁵ Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa kenaikan konsentrasi dan tekanan parsial oksigen selama terapi oksigen hiperbarik dapat meningkatkan oksigen yang terkandung dalam tubuh. Peningkatan oksigen dalam jaringan dapat merangsang pertumbuhan fibroblas, pembentukan kolagen, angiogenesis, dan kemampuan fagosit leukosit, sehingga memiliki efek dalam penyembuhan luka. Terapi oksigen hiperbarik terbukti dapat meningkatkan fibroblas dan kolagen sehingga mendorong terjadinya penyembuhan luka pada jaringan yang rusak,¹⁶ serta mampu menurunkan jumlah sel radang dan mempercepat proses epitelisasi.¹⁷

Peran terapi oksigen hiperbarik pada infeksi jamur berkaitan dengan peningkatan produksi radikal bebas berbasis oksigen di bawah kondisi hiperoksik.¹⁸ Penelitian menunjukkan terapi oksigen hiperbarik dapat menghambat pertumbuhan spora dan miselium dari jamur *zygomycotic*, serta menurunkan infeksi jamur *zygomycosis*, *pseudohyphae*, dan *chlamydospore*.¹⁹ Terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA yang diberikan selama 5 hari menunjukkan perbaikan jaringan mukosa dan penurunan infeksi jamur *mucomycosis*.²⁰ Penelitian mengenai pengaruh pemberian *nystatin* topikal dan terapi oksigen hiperbarik terhadap jumlah makrofag pada infeksi kandidiasis oral dengan kondisi immunosupresi, belum pernah ada penelitiannya.

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan dalam pengembangan terapi kandidiasis oral berupa kombinasi pemberian *nystatin* topikal dan terapi oksigen hiperbarik untuk mempercepat penyembuhan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian *nystatin* topikal dan terapi oksigen hiperbarik terhadap jumlah makrofag pada tikus kandidiasis oral dengan kondisi immunosupresi. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian *nystatin* topikal dan terapi oksigen hiperbarik terhadap jumlah makrofag pada infeksi kandidiasis oral.

METODE

Jenis penelitian ini adalah *true experimental* dengan rancangan penelitian *post-test only control group design*. Sampel penelitian menggunakan *Rattus Novergicus Strain Wistar* jantan sebanyak 20 ekor, dengan berat badan 180-200 gram, yang dibagi secara acak menjadi empat kelompok yaitu kelompok P1 (kelompok sehat, tanpa perlakuan), P2 (kelompok yang diberi immunosupresi dan diinduksi dengan *C. albicans*), P3 (kelompok yang diberi immunosupresi dan diinduksi *C. albicans* serta diberi *nystatin* topikal), dan P4 (kelompok yang diberi immunosupresi dan diinduksi *C. albicans* serta diberikan terapi oksigen hiperbarik). Seluruh tikus diaklimatisasi selama 7 hari sebelum perlakuan. Alat dan bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain timbangan analitik, pinset anatomi, pinset *chirurgis*, *cotton bud* steril, *syringe*, *handle* dan *scalpel*, mikroskop cahaya Olympus CX23, povidone iodine 10%, akuades, dan *formalin* 10%.

Kondisi immunosupresi pada tikus dibuat dengan memberikan deksametason per oral dengan dosis 0,5mg/hari/tikus, ditambahkan dengan tetrasiklin 1mg/hari/tikus. Hari ke-4, dosis deksametason diturunkan menjadi 1/10 dari dosis semula. Pemberian deksametason dan tetrasiklin dilakukan selama 14 hari, mulai hari ke-8 hingga 21. Induksi *Candidasis* dilakukan pada hari ke-4 dengan memberikan *C. albicans* sebanyak 0,1 ml yang mengandung 3×10^8 *C. albicans* (ATCC-10231) dalam *Phosphat Buffer Saline*, dioleskan pada seluruh permukaan lidah tikus dengan menggunakan *cotton bud* steril, dilakukan dua hari sekali selama 12 hari.¹⁸

Pemberian *nystatin* topikal pada kelompok P3 dilakukan pada hari ke-23. *Nystatin* sediaan *oral suspension* diaplikasikan dengan cara diteteskan pada permukaan lidah tikus Wistar sebanyak 0,5 ml menggunakan pipet. Diberikan 1x sehari pada waktu yang sama, selama 5 hari. Terapi oksigen hiperbarik diberikan pada kelompok P4 selama 5 hari, dimulai pada hari ke-23. Hewan coba diletakkan pada *multiplace chamber*, kemudian dilakukan peningkatan tekanan hingga 2,4 ATA dan dialirkan oksigen murni (100%), dilakukan selama 3x30 menit dengan jeda waktu istirahat selama 5 menit, setelah itu dihentikan dan diturunkan sampai ke kondisi semula (1 ATA). Selama pemberian terapi oksigen hiperbarik, tikus tetap diberi tetrasiklin 0,1 mg/hari untuk mencegah terjadinya infeksi bakteri.¹⁸

Hewan coba di euthanasia dengan ketamin 10 mg/kg BB dan diazepam 5mg/kg BB, kemudian diambil lidahnya dan dibuat sediaan histopatologi dengan pengecatan *Hematoxylin Eosin* (HE).²¹ Perhitungan jumlah makrofag dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya pada perbesaran 1000 kali.²² Analisis hasil penelitian dilakukan dengan uji *Anova* untuk mengetahui perbedaan jumlah makrofag pada kelompok penelitian, kemudian dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan yang bermakna pada setiap kelompok penelitian. Penelitian ini dilaksanakan di laboratorium biologi oral Fakultas Kedokteran Gigi

Universitas Hang Tuah Surabaya, laboratorium patologi anatomi, dan laboratorium biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya.

HASIL

Hasil penelitian ini menunjukkan rerata jumlah makrofag paling tinggi pada kelompok tikus kandidiasis oral dengan kondisi imunosupresi (P2), sedangkan kelompok kontrol sehat (P1) menunjukkan rerata jumlah makrofag paling rendah (Tabel 1). Pada kelompok tikus kandidiasis oral dengan kondisi imunosupresi yang diberikan *nystatin* topikal (P3) menunjukkan jumlah makrofag menurun bila dibandingkan dengan kelompok P2, begitu pula dengan kelompok tikus kandidiasis oral dengan kondisi imunosupresi yang diberi terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA (P4) menunjukkan rerata jumlah makrofag menurun mendekati jumlah kelompok kontrol sehat (Gambar 1).

Tabel 1. Rerata dan simpangan baku jumlah makrofag pada setiap kelompok penelitian.

Kelompok	Rerata $\pm$ simpangan baku
P1	3,6 $\pm$ 1,1
P2	13,2 $\pm$ 1,9
P3	8,2 $\pm$ 2,7
P4	6,8 $\pm$ 5,0

Tabel 1 menunjukkan rerata dan simpangan baku jumlah makrofag pada setiap kelompok penelitian. P1: kelompok tikus sehat, P2: kelompok tikus kandidiasis oral kondisi imunosupresi, P3: kelompok tikus kandidiasis oral imunosupresi dengan *nystatin* topikal, P4: kelompok tikus kandidiasis oral imunosupresi dengan terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA.

Tabel 2. Hasil uji *Post-Hoc* LSD antar kelompok penelitian

Kelompok	P1	P2	P3	P4
P1		0,001*	0,030*	0,109
P2			0,002*	0,005*
P3				0,504
P4				

Keterangan: * $p < 0,05$

Hasil uji *Anova* didapatkan nilai signifikansi sebesar 0,001 ($p < 0,05$), menunjukkan perbedaan yang bermakna antar kelompok penelitian. Hasil uji *Post-Hoc* LSD (Tabel 2) menunjukkan perbedaan yang bermakna jumlah makrofag pada kelompok P1 apabila dibandingkan dengan kelompok P2 dan P3, serta kelompok P2 apabila dibandingkan dengan kelompok P3 dan P4, sedangkan pada kelompok P1 apabila dibandingkan dengan kelompok P4, dan kelompok P3 apabila dibandingkan dengan kelompok P4 menunjukkan perbedaan jumlah makrofag yang tidak bermakna.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian didapatkan bahwa pada kelompok tikus kandidiasis oral dengan kondisi imunosupresi menunjukkan rerata jumlah makrofag tertinggi dibandingkan dengan kelompok lainnya (Tabel 1). Hal ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang menunjukkan adanya peningkatan replikasi makrofag untuk menjalankan fungsi fagositosis terhadap infeksi jamur *C. albicans*. Makrofag yang aktif akan memaksimalkan kekuatan repon imun terhadap *C. albicans*.^{23,24} Penelitian ini kondisi kandidiasis oral akan memicu timbulnya berbagai respon imun, diawali dengan meningkatnya sel fagosit ke arah infeksi. Makrofag menjadi aktif untuk melepaskan IL-1 dan IFN- γ yang dapat meningkatkan proliferasi sel T, yang selanjutnya dapat meningkatkan fagositosis makrofag terhadap *Candida*.^{25,26}

Perlekatan protein *Candida* memacu sistem imun tubuh untuk mengeliminasi *C. albicans*.²⁷ Mekanisme respon imun yang berperan terhadap hambatan *C. albicans* adalah stimulasi limfosit T dan aktivasi makrofag.²⁸ Makrofag adalah pertahanan alami utama terhadap infeksi *C. albicans*, selain antibodi yang berperan dalam pencegahan infeksi. Makrofag mengenali dan menghancurkan patogen melalui beberapa reseptor, yang kemudian merangsang substansi mikrobial melalui *Cluster of Differentiation* (CD)-14 yang diekspresikan ke permukaan sel, dan akan mengaktifkan *Toll Like Receptor* (TLR) yang merupakan mediator kunci imunitas alami.²⁷

Hasil rerata jumlah makrofag kelompok yang diberi terapi *nystatin* topikal selama 5 hari menunjukkan penurunan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kandidiasis oral dengan kondisi imunosupresi (Tabel 1). *Candida* berkolonisasi di mukosa mulut melalui adhesi serta pembentukan sifat hidrofobisitas pada permukaan sel epitel. Obat antijamur topikal yang diserap ke dalam epitel oral dapat membunuh hifa jamur yang tumbuh di dalam jaringan.²² *Nystatin* bekerja dengan mengikat ergosterol dan membentuk suatu saluran di membran plasma. Pengikatan sterol dalam membran sel akan menyebabkan perubahan permeabilitas membran sehingga menyebabkan kebocoran membran plasma dan gangguan komponen elektrokimia seluler yang kemudian mengakibatkan kematian sel jamur. Selain itu, *nystatin* dapat menyerap kolesterol yang terletak di membran plasma sel eukariotik dan mengubah struktur mikro *lipid-rafts* yang telah terbukti memainkan peran penting dalam mengatur respon imun *innate* dan adaptif melalui pengenalan patogen, aktivasi limfosit, dan sinyaling sitokin.³⁰ *Nystatin* diketahui mengandung *macrolide polyene* aktif

yang memiliki aktivitas fungisida yang dapat menyebabkan kematian sel jamur.³² Penelitian oleh Lyu *et al*²⁹ menyatakan bahwa pemberian *nystatin* secara topikal akan memberikan gambaran penyembuhan klinis yang baik bila diberikan selama 2 hingga 4 minggu.²⁹ Namun demikian, pemberian *nystatin* topikal selama 5 hari dalam penelitian ini telah menunjukkan penurunan jumlah makrofag, yang dapat mengindikasikan peningkatan peran makrofag dalam melaksanakan fungsinya untuk fagositosis dan mendegradasi debris secara intraseluler di dalam fagolisosom.³¹

Rerata jumlah makrofag pada kelompok yang diberi terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA mengalami penurunan yang signifikan dibandingkan dengan kelompok tikus kandidiasis oral dengan kondisi imunosupresi (Tabel 1). Penelitian sebelumnya oleh Takuya *et al*³³ menunjukkan penurunan jumlah makrofag pada fase akut *skeletal muscle injury* model tikus setelah pemberian terapi oksigen hiperbarik 2,5 ATA selama 2 jam/hari. Penurunan jumlah makrofag terjadi sebagai akibat dari terapi oksigen hiperbarik yang dapat mempercepat transisi respon inflamasi menjadi respon anti-inflamasi pada jaringan yang mengalami kerusakan.³³ Pada penelitian ini menunjukkan bahwa terapi oksigen hiperbarik yang diberikan pada tekanan 2,4 ATA selama 3x30 menit selama 5 hari, berpengaruh dalam menurunkan jumlah sel makrofag. Pemberian terapi oksigen hiperbarik meningkatkan jumlah oksigen yang terlarut dalam darah, serta meningkatkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan *Reactive Nitrogen Species* (RNS). Kadar ROS yang tinggi dapat memicu terjadinya stress oksidatif yang menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan, namun pada terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA yang diberikan selama 3x30 menit dengan interval 5 menit bernafas dengan udara biasa, berfungsi sebagai molekul signaling dalam transduksi atau jalur untuk berbagai faktor pertumbuhan, sitokin, hormon, dan menghambat produksi *Tumor Necrosis Factor* (TNF- α) dan interleukin-1 (IL-1) pada makrofag, serta dapat menurunkan inflamasi. ROS dapat berperan dalam regulasi fungsional dan fenotip dari makrofag.^{34,35} Terapi oksigen hiperbarik meningkatkan proliferasi transisi makrofag M1 yang menghasilkan sitokin proinflamasi TNF α , IL-15 dan IL-8 menjadi makrofag M2 yang menghasilkan sitokin antiinflamasi *Interferon- γ* (IFN- γ), IL-6 dan IL-12 untuk menurunkan respon inflamasi sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan.^{33,36,37}

Efek terapi oksigen hiperbarik terhadap makrofag berkaitan dengan fungsi terapi oksigen hiperbarik untuk mempercepat penyembuhan luka dengan cara peningkatan *Nitric Oxide* (NO) yang akan menginduksi penurunan TNF α , IL-15 dan IL-8, sehingga mampu mengembalikan kondisi infeksi kandidiasis oral untuk kembali normal.³⁷ Selain itu terapi oksigen hiperbarik juga mampu meningkatkan kemotaksis dari makrofag untuk membersihkan sisa-sisa debris pada daerah luka.³⁴ Penurunan jumlah makrofag pada infeksi kandidiasis oral diakibatkan karena adanya makrofag M2 yang mendasari untuk terjadinya perbaikan pada jaringan yang terinfeksi oleh *C. albicans*. Makrofag akan banyak bermigrasi pada daerah infeksi untuk melakukan fagositosis.³³ Setelah adanya perbaikan dalam jaringan, jumlah makrofag akan menurun yang menandakan bahwa perbaikan jaringan telah terjadi dan mulai kembali pada kondisi yang sehat.³⁹ Pemberian *nystatin* topikal dan terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA selama 5 hari pada tikus kandidiasis oral dengan kondisi imunosupresi menunjukkan perbedaan yang tidak signifikan.

Namun demikian, kelompok yang diberi terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA menunjukkan jumlah makrofag yang lebih mendekati jumlah makrofag pada kelompok sehat (Tabel 1). Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa terapi oksigen hiperbarik dapat digunakan sebagai salah satu terapi *adjuvant* dalam mengeliminasi infeksi jamur oleh *C. albicans*.¹⁸ Penelitian dengan menggunakan terapi oksigen hiperbarik pada 2,5 dan 3,5 ATA terhadap biofilm *Aspergillus fumigatus* mampu menghambat pertumbuhan konidia dan *yeast* dari fungi.³⁸ Terapi oksigen hiperbarik bersifat fungistatik dan memberikan pengaruh terhadap penghambatan metabolisme fungi. Terapi oksigen hiperbarik terjadi peningkatan ROS dan peningkatan radikal superoksida yang berperan dalam penghambatan pertumbuhan fungi.⁴⁰

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengetahui pengaruh kombinasi pemberian *nystatin* topikal dan terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA terhadap jumlah makrofag pada model kandidiasis oral dengan kondisi imunosupresi, sehingga diharapkan dapat menjadi salah satu terapi dalam mempercepat penyembuhan kandidiasis oral. Keterbatasan dalam penelitian ini adalah tidak dilakukannya evaluasi terhadap monosit di peredaran darah yang kemudian dapat berdiferensiasi menjadi makrofag pro-inflamasi di dalam jaringan, serta transisi makrofag inflamatori (M1) menjadi makrofag anti-inflamatori (M2) yang dapat menjadi parameter dalam proses penurunan inflamasi dan stimulasi regenerasi jaringan oleh karena infeksi kandidiasis oral.

SIMPULAN

Nystatin topikal dan terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA yang diberikan selama 5 hari berpengaruh terhadap penurunan jumlah makrofag pada tikus kandidiasis oral dengan kondisi imunosupresi.

Kontribusi Penulis: Konseptualisasi, A.F.P dan D.A.; metodologi, A.F.P dan D.A.; perangkat lunak, I.R.A.; validasi, D.M., A.F.P dan D.A.; analisis formal, A.F.P; investigasi, I.R.A.; sumber daya, D.A.; kurasi data, A.F.P; penulisan penyusunan draft awal, I.R.A.; penulisan tinjauan dan penyuntingan, A.F.P; visualisasi, D.A.; supervisi, D.M.; administrasi proyek, A.F.P. dan D.A.; perolehan pendanaan, A.F.P. Semua penulis telah membaca dan menyetujui versi naskah yang diterbitkan.

Pendanaan: Penelitian ini didanai oleh Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Hang Tuah Surabaya dengan nomor S.Gas/003/UHT.C.2/II/2020

Persetujuan Etik: Penelitian ini telah disetujui oleh Komisi Kelaikan Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya No: EC/010/KEPK-FKGUHT/VII/2019.

Pernyataan Ketersediaan Data: Data tidak tersedia karena alasan privasi atau etika.

Konflik Kepentingan: Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan. Penyandang dana tidak memiliki peran dalam desain penelitian; pengumpulan, analisis, atau interpretasi data; penulisan naskah; atau dalam keputusan untuk mempublikasikan hasil penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

1. Scully C. Oral and maxillofacial medicine 3rd ed. Churchill Livingstone: Elsevier; 2013. p. 254-65.
2. Walangare T, Hidayat T, Basuki S. Profil Spesies Candida pada pasien kandidiasis oral dengan infeksi HIV & AIDS. Berkala Ilmu Kesehatan Kulit & Kelamin 2014;26(1) 29–35. DOI: [10.20473/bikk.V26.1.2014.1-7](https://doi.org/10.20473/bikk.V26.1.2014.1-7)
3. Shweta S, Zeeshan F, Saif H. Predisposing factors endorsing Candida infections. Infezioni in Medicina. 2015 23(3) 211-23.
4. Rahayu RP, Prasetyo RA, Purwanto DA, Kresnoadi U, Iskandar RPD, Rubianto M. The immunomodulatory effect of green tea (*Camellia sinensis*) leaves extract on immunocompromised Wistar rats infected by *Candida albicans*. Vet World. 2018;11(6):765-70. DOI: [10.14202/vetworld.2018.765-770](https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.765-770).
5. Setyawan G, Andriani D, Soesilo D. Pengaruh pemberian ekstrak methanol daun Acanthus ilicifolius topikal terhadap jumlah makrofag pada penyembuhan

- model oral candidiasis dengan kondisi immunosupresi. *Dent J Ked Gigi*. 2019;13(1):61-68.
6. Al Abrori UNH, Ayuningtyas NF, Ernawati DS, Hendarti HT, Meircurius Dwi Condro Surboyo, Desiana Radithia. Oral candidiasis in immunosuppressed wistar rats (*Rattus norvegicus*) post dexamethasone injection at 7.2 mg/kg and 16 mg/kg doses. *Braz Dent Sci* 2020;23(4):1-7. DOI: [10.14295/bds.2020.v23i4.2017](https://doi.org/10.14295/bds.2020.v23i4.2017)
 7. Johan R. Penggunaan kortikosteroid topikal yang tepat. *Continuing Professional Development* 2015;42(4):308-12.
 8. Guyton, Hall. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*. 11th Ed. Jakarta: EGC; 2014. p. 546-53.
 9. Sudiono Janti. *Sistem Kekebalan Tubuh*. 1st Ed. Jakarta: EGC; 2014. p. 24.
 10. Masfufatun Putu Oki Ari Tania, Loo Hariyanto Raharjo, Afaf Baktir. Kadar IL-6 dan IL-10 serum pada tahapan inflamasi di *Rattus norvegicus* yang terinfeksi *Candida albicans*. *J Ked Brawijaya* 2018;30(1):19-23. DOI: [10.21776/ub.jkb.2018.030.01.4](https://doi.org/10.21776/ub.jkb.2018.030.01.4)
 11. Ahsani D. Respon imun pada infeksi jamur. *J Ked Kes Ind*. 2014;6(2):55-66. DOI: [10.20885/JKKI.Vol6.Iss2.Art2](https://doi.org/10.20885/JKKI.Vol6.Iss2.Art2)
 12. Agustinus OP, Wignjosoesastro C, Angeline D. Formulasi topikal untuk manajemen dermatitis popok pada bayi. *CDK-250*. 2017;44(3):185-8.
 13. Glick M. *Burket's Oral Medicine*. Shelton, Connecticut: People's Medical Pubical House; 2015. p. 39-40.
 14. Yuliana SRI, Leman MA, Anindita PS. Uji daya hambat senyawa saponin batang pisang (*Musa paradisiaca*) terhadap pertumbuhan *Candida albicans*. *J e-GIGI* 2015;3(2):616-20. DOI: [10.35790/eg.3.2.2015.10486](https://doi.org/10.35790/eg.3.2.2015.10486)
 15. Angkasa DB, Rahardjo P, Tandjung ML. Pengaruh kombinasi terapi oksigen hiperbarik dan propolis terhadap diameter pembuluh darah di daerah tarikan ligamen periodontal selama pergerakan gigi untuk mencegah relaps. *Dent J Ked Gigi*. 2019;13(1):44-53.
 16. Tamayanti WD, Dewi BDN, Theodora I. Pengaruh pemberian kombinasi metformin dan oksigen hiperbarik terhadap jumlah fibroblas dan ketebalan kolagen dalam penyembuhan luka pada tikus putih hiperglikemia. *J Widya Med Surabaya*. 2018;4(1):31-7. DOI: [10.33508/jwm.v4i1.1806](https://doi.org/10.33508/jwm.v4i1.1806)
 17. Susilo RH, Hatibie M, Ngantung JT, Durry MF. Pengaruh terapi oksigen hiperbarik terhadap penyembuhan luka pada luka bakar derajat dua dalam pada hewan coba kelinci. *J Biomed*. 2017;9(1):30-7. DOI: [10.35790/jbm.8.2.2016.12672](https://doi.org/10.35790/jbm.8.2.2016.12672)
 18. Pargaputri AF, Andriani D. Pengaruh pemberian terapi oksigen hiperbarik terhadap jumlah limfosit darah pada kandidiasis oral immunosupresi model. *Denta J Ked Gigi*. 2018;12(2):117-25. DOI: [10.35790/jbm.8.2.2016.12672](https://doi.org/10.35790/jbm.8.2.2016.12672)
 19. Widiyanti, Prihartini. The role of hyperbaric therapy in the growth of *Candida albicans*. *Ind J Trop Infec Disease*. 2013;4(4):23-5. DOI: [10.20473/ijitd.v4i4.228](https://doi.org/10.20473/ijitd.v4i4.228)
 20. Laihad, Fanny Margaretha. Mekanisme perbaikan jaringan mukosa maksila yang terinfeksi mukormikosis pada pencabutan gigi setelah pemberian terapi oksigen hiperbarik. [thesis]. Surabaya: Universitas Airlangga.; 2016. h. 1
 21. Paramita DO, Endah W, Dwi A. Efektivitas suplementasi teripang emas (*Stichopus hermannii*) dalam mencegah terjadinya oral candidiasis pada tikus wistar. *Denta* 2018;12(1):9-15. DOI: [10.30649/denta.v12i1.155](https://doi.org/10.30649/denta.v12i1.155)
 22. Annisa R, Pargaputri AF, Isidora KS. Pengaruh pemberian ekstrak alga coklat jenis *Sargassum sp.* terhadap jumlah makrofag pada proses penyembuhan ulkus traumatikus. *Denta J Ked Gi* 2018;12(1):72-81.
 23. Zhao S, Shang A, Guo M, Shen L, Han Y and Huang X. The advances in the regulation of immunomicroenvironment by *Candida albicans* and macrophage cross-talk. *Front Microbiol*. 2022;13:1029966:1-8.
 24. Sybille D, Jan E, Sebastian G, Christoph K, Thomas D, Stefan S. Modelling the host-pathogen interactions of macrophages and *Candida albicans* using Game Theory and dynamic optimization. *J R Soc Interface*. 2017;14:20170095:1-10. DOI: [10.1098/rsif.2017.0095](https://doi.org/10.1098/rsif.2017.0095)
 25. Pangestika D, Mirani E, Imam D, Mashoedi. Pengaruh pemberian kunyit (*Curcuma domestica val.*) Terhadap aktivitas fagositosis makrofag pada mencit BALB/c yang diinokulasi bakteri *Listeria monocytogenes*. *J Unissula*. 2012;4(1):63-70.
 26. Besung IN, Kerta, Nyoman M, Astawa, Ketut Suata, Ni K. Suwiti. Hubungan antara aktivitas makrofag dengan kadar interleukin-6 dan antibodi terhadap *Salmonella typhi* pada mencit. *Jurnal Kedokteran Hewan* 2016;10(1):1-4.
 27. Noor T, Rahayu RP, Sumaryono B. Efek ekstrak daun kare (*Murraya koenigii*) terhadap pertumbuhan *Candida albicans* dan aktivitas fagositosis makrofag. *Pathology of Oral and Maxillofacial Journal* 2015;1(1):1-11.
 28. Andriani D, Setianingtyas D, Naff'ah. Efek ekstrak *Acanthus ilicifolius* terhadap ekspresi antibodi anticandida *albicans* pada tikus wistar ter immunosupresi dengan oral candidiasis. *DENTA J Ked Gi* 2017;11(1):35-42.
 29. Xin Lyu, Chen Zhao, Hong Hua, Zhimin Yan. Efficacy of nystatin for the treatment of oral candidiasis: A systematic review and meta-analysis. *Dove Press J: Drug Design, Development and Therapy*. 2016;10:1161-71.
 30. Zhang X, Li T, Chen X, Wang S, Liu Z. Nystatin enhances the immune response against *Candida albicans* and protects the ultrastructure of the vaginal epithelium in a rat model of vulvovaginal candidiasis. *BMC Microbiol*. 2018;18(1):166. DOI: [10.1186/s12866-018-1316-3](https://doi.org/10.1186/s12866-018-1316-3)
 31. Linnerz T, Hall CJ. The diverse roles of phagocytes during bacterial and fungal infections and sterile inflammation: lessons from zebrafish. *Front Immunol*. 2020;11:1094. DOI: [10.3389/fimmu.2020.01094](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01094)
 32. Kurniawati A, Mashartini A, Fauzia IS. Perbedaan khasiat anti jamur antara ekstrak etanol daun kersen (*Muntingia calabura L.*) dengan *nystatin* terhadap pertumbuhan *Candida albicans*. *J Persat Dok Gi Indo* 2016;65(3):74-7.
 33. Takuya Oyaizu, Mitsuhiro Enomoto, Naoki Yamamoto, Kunikazu Tsuji, Masaki Horie, Takeshi Muneta, Ichiro Sekiya, Atsushi Okawa, Kazuyoshi Yagishita. Hyperbaric oxygen reduces inflammation, oxygenates injured muscle, and regenerates skeletal muscle via macrophage and satellite cell activation. *Scientific Report*. 2018;8(1288):1-12.
 34. Gretl Lam, Rocky Fontaine, Frank L Ross, Ernest S. Chiu. Hyperbaric oxygen therapy: exploring the clinical evidence. *Adv Skin Wound Care*. 2017;30(4):181-90. DOI: [10.1097/01.ASW.0000513089.75457.22](https://doi.org/10.1097/01.ASW.0000513089.75457.22)
 35. Fujita N, Ono M, Tomioka T, Deie M. Effects of hyperbaric oxygen at 1.25 atmospheres absolute with normal air on macrophage number and infiltration during rat skeletal muscle regeneration. *Plos One* 2014;9(12):1-15. DOI: [10.1371/journal.pone.0115685](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115685)
 36. Bhalchandra Kudchadkar, Harlan Jonesa, Jerry Simecka, and Ladislav Dory. Hyperbaric oxygen treatment attenuates the pro-inflammatory and immune responses in apolipoprotein e knockout mice. *Clin Immunol* 2008;128(3):435-41. DOI: [10.1016/j.clim.2008.05.004](https://doi.org/10.1016/j.clim.2008.05.004)
 37. Al-mzaiel, Anwar Jasib. 2013. Mechanisms by which hyperbaric oxygen therapy may resolve inflammation in chronic wounds. [thesis]. University of Plymouth.; 2013. p. 165.
 38. Dhingra S, Buckley JC, Cramer RA. Hyperbaric oxygen reduces *aspergillus fumigatus* proliferation in vitro and influences in vivo disease outcomes. *Antimicrob Agents Chemotherapy*. 2018;62(3):1-15. DOI: [10.1128/AAC.01953-17](https://doi.org/10.1128/AAC.01953-17)
 39. Annisa R, Agni Febrina P, Isidora Karsini S. Pengaruh pemberian ekstrak alga coklat jenis *Sargassum Sp.* terhadap jumlah makrofag pada proses penyembuhan ulkus traumatikus. *Dent J Ked Gigi*. 2018;12(1):72-81.
 40. Santos JL, Catanante RT, Almeida LY, Almeida LKY, Silva AR, Bufalino A, León JE. M1 and M2 macrophages in chronic periapical lesions: an immunohistochemical study. 2017;124(2):135-6. DOI: [10.1016/j.oooo.2017.05.374](https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.05.374)