

Kajian Pustaka: Penanggulangan Kandidiasis Menggunakan Pendekatan Probiotik

(*CANDIDIASIS CONTROL USING PROBIOTIC APPROACH: A LITERATURE REVIEW*)

Ni Made Teriyani¹, Fainmarinat Selviani Inabuy¹, Yan Ramona^{1,2*}

¹School of Biology, Faculty of Mathematics and Natural Sciences,

²Integrated Laboratory for Biosciences and Biotechnology,
Udayana University, Jln. Kampus Bukit Jimbaran No. 9,
Jimbaran, Kuta Selatan, Badung, Bali, Indonesia 80361

*Email: yan_ramona@unud.ac.id

ABSTRACT

Candidiasis is an infection, caused by yeasts belong to genus of *Candida* (*C. albicans*, in particular). *Candida albicans* is an opportunistic yeast as it shows pathogenic characteristics if the internal conditions of its host change over time. Such changes (local or systemic) could lead to alteration in microbial composition of its hosts. Under normal conditions, the growth of *C. albicans* is tightly controlled by other microbes residing in the same areas of its hosts. The *C. albicans* will grow excessively and becomes predominant there, when the normal microbial composition becomes imbalance. Excessive growth of *C. albicans* often causes infection or lesions on certain areas of its host's body. This pathogenic yeast (*C. Albicans*) commonly resides in the mucosa of oral cavity, skin surface, digestive tract, or female reproductive tract (vagina), and causes candidiasis. *Candidiasis* infection has increased in the recent years, due to many factors, such as resistance property of the *C. albicans* against various antifungi applied in therapies. Comprehensive understanding on this disease is therefore urgently needed in order to establish appropriate strategies to cope with this infection. This review elaborates important topics related to candidiasis as well as discussing alternative solutions for candidiasis-related infections. All related information presented in this review was extracted from articles published in reputable journals. Several aspects include the mechanisms by which *Candida* spp. to cause infection, pre-disposition factors, problems in the candidiasis therapies using antifungi, as well as alternative therapies (including biocontrol approach by applying potential probiotics) are comprehensively discussed in this review.

Keyword: candidiasis; candidiasis therapy; lactic acid bacteria; probiotics

ABSTRAK

Kandidiasis merupakan infeksi yang disebabkan oleh kamir kelompok *Candida*, terutama *C. albicans*. Kamir ini bersifat oportunistik, karena *C. albicans* dapat menunjukkan karakteristik patogenitasnya atau berubah menjadi patogen bila terjadi perubahan-perubahan kondisi lingkungan di tempat-tempat dimana species kamir ini berasosiasi dengan mikrob lain pada inangnya. Perubahan-perubahan kondisi lingkungan ini umumnya menyebabkan terjadinya perubahan komposisi mikrobiota pada bagian-bagian tersebut, dan perubahan ini dapat bersifat lokal atau sistemik pada inangnya. Dalam kondisi normal, pertumbuhan *C. albicans* dikendalikan/dikontrol oleh kehadiran mikrob lain dengan komposisi seimbang yang ada disekitarnya. Bila terjadi ketidakseimbangan mikrobiota normal pada tempat-tempat tersebut, maka kondisi ini akan dimanfaatkan oleh *C. albicans* untuk tumbuh dan berkembang melampaui mikroba lain. Pertumbuhan berlebih *C. albicans* ini sering menimbulkan masalah atau menyebabkan infeksi/lesi. Pada inangnya, kamir ini sering berasosiasi pada mukosa rongga mulut, permukaan kulit, saluran pencernaan, serta alat reproduksi wanita (vagina), dan menyebabkan infeksi yang disebut dengan kandidiasis. Kasus kandidiasis terus mengalami peningkatan dalam beberapa tahun terakhir, yang disebabkan oleh munculnya kasus resistansi *Candida* spp., terhadap antifungi yang dipakai dalam pengobatan kandidiasis. Pemahaman menyeluruh terkait kandidiasis menjadi sangat penting dan

diperlukan untuk membangun strategi potensial dalam penanggulangan kandidiasis. Oleh karena itu, dalam telaah pustaka ini dielaborasi berbagai topik penting terkait kandidiasis dan alternatif penanganannya. Semua informasi yang diperlukan diekstrak dari berbagai artikel terkait yang dipublikasikan di jurnal-jurnal ilmiah bereputasi. Beberapa aspek seperti mekanisme *Candida* spp., dalam menyebabkan infeksi, faktor-faktor predisposisi, permasalahan dalam terapi kandidiasis menggunakan agen antifungi, maupun terapi alternative (termasuk pendekatan biokontrol menggunakan probiotik potensial) dijabarkan secara komprehensif dalam telaah pustaka ini.

Kata kunci: bakteri asam laktat; kandidiasis; probiotik; pengobatan kandidiasis

PENDAHULUAN

Kandidiasis merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh *khamir* kelompok *Candida*. Sebagian besar jenis *Candida* merupakan mikroba normal tubuh manusia dan hanya sekitar 10% jenis *Candida* yang diketahui dapat menyebabkan infeksi pada manusia (Flevari *et al.*, 2013). Infeksi oleh kelompok *Candida* umumnya terjadi pada kondisi tertentu, seperti penurunan imunitas tubuh inang (Berman, 2012). Oleh karena itu, *Candida* spp., disebut sebagai patogen oportunistik. Jenis *Candida* yang paling sering menyebabkan kandidiasis adalah *Candida albicans* (Puspitasari *et al.*, 2019; Bassetti *et al.*, 2016; Martins *et al.*, 2014), dengan prevalensi 70% pada kasus kandidiasis oral (Pertami *et al.*, 2013), 50% pada *candidaemia* (infeksi oleh *Candida* spp., pada aliran darah), dan 90% pada kandidiasis vagina (Irish *et al.*, 2006). Sementara itu, jenis *Candida* lainnya yang relatif sering menyebabkan kandidiasis adalah *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis*, *C. tropicalis*, *C. orthopsilosis*, *C. metapsilosis*, *C. krusei*, dan *C. famata* (Martins *et al.*, 2014; Matsubara *et al.*, 2016; Puspitasari *et al.*, 2019).

Kandidiasis merupakan penyakit infeksi dengan spektrum luas, yang dapat berupa infeksi superfisial hingga infeksi jaringan dan bersifat sistemik (Kývanç dan Er, 2020). Kandidiasis superfisial dapat berupa kandidiasis oral, gastrointestinal, anal, genitalia (*vulvovaginal candidiasis* pada wanita dan balanitis pada pria), dan kandidiasis kuku (Martins *et al.*, 2014). Apabila infeksi *Candida* terjadi pada jaringan dan sistemik, maka infeksi tersebut digolongkan sebagai kandidiasis invasif yang umumnya terjadi melalui invasi *Candida* pada aliran darah (kandidemia) (Flevari *et al.*, 2013). Diagnosis kandidiasis umumnya diteguhkan dengan pemeriksaan kultur dan mikroskopis terhadap ulas/*swab* lesi jaringan untuk kandidiasis superfisial (Hani *et al.*, 2015).

Sementara itu, pada kasus kandidiasis invasif, pemeriksaan umumnya dilakukan melalui kultur darah, *polymerase chain reaction* (PCR), atau tes antigen yang ditujukan untuk mendeteksi 1,3- β -D-glukan atau mannan (senyawa biomarker komponen dinding sel *Candida* spp. yang bersifat invasif) (Flevari *et al.*, 2013; Kullberg dan Arendrup, 2015).

Pemahaman tentang kandidiasis terus mengalami peningkatan seiring dengan perkembangan berbagai metode deteksi dalam dekade terakhir ini. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk meningkatkan pemahaman terkait faktor virulensi dan mekanisme pertahanan inang selama pasien mengalami kandidiasis. Namun, permasalahan klinis terkait kandidiasis ikut mengalami koevolusi seiring dengan penelitian-penelitian yang telah dilakukan. Peningkatan kasus kandidiasis dalam 10 tahun terakhir ini berhubungan erat dengan meningkatnya akurasi metode deteksi yang dipakai. Kasus kandidiasis *vulvovaginalis*, terjadi sekitar 75% dari seluruh wanita di dunia, atau setidaknya mengalami satu kali kandidiasis tipe ini, dengan 40-50% di antaranya mengalami infeksi berulang (Anh *et al.*, 2021; Dovník *et al.*, 2015; Felix, *et al.*, 2019). Menurut Flevari *et al.* (2013) angka kematian akibat kandidiasis dapat berkisar antara 36-63%, yang umumnya disebabkan oleh berbagai faktor selama penanganan klinis kandidiasis.

Munculnya kasus resistansi agen penyebab kandidiasis terhadap beberapa antifungi yang dipakai dalam terapi, saat ini merupakan salah satu permasalahan yang sangat mengkhawatirkan dalam bidang kesehatan (Mayer *et al.*, 2013; Bulgasem *et al.*, 2016). Laporan *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) Amerika Serikat pada tahun 2019 menyatakan bahwa terdapat lebih dari 34.000 kasus dan 1.700 kematian setiap tahunnya yang disebabkan oleh *Candida* spp., yang menunjukkan sifat resistan *Candida* spp., terhadap antifungi. Selain itu, efek samping yang ditimbulkan oleh obat antifungi dalam proses

pengobatan kandidiasis, telah dilaporkan menjadi salah satu penyebab sulitnya penanganan kandidiasis secara efektif (Bhattacharya *et al.*, 2020). Oleh karena itu, pengembangan agen antifungi yang lebih efektif menjadi salah satu perhatian penting.

Pemahaman menyeluruh terkait kandidiasis dan alternatif penanggulangannya menjadi sangat penting dan diperlukan untuk membangun strategi-strategi potensial dalam penanggulangan kandidiasis. Beragam penelitian telah dilakukan untuk pengendalian kandidiasis. Namun, sebagian besar penelitian tersebut hanya merupakan kajian tentang solusi alternatif penanganan kandidiasis. Pemanfaatan mikroorganisme yang memiliki sifat antagonis terhadap *Candida* spp., merupakan kajian yang saat ini banyak diteliti dan dielaborasi secara mendalam. Berdasarkan pada latar belakang tersebut, maka pada kajian pustaka (*literature review*) ini dirangkum aspek-aspek terkait infeksi kandidiasis beserta metode alternatif yang tersedia dalam penanggulangannya. Penekanan diberikan pada pemanfaatan probiotik sebagai mikrob antagonis terhadap agen penyebab kandidiasis. Penulisan kajian pustaka ini mengacu pada referensi (artikel-artikel ilmiah dari jurnal-jurnal bereputasi) yang sebagian besar diterbitkan dalam 10 tahun terakhir.

METODE PENELITIAN

Artikel-artikel ilmiah dalam bahasa Indonesia dan Inggris dikumpulkan dari berbagai sumber, seperti *www.google scholar.com*, *www.proquest.com*, dan *www.sciencedirect.com*. Kata kunci pencarian yang digunakan adalah bakteri asam laktat; BAL antagonis terhadap *Candida*; kandidiasis; probiotik; pengobatan kandidiasis; patogenitas *Candida*; *lactic acid bacteria*; *candidiasis*; *antagonist probiotic to Candida*; *candidiasis treatment*. Seluruh artikel ilmiah terkait dengan topik yang dibahas pada kajian ini diunduh, disortir, dan ditelaah bila berkaitan dengan topik tulisan ini.

PEMBAHASAN

Candida dan Patogenitasnya

Candida merupakan kelompok *khamir* yang sebagian besar anggotanya berperan sebagai

mikrob normal tubuh manusia. Mikrob normal tubuh manusia terdiri atas beragam mikroorganisme dengan kondisi relung yang sangat bervariasi (terdapat pada berbagai lokasi) dalam tubuh. Hal tersebut menyebabkan mikrob normal tubuh manusia (termasuk *Candida* spp.) dapat beradaptasi dengan baik pada kondisi-kondisi tubuh manusia, seperti tekanan osmotik, pH, suhu, dan lain-lain (Alves *et al.*, 2020). Kelompok *Candida* memanfaatkan mekanisme adaptasinya pada tubuh manusia untuk dapat hidup atau mempertahankan diri pada inangnya (Felix, *et al.*, 2019). Mekanisme pertahanan diri kelompok ini dapat berupa produk metabolit tertentu, yang dapat berinteraksi dengan faktor immunitas inangnya. Berbagai mekanisme yang dikembangkan oleh *Candida*, termasuk melalui produksi metabolit, yang menyebabkan agen ini dapat terhindar dari sistem imun inangnya, disebut dengan faktor virulensi *Candida* (Felix *et al.*, 2019). Selain menghasilkan metabolit, *Candida* spp., juga mengembangkan mekanisme lain untuk menghindari sistem imun inangnya, seperti adhesi dan pembentukan *biofilm* dan produksi enzim hidrolitik (protease, fosfolipase, dan hemolisin) yang dapat merusak jaringan inangnya (Lauw *et al.*, 2017).

Mekanisme *Candida* menginfeksi inangnya diawali oleh adhesi sel yang akhirnya dapat menyebabkan kerusakan jaringan inang. Adhesi ini memicu terjadinya transisi morfologi sel-sel *Candida* spp., menjadi hifa melalui *tigmotropisme*. Endositosis hifa dapat terjadi karena adanya induksi yang memfasilitasi invasi hifa ke dalam jaringan. Invasi hifa ini difasilitasi oleh adhesi sel *Candida* yang diikuti oleh sekresi enzim-enzim hidrolase (Mayer *et al.*, 2013). Peristiwa endositosis sel *Candida* kemudian menginduksi apoptosis, yang diikuti oleh pelepasan fagosom, dan hal ini berakibat pada kerusakan sel-sel epitel (Moyes *et al.*, 2015).

Patogenitas *Candida* sering mengalami peningkatan setelah beberapa enzim lipolitik (seperti esterase dan fosfolipase) dilepas oleh agen ini pada permukaan sel. Kemampuan beberapa *strain C. albicans* dalam menghasilkan enzim fosfolipase dalam jumlah besar diduga menjadi penyebab peningkatan patogenitas *strain* tersebut. Hipotesis ini didukung oleh laporan yang menyatakan bahwa aktivitas fosfolipase ditemukan pada 73% sampel kandidiasis *vulvovaginalis* (Kývanç dan Er, 2020).

Sifat polimorfik atau plastisitas fenotipik (*switching*) *Candida* juga memengaruhi antigenisitas dan pembentukan *biofilm*-nya. Selain itu, *Candida* umumnya cukup toleran terhadap cekaman/*stress* eksternal yang dimediasi oleh autoinduksi dalam pembentukan hifanya, fleksibilitas metabolik, dan penyerapan logam esensial, seperti besi (Fe), seng (Zn), tembaga (Cu), dan mangan (Mn) (Mayer *et al.*, 2013).

Sel-sel *Candida* juga dapat membentuk *biofilm*. *Biofilm* merupakan kumpulan mikroorganisme yang terlindung di dalam matriks ekopolisakarida dan melekat secara ireversibel satu sama lain. Struktur dan komposisi *Candida* spp. di dalam *biofilm* dapat bervariasi sesuai dengan berbagai kondisi lingkungan dan *strain Candida* penyusunnya (Kývanç dan Er, 2020). Struktur *biofilm* pada umumnya terdiri atas sel-sel *yeast* (pada bagian bawah) dan sel-sel dalam bentuk hifa (pada bagian atasnya). *Biofilm Candida* dapat terbentuk pada permukaan abiotik (seperti kateter) maupun biotik (pada permukaan sel inangnya). Sel-sel uniseluler *Candida* pada permukaan *biofilm* yang melekat pada permukaan abiotik, seperti alat-alat medis, dapat menjadi sumber infeksi jika digunakan pada pasien. Sementara itu, sel-sel uniseluler *Candida* pada permukaan *biofilm* yang terdapat pada permukaan sel inang dapat terlepas dan masuk ke dalam sistem peredaran darah, sehingga berpeluang menyebar ke organ-organ lain dan menyebabkan kandidiasis invasif (Mayer *et al.*, 2013).

Setiap faktor virulensi berkontribusi terhadap invasi jaringan, multiplikasi, dan kelangsungan hidup *Candida*. Hal ini memungkinkan sel-sel *Candida* dapat terhindar dari sistem pertahanan (*immune system*) inangnya. Jika hal ini tidak dapat dikontrol atau diseimbangkan oleh sistem imunitas inangnya, maka sel-sel *Candida* dapat mengakibatkan infeksi (kandidiasis) yang merusak jaringan (Felix *et al.*, 2019).

Faktor Predisposisi Kandidiasis

Terapi klinis

Beberapa terapi klinis atau penggunaan obat-obatan (antibiotik dan bahan-bahan kimia untuk kemoterapi) dapat menyebabkan ketidakseimbangan mikrob normal tubuh. Hal tersebut dapat memicu peningkatan kolonisasi berlebihan *Candida* spp., sehingga berpotensi

menjadi pemicu terjadinya kandidiasis (Shenoy dan Gottlieb, 2019). Beberapa terapi klinis tersebut dijabarkan sebagai berikut:

1. Konsumsi Antibiotik

Konsumsi antibiotik dapat berdampak pada hilangnya sebagian mikrob normal tertentu pada tubuh. Hal tersebut dapat menciptakan lingkungan yang menguntungkan bagi pertumbuhan *Candida* spp. (Shenoy dan Gottlieb, 2019). Salah satu jenis *Candida*, yaitu *C. albicans*, menunjukkan peningkatan kolonisasi dari sekitar 10% menjadi 30% setelah penggunaan antibiotik (Dovnik *et al.*, 2015). Umumnya jenis kandidiasis yang dipicu oleh konsumsi antibiotik adalah kandidiasis *oral* dan *vulvovaginalis*, walaupun tidak semua pasien yang diterapi dengan antibiotik mengalami kandidiasis. Faktor-faktor lain seperti durasi terapi antibiotik dan riwayat medis pasien, juga merupakan faktor-faktor yang memengaruhi munculnya kandidiasis pada pasien pasca terapi antibiotik (Shenoy dan Gottlieb, 2019).

2. Steroid Inhalasi

Penggunaan steroid inhalasi (khususnya flutikason) dalam terapi asma, dapat meningkatkan risiko kandidiasis *oral*. Flutikason dapat menekan respon imun, sehingga dapat meningkatkan risiko ketidakseimbangan mikrob normal. Selain itu, steroid kelompok glukokortikoid sistemik juga dapat memicu kandidiasis *vulvovaginalis* melalui efek immunosupresif dan induksi hiperglikemia pada penderita diabetes mellitus (Shenoy dan Gottlieb, 2019).

3. Uji Klinis Interleukin (IL)-17 Blocker

Hasil uji klinis IL-17 *blocker* mengindikasikan adanya efek samping kandidiasis. Uji klinis tersebut termasuk *secukinumab*, *brodalumab*, dan *ixekizumab*. Senyawa IL-17 adalah kelompok sitokin simpul sistin pro-inflamasi yang berperan dalam pertahanan melawan infeksi oleh *Candida*, sehingga pengujian yang melibatkan IL-17 dapat memicu kandidiasis (Shenoy dan Gottlieb, 2019).

4. Penggunaan Kontrasepsi

Penggunaan kontrasepsi berpotensi meningkatkan kolonisasi *Candida* pada vagina. Kontrasepsi dapat memengaruhi hormon estrogen yang berperan dalam produksi glikogen pada epitel vagina (Shenoy dan Gottlieb, 2019). Glikogen merupakan nutrisi bagi sel *Candida*

untuk menghasilkan energi yang berfungsi dalam pembentukan *germ tube Candida*. Pembentukan *germ tube* ini dapat menginisiasi kolonisasi *Candida* pada vagina yang mengarah pada terbentuknya *biofilm*, sehingga meningkatkan risiko terjadinya kandidiasis *vulvovaginalis* (Jacob *et al.*, 2018).

5. Penggunaan Obat-obatan yang Mengurangi Produksi Saliva

Saliva mengandung berbagai senyawa antimikrob yang dapat mengendalikan pertumbuhan *Candida* di dalam rongga mulut. Penggunaan obat-obatan yang dapat menurunkan sekresi saliva, seperti antihistamin dan isotretionin cenderung berisiko meningkatkan pertumbuhan *Candida* di dalam rongga mulut (Shenoy dan Gottlieb, 2019).

Faktor Genetik

Variasi gen tertentu kemungkinan menyebabkan suatu individu lebih rentan terhadap kandidiasis, khususnya kandidiasis invasif. Sebuah studi klinis mengungkapkan bahwa kerentanan terhadap infeksi *Candida* dalam aliran darah (kandidemia) meningkat di antara pasien asal Eropa dan Amerika Utara yang memiliki polimorfisme nukleotida tunggal di jalur *Toll-like receptor 1*-interferon- α , jika dibandingkan dengan kohort kontrol klinis (Kullberg dan Arendrup, 2015).

Gangguan Sistem Kekebalan Tubuh dan Penyakit Lainnya

Sistem kekebalan tubuh berperan penting dalam mencegah terjadinya infeksi. Gangguan dalam sistem imun dapat membuat tubuh menjadi lebih rentan terhadap berbagai infeksi, termasuk infeksi kandidiasis. Oleh karena itu, setiap penyakit yang secara langsung maupun tidak langsung memengaruhi sistem kekebalan tubuh, dapat meningkatkan kerentanan terhadap pertumbuhan dan perkembangan mikroorganisme, termasuk *Candida* spp. Beberapa penyakit yang dapat meningkatkan risiko terkena kandidiasis, antara lain kanker, diabetes melitus, hipotiroidisme, leukemia, dan disfungsi tiroid (Martins *et al.*, 2014).

Gaya Hidup

Ketidakseimbangan mikrob tubuh dapat dipengaruhi oleh gaya hidup. Konsumsi makanan yang mengandung jamur atau ragi dengan kadar tinggi, seperti keju, minuman beralkohol, dan buah-buahan kering, dapat

mendukung pertumbuhan *Candida* (Martins *et al.*, 2014). Selain itu, faktor risiko perilaku seperti penggunaan kondom dan penggunaan celana dalam sintetis yang ketat dapat meningkatkan risiko kandidiasis *vulvovaginalis* (Dovnik *et al.*, 2015). Sementara itu, kurangnya perhatian terhadap kebersihan rongga mulut dan seringnya melakukan *oral sex* juga dapat meningkatkan risiko terinfeksi kandidiasis pada rongga mulut (Flevari *et al.*, 2013; Dovnik *et al.*, 2015).

Pengobatan Kandidiasis Secara Konvensional

Pengobatan kandidiasis umumnya didasari oleh lokasi infeksi, kondisi imunitas pasien, faktor risiko pasien, jenis *Candida* spp., penyebab infeksi, dan kerentanan jenis kandida penyebab infeksi terhadap antifungi (Hani *et al.*, 2015; Bhattacharya *et al.*, 2020). Terdapat empat kelas antifungi yang digunakan dalam pengobatan kandidiasis, yaitu *polyene*, *azole*, *echinocandins*, dan *5-flusitosin* (Bhattacharya *et al.*, 2020). Antifungi tersebut dapat menghambat sementara (bersifat fungistatik) atau membunuh (bersifat fungisidal) sel-sel *Candida* spp. (Hani *et al.*, 2015; Bhattacharya *et al.*, 2020). Antifungi yang umum digunakan untuk mengatasi infeksi kandidiasis adalah *polyene* dan *azole* (Matsubara *et al.*, 2016). *Flukonazole* merupakan kelompok *azole* yang paling sering digunakan, karena toksisitasnya yang rendah pada pasien dan efisiensinya yang tinggi dalam membunuh sel-sel *Candida* (Sarbu *et al.*, 2016).

Mekanisme kerja antifungi umumnya terdiri atas penghambatan pembentukan dinding sel, disrupsi membran sel, penghambatan pembelahan sel, atau kombinasi mekanisme tersebut (Hani *et al.*, 2015). Agen antifungi kelas *azole* menargetkan enzim *14- α -demethylase* dalam biosintesis *ergosterol* (jenis sterol yang penting bagi membran sel fungi). Antifungi ini dapat menyebabkan penurunan kadar *ergosterol*, memacu sintesis sterol yang bersifat toksik (terutama yang bersifat fungistatik), dan meningkatkan kadar *reactive oxygen species* (ROS) (Bassetti *et al.*, 2016; Bhattacharya *et al.*, 2020). Serupa dengan *azole*, antifungi *polyene* menargetkan *ergosterol*. *Polyene* berikatan dengan *ergosterol* pada membran plasma dan membentuk pori yang menyebabkan ion monovalen keluar dari sel, sehingga menyebabkan kematian sel (Bhattacharya *et al.*, 2020). Sementara itu,

echinocandin berperan dalam menghambat sintesis 1,3-*b-D-glukan*, yang merupakan salah satu komponen terbesar dinding sel *Candida* (Bassetti *et al.*, 2016; Bhattacharya *et al.*, 2020). Selain *echinocandin*, juga terdapat antifungi 5-*flusitosin* yang berperan dalam mengganggu biosintesis asam nukleat. Antifungi 5-*flusitosin* masuk ke dalam sel melalui aktivitas enzim *sitosin permease*. Setelah melalui serangkaian proses metabolisme, antifungi ini dapat bergabung dengan RNA jamur, dan mengganggu proses translasi protein. Antifungi jenis ini juga dapat menghambat *thymidylate synthase* yang merupakan enzim penting dalam biosintesis DNA (Bhattacharya *et al.*, 2020).

Efikasi Antifungi dan Kegagalan dalam Penanganan Kandidiasis

Efektivitas terapi dengan antifungi untuk mengatasi kandidiasis bergantung pada beberapa faktor, antara lain:

Bioavailabilitas. Bioavailabilitas atau ketersediaan antifungi di dalam jaringan sangat bervariasi tergantung pada tingkat infeksi, lokasi infeksi, dan jenis mikroorganisme yang dijadikan target. Bila bioavailabilitasnya tidak tercapai, maka pengobatan akan mengalami kegagalan karena agen antifungi tidak mampu mencapai mikrob target, sehingga efektivitasnya tidak optimum dalam menghambat atau membunuh mikroorganisme penyebab infeksi tersebut. Salah satu contoh pada kasus ini adalah bioavailabilitas *azole* yang dipakai dalam terapi kandidiasis pada vagina. Bioavailabilitas *azole* di dalam jaringan vagina yang pH nya sangat asam dapat lebih rendah jika dibandingkan dengan yang terdapat di dalam darah. Efikasi *azole* ini di dalam sistem saraf pusat umumnya sangat rendah, karena adanya *barrier* darah pada otak. Antifungi jenis *echinocandin* bahkan tidak dapat melewati *barrier* ini, sehingga cenderung terjadi kegagalan dalam proses pengobatan (Bhattacharya *et al.*, 2020).

Sistem imun pasien. Sistem imun pasien berperan penting dalam menentukan tingkat kesuksesan terapi antifungi, khususnya antifungi yang bersifat fungistatik, seperti *azole*. Antifungi ini membutuhkan sistem imun inang untuk mengoptimalkan dan menyukseskan pengobatan. Pada beberapa pasien neutropenik, penggunaan antifungi yang bersifat fungistatik dalam pengobatan kemungkinan kurang efektif, sehingga diperlukan terapi tambahan (Bhattacharya *et al.*, 2020).

Farmakokinetik, tingkat infeksi, dan efek samping antifungi.

Farmakokinetik antifungi merupakan faktor penting yang berkontribusi terhadap efikasinya dalam pengobatan kandidiasis. Farmakokinetik (termasuk di dalamnya metabolisme, penyerapan, dan distribusi obat) dapat mengubah efektivitas antifungi. Selain itu, keberhasilan pengobatan kandidiasis juga bergantung pada tingkat keparahan infeksi dan kepadatan populasi *Candida* yang menginfeksi. Penggunaan antifungi dalam terapi kandidiasis dapat menimbulkan berbagai efek samping yang perlu diantisipasi dan dipertimbangkan dalam pengobatan. Penggunaan antifungi 5-*flusitosin* sebagai terapi tunggal kandidiasis dapat menyebabkan efek samping seperti kolitis, supresi sumsum tulang, dan toksisitas hati. Sementara itu, penggunaan antifungi *amfoterisin B* dapat menimbulkan efek samping berupa toksisitas ginjal (nefrotoksitas) pada pasien yang menerima terapi antifungi ini. Penggunaan antifungi *azole* dan *echinocandin* dalam mengobati kandidiasis dilaporkan memiliki efek samping yang relatif lebih rendah. Namun, terapi jangka panjang menggunakan kedua antifungi ini dapat berisiko menimbulkan efek samping, seperti cedera hati (Bhattacharya *et al.*, 2020).

Pembentukan biofilm dan resistansi

***Candida*.** Fase *biofilm Candida* jauh lebih resistan terhadap antifungi, karena stukturanya yang sangat kompleks (Demin *et al.*, 2021). Oleh karena itu, dosis yang lebih tinggi diperlukan untuk mengatasi *biofilm Candida*. Pemakaian antifungi dosis tinggi ini dapat sangat berisiko pada munculnya sifat resistansi pada *Candida* secara bertahap terhadap antifungi yang digunakan (Bhattacharya *et al.*, 2020)

Berdasarkan laporan dari CDC tahun 2019 tentang ancaman resistansi antifungi, terdapat lebih dari 34.000 kasus dan 1.700 kematian setiap tahun yang disebabkan oleh *Candida spp.*, yang telah menunjukkan sifat resistan terhadap antifungi (Bhattacharya *et al.*, 2020). *Candida* jenis *C. glabrata* dan *C. tropicalis* menunjukkan kenaikan jumlah isolat yang resistan terhadap antifungi kelas *echinocandin*. Selain itu, nilai konsentrasi hambatan minimum *Candida* terhadap *echinocandin* juga mengalami peningkatan 2 sampai 4 kali lipat. Sementara itu, profil resistansi *C. albicans* terhadap *echinocandins* tidak berubah, tetapi terjadi peningkatan jumlah isolat yang resistan terhadap antifungi kelas *azole* (Demin *et al.*, 2021).

Resistensi *Candida* terhadap antifungi disebabkan oleh beberapa faktor. Demin *et al.* (2021) menjelaskan beberapa faktor yang dapat menyebabkan resistansi *Candida* terhadap antifungi tersebut, antara lain: 1) Kesalahan diagnosis yang menyebabkan penggunaan kelompok antifungi yang tidak sesuai; 2) Keterlambatan inisiasi terapi yang dapat menyebabkan penurunan efektifitas antifungi pada tahap infeksi selanjutnya; 3). Terapi kombinasi antifungi dengan obat-obatan tertentu yang dapat menyebabkan interaksi antar obat, sehingga dapat menurunkan efektifitas antifungi.

Salah satu mekanisme utama resistansi antifungi pada *Candida* spp., adalah berkurangnya konsentrasi antifungi di dalam sel (Demin *et al.*, 2021). Hal tersebut dapat dilakukan oleh sel-sel *Candida* melalui beberapa mekanisme. Resistansi terhadap 5-flusitosin ditunjukkan melalui peningkatan sintesis pirimidin. Pirimidin ini berperan dalam menekan metabolit antifungi 5-flusitosin dan mutasi pada gen tertentu, sehingga menghambat transpor senyawa antifungi ke dalam sel (Bhattacharya *et al.*, 2020; Demin *et al.* 2021). Sementara itu, mekanisme resistansi terhadap echinocandin ditunjukkan oleh isolat-isolat klinis *Candida* melalui substitusi basa-basa nukleotida tertentu (mutasi) pada sub-unit gen FKS (Pham *et al.*, 2014). Gen ini berperan sebagai pengkode suatu sub-unit protein 1,3- β -D glucan synthase (suatu enzim yang dijadikan target oleh antifungi echinocandin). Mutasi pada gen ini menyebabkan sekuen asam amino pada enzim tersebut menjadi berubah, sehingga tidak dapat dikenali lagi oleh antifungi echinocandin. Hal ini akan mengarah pada sifat resistansi *Candida* terhadap antifungi echinocandin (Demin *et al.*, 2021). Resistansi *Candida* terhadap antifungi kelas azole dan polyene memiliki mekanisme yang lebih bervariasi. Namun, mekanisme yang umum ditemukan adalah adanya mutasi gen tertentu yang menyebabkan ekspresi berlebih gen dalam sintesis sterol dan pompa efflux antifungi. Selain itu, mekanisme resistansi lain juga ditemukan. Pada jenis *Candida* yang resistan terhadap azole, ditemukan adanya akumulasi senyawa antifungi dalam vakuola sel, transpor sterol dari lingkungan ke dalam sel, dan pengurangan afinitas azole terhadap enzim target. Sementara itu, mekanisme peningkatan sintesis katalase (enzim yang berperan untuk mengatasi stres oksidatif karena antifungi dan reduksi kitin atau

sterol dalam dinding sel atau membran sel) juga ditunjukkan oleh jenis *Candida* yang mengembangkan sifat resistan terhadap polyene (Bhattacharya *et al.*, 2020; Demin *et al.*, 2021).

Kemampuan membentuk biofilm juga berperan dalam meningkatkan sifat resistansi *Candida* terhadap antifungi. Biofilm dapat memberikan perlindungan bagi *Candida* dari berbagai ancaman lingkungan, seperti adanya senyawa yang bersifat fungistatik atau fungisidal (Finkel dan Mitchell, 2012).

Struktur biofilm dapat mencegah difusi senyawa antifungi masuk ke dalam lapisan biofilm. Senyawa antifungi dapat berikatan dengan glukukan dan mannan yang terdapat dalam matriks eksopolisakarida, sehingga difusi senyawa antifungi ke dalam biofilm dapat dicegah. Difusi antifungi ke dalam biofilm juga dihambat oleh kerapatan sel-sel *Candida* atau *Candida* dalam bentuk hifa yang ada pada bagian luar biofilm, yang berperan sebagai lapisan pelindung (Demin *et al.*, 2021). Oleh karena itu, pemberian dosis antifungi yang lebih tinggi sering dilakukan dalam penanganan biofilm *Candida*. Namun, pemberian dosis antifungi yang tinggi juga tidak begitu efektif dalam penanganan biofilm *Candida*, karena adanya sel-sel persisten (Demin *et al.*, 2021; Finkel dan Mitchell, 2012).

Sel persisten *Candida* di dalam biofilm merupakan sel-sel yang bertahan (tidak tumbuh atau mati) setelah terpapar oleh antifungi dosis tinggi (Finkel dan Mitchell, 2012). Sel persisten dalam struktur biofilm terdapat pada lapisan terdalam. Hal tersebut menyebabkan nutrisi yang diperoleh sel jenis ini relatif lebih sedikit. Kondisi seperti ini, menyebabkan metabolisme sel *Candida* yang persisten tersebut lebih lambat tetapi kurang sensitif terhadap senyawa-senyawa antifungi (Demin *et al.*, 2021). Kurangnya sensitivitas terhadap antifungi tersebut menyebabkan sel persisten *Candida* tetap bertahan, walaupun telah terpapar antifungi pada konsentrasi/dosis tinggi. Dalam keadaan normal, sel-sel *Candida* dapat mengalami kematian setelah terpapar antifungi pada dosis tersebut (Finkel dan Mitchell, 2012; Demin *et al.*, 2021).

Isolat-isolat *Candida* yang resistan dapat mengembangkan lebih dari satu mekanisme resistansinya, sehingga muncul strain-strain *Candida* yang resistan terhadap beberapa antifungi (multidrug resistance) (Demin *et al.*, 2021). Oleh karena itu, terapi alternatif kandidiasis yang lebih efektif, yang dapat

mengurangi potensi terjadinya resistansi, serta dengan efek samping yang seminimal mungkin bagi pasien, saat ini sangat diperlukan (Matsubara *et al.*, 2016).

Probiotik Sebagai Solusi Alternatif Pengobatan Kandidiasis

Probiotik merupakan mikroba hidup yang jika dikonsumsi dalam jumlah cukup dapat memberikan manfaat bagi kesehatan, seperti mengendalikan intoleransi laktosa, aktivitas antidiare, menjaga kadar insulin normal dalam darah, aktivitas antiinflamasi, dan lain-lain (Masood *et al.*, 2011). Strain mikroorganisme yang dapat digunakan sebagai probiotik harus memiliki beberapa karakteristik, seperti memiliki toleransi terhadap kondisi gastrointestinal, toleransi terhadap aktivitas antimikrob dan/atau kapasitas adhesi, tidak menjadi reservoir gen resistansi antibiotik yang dapat ditransfer pada patogen, didukung oleh setidaknya satu uji klinis manusia yang positif, dan hidup dalam dosis tertentu sebagai produk probiotik dan turunannya (Parlindungan *et al.*, 2021). Kelompok bakteri yang sering digunakan sebagai probiotik adalah bakteri asam laktat, seperti *Lactobacillus* dan *Bifidobacterium*. Bakteri asam laktat lainnya, seperti *Enterococcus* dan *Streptococcus* masih sangat jarang digunakan. Dalam dekade terakhir, kamir yang berasal dari kelompok *Saccharomyces* juga umum digunakan sebagai probiotik (Matsubara *et al.*, 2016).

Kamir Probiotik

Jenis *khamir* yang umum dimanfaatkan sebagai probiotik adalah *Saccharomyces cerevisiae* var. *bouardii*. *Khamir* ini menunjukkan kemampuannya dalam mengontrol pertumbuhan dan mencegah kolonisasi *Candida* spp. dengan cara menekan faktor virulensinya (Kunyeit *et al.*, 2020).

Dalam suatu penelitian yang menggunakan mencit sebagai model, *S. cerevisiae* (dalam keadaan hidup atau dalam keadaan inaktif), dapat menghambat adhesi *C. albicans* pada permukaan epitel vagina. Hal tersebut disebabkan oleh adanya kompetisi fisik dan agregasi antara *S. cerevisiae* dengan *C. albicans* (Wilson, 2017). Selain itu, sel-sel *S. cerevisiae* hidup atau dalam bentuk supernatan tanpa sel kamir dapat menghambat pembentukan hifa oleh *C. albicans* (Wilson, 2017; Kunyeit *et al.*, 2020). Selain itu (pada percobaan *in vitro* dan *in vivo*), sel-sel *S. cerevisiae* dalam keadaan

hidup dapat menghambat ekspresi gen *SAP2* dan *SAP6* (gen-gen pengkode protease aspartat) yang berperan dalam virulensi *C. albicans* (Wilson, 2017).

Selain dapat menghambat infeksi *Candida*, *S. cerevisiae* juga dapat membantu mengurangi inflamasi dengan cara mereduksi sitokin inflamasi TNF- α dan INF- γ di dalam jaringan epitel (Wilson, 2017; Kunyeit *et al.*, 2020). Translokasi sel *Candida* ke dalam organ lain juga dapat dicegah oleh *S. cerevisiae*, sehingga dapat mencegah infeksi *Candida* menjadi lebih parah. Informasi karakteristik kamir probiotik yang dapat menghambat *Candida* masih sangat terbatas. Selain itu, *strain* kamir probiotik yang sudah dipelajari juga sangat terbatas. Oleh karena itu, eksplorasi *strain* kamir probiotik, khususnya *strain* dengan sifat antagonis terhadap *Candida* sangat diperlukan (Kunyeit *et al.*, 2020). Sebelum dikembangkan untuk agen antifungi (anti *Candida* spp.), karakterisasi menyeluruh kandidat kamir sangat diperlukan supaya dampak negatif yang mungkin timbul dapat diantisipasi (Wright dan Axelsson, 2019).

Bakteri Probiotik

Bakteri probiotik umumnya berasal dari kelompok bakteri asam laktat (BAL) yang merupakan kelompok bakteri berbentuk coccus atau bacillus, tidak menghasilkan endospora, umumnya non-motil. Bakteri yang tergolong Gram positif tersebut menghasilkan asam laktat sebagai hasil fermentasinya (Khalid, 2011; Surbakti dan Hasanah, 2019).

Bakteri Asam Laktat (BAL) dengan Sifat Anti-Candida

Berbagai penelitian menunjukkan beberapa strain BAL dapat menghambat *Candida* spp., secara *in vitro*. Penelitian Coman *et al.* (2014) dan Verdenelli *et al.* (2014) menunjukkan bahwa *L. rhamnosus* IMC 501 dan *L. paracasei* IMC 502 dapat menghambat pertumbuhan berbagai jenis *Candida* spp.. Strain BAL lain, seperti *L. paracasei* subsp. *paracasei*, *L. plantarum*, dan *L. fermentum*, juga dapat menghambat pertumbuhan *in vitro* *Candida* spp. (Verdenelli *et al.*, 2014). Berbagai strain dari kelompok BAL yang dapat menghambat pertumbuhan dan faktor virulensi *in vitro* *Candida* spp., ditampilkan pada Tabel 1.

Beberapa penelitian *in vivo* BAL juga menunjukkan aktivitas antagonistic terhadap *Candida* spp., dengan hasil yang bervariasi (Tabel 2). Intervensi dengan probiotik BAL *L.*

reuteri menunjukkan pengurangan sel *Candida* yang signifikan di dalam rongga mulut (Kraft-Bodi *et al.*, 2015). Penelitian Ishikawa *et al* (2015), juga membuktikan kolonisasi *Candida* spp., dalam rongga mulut dapat dikurangi setelah intervensi selama lima minggu dengan probiotik yang mengandung BAL (seperti *L. rhamnosus*, *L. acidophilus*, dan beberapa jenis BAL lainnya).

Hasil penelitian serupa yang juga melibatkan *L. acidophilus* dan beberapa jenis BAL lain, dilakukan Roy *et al.* (2014) selama lima minggu untuk mengurangi kolonisasi *Candida* spp., dalam saluran gastrointestinal. Namun, intervensi selama 10 hari dengan probiotik yang juga mengandung *L. acidophilus* dan beberapa BAL lain tidak menunjukkan efektivitas dalam menurunkan kemampuan kolonisasi *Candida* spp., di dalam vagina (Pirota *et al.*, 2004). Perbedaan hasil tersebut kemungkinan disebabkan oleh perbedaan dalam desain penelitian (perbedaan dalam waktu intervensi). Falagas *et al.* (2006) dalam telaahnya menyatakan bahwa berbagai variable dapat menyebabkan perbedaan efektivitas BAL dalam menghambat penyebab kandidiasis *vulvovaginalis* pada percobaan *in vivo*. Lebih jauh dinyatakan oleh peneliti ini bahwa variable-variable tersebut sangat sulit diprediksi pada responden atau pada hewan coba. Sebagian besar penelitian *in vivo* sering memiliki kekurangan dalam metodologis, seperti kecilnya ukuran

populasi sampel, riwayat medis subjek penelitian, dan lama intervensi.

Mekanisme BAL Menghambat *Candida* spp.

Berbagai metabolit primer dan sekunder yang dihasilkan oleh BAL berperan dalam menghambat pertumbuhan *Candida* spp., *in vitro* atau *in vivo*. Metabolit-metabolit tersebut sering mempunyai spektrum kontrol yang luas. Bakteriosin merupakan salah satu kontrol metabolit BAL yang dilaporkan sangat efektif dalam mengontrol pertumbuhan *Candida* spp. (Vazquez-Munoz dan Dongari-Bagtzoglou, 2021).

Bakteriosin merupakan peptida antimikrob tahan panas (produk BAL) yang spektrum antimikrobnya cukup luas dan mentarget berbagai spesies mikroorganisme. Dalam rentang spektrum sempit, bakteriosin yang dihasilkan kelompok BAL tertentu hanya menghambat spesies yang berkerabat dekat dengannya (Collins *et al.*, 2019). Beberapa jenis BAL yang dapat menghasilkan bakteriosin spesifik ditampilkan pada Tabel 3. *Plataricin* (sebagai contoh bakteriosin) yang dihasilkan oleh *L. pantarum* dapat mengganggu membrane plasma *Candida* spp., dengan cara membentuk pori pada membran sel patogen tersebut, sehingga mengganggu permeabilitasnya (Collins *et al.*, 2019; Vazquez-Munoz dan Dongari-Bagtzoglou, 2021).

Selain bakteriosin, BAL juga menghasilkan

Tabel 1. BAL yang dapat menghambat *Candida* spp

No	Referensi	Jenis BAL	Jenis <i>Candida</i>	Mekanisme penghambatan
1	Ishijima <i>et al.</i> , 2012	<i>Streptococcus salivarius</i> K12	<i>C. albicans</i> (isolat klinis)	Menghambat adhesi dan pembentukan hifa <i>Candida</i>
2	Chew <i>et al.</i> , 2015	<i>L. rhamnosus</i> GR-1	<i>C. glabrata</i> ATCC 2001	Menghambat pertumbuhan dan pembentukan agregat sel <i>Candida</i>
3	Ujaoney <i>et al.</i> , 2014	<i>L. reuteri</i> RC- 14 <i>L. acidophilus</i> <i>L. rhamnosus</i> <i>L. salivarius</i> <i>Bifidobacterium bifidum</i> <i>S. thermophiles</i> <i>B. infantis</i> <i>B. coagulans</i> BC30	<i>C. albicans</i> ATCC 10341	Menghambat pembentukan biofilm
4	Vilela <i>et al.</i> , 2015	<i>L. acidophilus</i> ATCC 4356	<i>C. albicans</i> ATCC 18804	Menghambat pertumbuhan dan pembentukan hifa sel <i>Candida</i>

Tabel 2. Beberapa penelitian *in vivo* bakteri asam laktat (BAL) terhadap *Candida* spp.

REF	BAKTERI ASAM LAKTAT	METODE	HASIL
Ishil <i>et al.</i> 21	<i>L. rhamnosus</i> HS111, <i>L. acidophilus</i> HS101 <i>B. Bifidum</i>	Uji coba terkontrol secara acak dengan menargetkan daerah rongga mulut 55 pasien pemakai gigi tiruan yang mengandung <i>Candida</i> spp tanpa gejala klinis kandidiasis oral. Pemberian terapi probiotik sebanyak sekali setiap hari selama 5 minggu. Kuantifikasi dan indentifikasi <i>Candida</i> kemudian dilakukan dengan kultur sampel swab palatal.	Terjadi penurunan infeksi <i>Candida</i> yang signifikan setelah pemberian probiotik. Selain itu, ditemukan bahwa <i>C. albicans</i> adalah jenis <i>Candida</i> yang paling umum ditemukan sebelum dan sesudah pemberian probiotik.
Kra -Bodi 2015	<i>L. reuteri</i> DSM 17938 <i>L. reuteri</i> ATCC PTA 5289	Uji coba terkontrol acak pada 215 orang berusia 60-102 tahun dan menargetkan daerah rongga mulut. Perlakuan yang diberikan adalah terapi dengan bakteri uji (probiotik) sebanyak dua kali sehari selama 12 minggu. Penilaian terhadap prevalensi dan jumlah pertumbuhan <i>Candida</i> (saliva dan sampel plak), kebersihan mulut, dan peradangan gingiva dilakukan dalam penelitian ini.	Terdapat pengurangan sel <i>Candida</i> yang signifikan dalam air liur dan plak setelah pemberian probiotik dan tidak terdapat perbedaan tingkat plak supragingiva atau perdarahan.
Roy <i>et al.</i> 21	<i>L. acidophilus</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. longum</i> , <i>B. bifidum</i>	Uji coba terkontrol acak dengan target pada saluran gastrointestinal dilakukan pada 112 neonatus premature. Terapi probiotik dilakukan dua kali sehari selama 6 minggu dengan penambahan probiotik ke dalam ASI. Evaluasi klinis untuk mendeteksi <i>Candida</i> dilakukan dengan mengambil sampel tinja dan spesimen aspirasi lambung. Selain itu, kultur darah dan uji Platelia <i>Candida</i> dilakukan untuk diagnosis kandidiasis invasif	Hasil deteksi <i>Candida</i> pada tinja menunjukkan terapi probiotik mengurangi kolonisasi <i>Candida</i> . Hasil pemeriksaan lain juga menunjukkan pemberian probiotik menunjukkan penurunan infeksi <i>Candida</i> .
Piro <i>et al.</i> 21	<i>L. rhamnosus</i> <i>B. longum</i> <i>L. delbrueckii</i> <i>L. acidophilus</i> , <i>S. Thermophilus</i>	Subyek penelitian merupakan 235 wanita yang sebelumnya mengkonsumsi antibiotik untuk infeksi selain organ reproduksi wanita. Subyek penelitian secara acak diberikan perlakuan dengan oral and vaginal probiotic, oral probiotic and vaginal placebo, oral placebo and vaginal probiotic, or oral dan vaginal placebo selama 10 hari	Pemberian Lactobacillus oral dan vagina kurang efektif dalam mencegah kandidiasis vulvovaginal pasca pengobatan dengan antibiotik.

asam-asam organik, seperti asam organik lemah (asetat, laktat, benzoat) dan asam lemak rantai panjang atau pendek (Collins *et al.*, 2019). Asam-asam tersebut dapat menurunkan pH lingkungan dan sering berperan sebagai penghambat pertumbuhan patogen. Dalam kondisi asam (yang disebabkan oleh konsentrasi ion H⁺), ion-ion H⁺ dapat berdifusi dari lingkungan secara pasif menuju sitoplasma sel,

dan menurunkan pH sitoplasma menjadi lebih rendah daripada pH lingkungan. Bila suatu mikroba (umumnya yang tidak memiliki pompa proton) tidak dapat menaikkan pH sitoplasmanya menjadi lebih tinggi daripada pH lingkungan, maka sel tersebut dapat mengalami kematian pada kondisi ini (Lourenço *et al.*, 2019).

Berbeda halnya dengan mekanisme asam laktat dan asam asetat (terdisosiasi membentuk

ion H⁺), mekanisme kerja asam benzoat dalam menghambat pertumbuhan mikroba patogen adalah melalui penghambatan aktivitas enzim yang terlibat dalam proses glikolisis, sehingga sel mengalami kekurangan energi seluler (ATP) (Vazquez-Munoz dan Dongari-Bagtzoglou, 2021). Asam organik juga dapat menyebabkan berbagai efek pada sel yang terpapar, seperti meningkatkan tekanan turgor sel dan stres oksidatif, deplesi rRNA, dan deplesi ko-faktor penting lainnya (Lourenço *et al.*, 2019). Sementara itu, kehadiran asam lemak (baik asam lemak rantai pendek atau rantai panjang) dapat menghambat sintesis *ergosterol*, menjadi penyebab kerusakan membran sel, menyebabkan perubahan struktur internal sel *Candida*, atau memisahkan lapisan *bilayer* lipid membran sel (terdisintegrasinya lipid *bilayer* membran plasma). Kondisi-kondisi tersebut dapat memicu kematian sel *Candida*. Senyawa

lain yang berperan dalam proses penghambatan patogen oleh beberapa kelompok BAL (seperti *L. reuteri*) adalah *reuterin* (Collins *et al.*, 2019). Gugus aldehid dari *reuterin* dapat berinteraksi dengan gugus *thiol* dari berbagai molekul dan menyebabkan stres oksidatif pada sel *Candida*. Bakteri asam laktat jenis *Lactobacillus* juga menghasilkan senyawa anorganik inhibitor bagi pertumbuhan patogen, seperti *hidrogen peroksida* dan *biosurfaktan*. Senyawa *peroksida* dapat menyebabkan stres oksidatif dan *genotoksitas* pada patogen. *Biosurfaktan* yang dihasilkan BAL dapat mencegah adhesi *Candida* spp., pada permukaan mukosa (Vazquez-Munoz dan Dongari-Bagtzoglou, 2021).

Potensi Aplikasi Sinergis Probiotik dan Antifungi dalam Terapi Kandidiasis

Penelitian-penelitian yang mensinergiskan potensi BAL dengan antifungi konvensional

Tabel 3. Beberapa jenis bakteriosin yang dihasilkan bakteri asam laktat (BAL)

No	BAL	Jenis Bakteriosin	Referensi
1	<i>Enterococcus faecalis</i>	Enterocin	(Collins <i>et al.</i> , 2019)
2	<i>L. acidophilus</i>	Acidocin	
3	<i>L. brevis</i>	Brevicin	
4	<i>L. casei</i>	Lactocin	
5	<i>L. fermentum</i>	Fermencin	Wannun, et al., 2016
6	<i>L. gasseri</i>	Acidocin Gassericin Lactocillin	(Collins <i>et al.</i> , 2019)
7	<i>L. johnsonii</i>	Lactacin	
8	<i>L. murinus</i>	Muricin	
9	<i>L. johnsonii</i>	Lactacin	
10	<i>L. paracasei</i> subsp. <i>paracasei</i>	Paracyclicin	
11	<i>L. plantarum</i>	Plantaricin Plantaricyclin Glycocin F	
13	<i>L. reuteri</i>	Reutericyclin Reutericin	
14	<i>L. sakei</i>	Sakacin	
15	<i>L. salivarius</i>	Salivaricin Bactofencin	
16	<i>Lactococcus lactis</i>	Garvicin	
17	<i>L. garvieae</i>	Lactococcin Nisin	
18	<i>Leuconostoc mesenteroides</i>	Leucocyclicin	
19	<i>Streptococcus mutans</i>	Mutacin	
20	<i>S. pyogenes</i>	Spbmn	
21	<i>S. thermophilus</i>	Thermophilin	
22	<i>S. uberis</i>	Uberolysin	

untuk mengontrol pertumbuhan patogen telah banyak dilaporkan (Shenoy dan Gottlieb, 2019). Implementasi BAL diharapkan dapat meningkatkan efektivitas antifungi konvensional, sehingga aplikasi dosis antifungi tersebut dapat diturunkan. Pemanfaatan BAL sebagai terapi suplemen ini diharapkan dapat mengurangi risiko toksisitas antifungi konvensional (Martins *et al.*, 2014; Bhattacharya *et al.*, 2020).

Carriero *et al.* (2007) memberikan perlakuan kombinasi *L. plantarum* dengan *flukonazole* pada 476 pasien yang terinfeksi kandidiasis *vulvovaginalis* akut selama tiga bulan. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa proporsi pasien tanpa gejala setelah empat minggu dan empat bulan perlakuan, secara nyata lebih tinggi pada kelompok pasien dengan perlakuan probiotik jika dibandingkan dengan kontrol. Selain itu, kemungkinan kandidiasis *vulvovaginal* kambuh pada kelompok probiotik secara nyata lebih rendah daripada kelompok kontrol setelah empat bulan pengamatan. Hasil ini menunjukkan bahwa terapi probiotik dengan *flukonazole* dapat membantu pengobatan dan pencegahan kekambuhan jangka pendek kandidiasis *vulvovaginal*.

Hasil serupa juga dilaporkan oleh Kovachev dan Vatcheva-Dobrevska (2015) yang menggunakan BAL dari *L. acidophilus*, *L. rhamnosus*, *S. thermophilus*, dan *L. delbrueckii* subsp. *Bulgaricus* yang dikombinasikan dengan *flukonazole* dan *fentikonazole*, pada 416 pasien dengan *vulvovaginal candidiasis* (VVC) akut. Pada penelitian tersebut ditunjukkan bahwa keluhan klinis dan bukti mikrobiologi *C. albicans* membaik pada pasien yang diterapi dengan probiotik yang dikombinasikan dengan kedua antifungi tersebut.

Penelitian serupa yang dilakukan oleh Pendharkar *et al.* (2015) juga melaporkan efikasi *L. rhamnosus* dan *L. gasseri* yang dikombinasikan dengan campuran antifungi *flukonazole* (dengan gugus fungsi aktif *azole*) dan probiotik, yang dijual berupa kapsul vagina (EcoVag Balance[®], Hälsa Pharma GmbH, Lübeck, Germany). Peneliti ini berkesimpulan bahwa probiotik yang digunakan dapat meningkatkan efektivitas *flukonazole* untuk mencegah kandidiasis *vulvovaginal* berulang.

Pada penelitian yang lebih baru, Davar *et al.* (2016) juga melaporkan efektivitas BAL probiotik jenis *L. acidophilus*, *B. bifidum*, dan *B. longum* yang dikombinasikan dengan *flukonazole*. Pada penelitian ini juga

disimpulkan bahwa probiotik menunjukkan efek sinergis dengan antifungi *flukonazole* dalam menurunkan insiden infeksi dan pencegahan terhadap kekambuhan kandidiasis *vulvovaginal* yang disebabkan oleh *C. albicans*.

Terapi kombinasi yang dilakukan peneliti tersebut tidak selalu memberikan efek sinergis dalam penanggulangan infeksi oleh *Candida* spp. Witt *et al.* (2009) misalnya, melaporkan bahwa *L. gasseri* yang dikombinasikan dengan *itrakonazole* dalam pengobatan kandidiasis *vulvovaginal* berulang tidak menunjukkan efek sinergis dalam terapi ini. Hasil serupa juga dilaporkan oleh Li *et al.* (2014) yang menunjukkan bahwa probiotik tidak dapat mengatasi gejala kandidiasis secara signifikan meskipun dapat mengurangi kepadatan sel *Candida* pada pasien stomatitis yang diobati dengan *nistatin*.

Perbedaan-perbedaan yang dilaporkan oleh peneliti tersebut tentang dampak probiotik yang dikombinasikan dengan antifungi, mungkin disebabkan oleh beberapa hal, seperti ukuran sampel yang kecil, durasi konsumsi probiotik yang berbeda, dan kemampuan probiotik yang bervariasi dalam mencapai lokasi infeksi. Perbedaan-perbedaan dalam manfaat jenis mikroorganisme probiotik yang dikombinasikan dengan antifungi dalam terapi kandidiasis perlu diperjelas melalui penelitian-penelitian lanjutan, sehingga peran sinergis probiotik dalam terapi ini dapat dielusidasi secara komprehensif.

SIMPULAN

Prevalensi infeksi oleh *Candida* spp., (kandidiasis) terus mengalami peningkatan sejalan dengan waktu. Salah satu faktor pemicunya adalah munculnya resistansi *Candida* spp., terhadap antifungi yang umumnya digunakan dalam pengobatan kandidiasis. Hal ini menjadi permasalahan serius yang dihadapi dalam bidang kesehatan. Pada telaah pustaka ini dielaborasi permasalahan-permasalahan terkait kandidiasis, yang diikuti oleh usulan-usulan solusi alternatif penanganannya. Salah satu alternatif penanganan kandidiasis yang potensial dan dapat direkomendasikan adalah melalui pendekatan biokontrol dengan memanfaatkan probiotik potensial (yang diaplikasikan secara terpisah atau dikombinasikan dengan antifungi), sehingga penggunaan antifungi dalam terapi kandidiasis dapat dikurangi atau bahkan dieliminasi.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua peneliti yang bekerja di Laboratorium Terpadu Biosain dan Bioteknologi, Universitas Udayana, atas semua kritik dan masukannya pada artikel ini, sebelum dipublikasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Anh DN, Hung DN, Tien TV, Dinh VN, Son VT, Luong NV, Van NT, Quynh NTN, Tuan NV, Tuan LQ, Bac ND, Luc NK, Anh LT, Trung DM. 2021. Prevalence, Species Distribution and Antifungal Susceptibility of *Candida albicans* Causing Vaginal Discharge among Symptomatic Non-Pregnant Women of Reproductive Age at a Tertiary Care Hospital, Vietnam. *BMC Infectious Diseases* 21(523): 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06192-7>
- Alves R, Barata-Antunes C, Casal M, Brown AJP, Dijck P, Paiva S. 2020. Adapting to Survive: How *Candida* Overcomes Host-imposed Constraints during Human Colonization. *PLoS Pathogens* 16(5): e1008478. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008478>
- Bassetti M, Peghin M, Timsit JF. 2016. The Current Treatment Landscape: Candidiasis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 71(suppl_2): ii13-ii22. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw392>
- Berman J. 2012. *Candida albicans*. *Journal of Nihon University Medical Association* 22(16): 620-622.
- Bhattacharya S, Sae-Tia S, Fries BC. 2020. Candidiasis and Mechanisms of Antifungal Resistance. *Antibiotics* 9(6): 1-19. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9060312>
- Carriero C, Lezzi V, Mancini T, Selvaggi L. 2007. Vaginal Capsules of *Lactobacillus plantarum* P17630 for Prevention of Relapse of *Candida* Vulvovaginitis: An Italian Multicentre Observational Study. *International Journal of Probiotics and Prebiotics* 2(1): 155–162.
- Chew SY, Cheah YK, Seow HF, Sandai D, Than LT. 2015. Probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14 Exhibit Strong Antifungal Effects Against Vulvovaginal Candidiasis-causing *Candida glabrata* Isolates. *Journal Appl. Microbiol* 118: 1180–1190. <https://doi.org/10.1111/jam.12772>
- Coman MM, Verdenelli MC, Cecchini C, Silvi S, Orpianesi C, Boyko N, Cresci A. 2014. In Vitro Evaluation of Antimicrobial Activity of *Lactobacillus rhamnosus* IMC 501®, *Lactobacillus paracasei* IMC 502® and SYN BIO® Against Pathogens. *Journal of Applied Microbiology* 117: 518-527. <https://doi.org/10.1111/jam.12544>
- Collins FWJ, Rea MC, Hill C, Ross RP. 2019. Antimicrobials from Lactic Acid Bacteria and Their Potential Applications. In: *Lactic Acid Bacteria: Microbial and Functional Aspects*, 5th Edition. Boca Raton. CRC Press. Hllm. 151-174
- Davar R, Nokhostin F, Eftekhari M, Sekhavat L, Bashiri-Zadeh M, Shamsi F. 2016. Comparing the Recurrence of Vulvovaginal Candidiasis in Patients Undergoing Prophylactic Treatment with Probiotic and Placebo during the 6 Months. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 8(3): 130–133. <https://doi.org/10.1007/s12602-016-9218-x>
- Demin KA, Refeld AG, Bogdanova AA, Prazdnova EV, Popov IV, Kutsevalova OY, Ermakov AM, Bren AB, Rudoy DV, Chistyakov VA, Weeks R, Chikindas ML. 2021. Mechanisms of *Candida* Resistance to Antimycotics and Promising Ways to Overcome It: The Role of Probiotics. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 13(4): 926–948. <https://doi.org/10.1007/s12602-021-09776-6>
- Dovnik A, Golle A, Novak D, Arko D, Takaè I. 2015. Treatment of Vulvovaginal Candidiasis: A Review of the Literature. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica* 24(1): 5–7. <https://doi.org/10.15570/actaapa.2015.2>
- Falagas ME, Betsi GI, Athanasiou S. 2006. Probiotics for Prevention of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: A Review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 58(2): 266–272. <https://doi.org/10.1093/jac/dkl246>
- Felix TC, de Brito-Röder DVD, dos Santos-Pedroso R. 2019. Alternative and Complementary Therapies for Vulvovaginal Candidiasis. *Folia Microbiologica* 64(2): 133–141. <https://doi.org/10.1007/s12223-018-0652-x>

- Finkel JS and Mitchell AP. 2012. Biofilm Formation in *Candida albicans*. In: *Candida and Candidiasis*, 2nd Edition. Washington DC. ASM Press. Hlm. 299-315
- Flevari A, Theodorakopoulou M, Velegraki A, Armaganidis A, Dimopoulos G. 2013. Treatment of Invasive Candidiasis in the Elderly: A Review. *Clinical Interventions in Aging* 8: 1199–1208. <https://doi.org/10.2147/CIA.S39120>
- Hani U, Shivakumar H, Vaghela R, Osmani R, Shrivastava A. 2015. Candidiasis: A Fungal Infection-Current Challenges and Progress in Prevention and Treatment. *Infectious Disorders - Drug Targets* 15(1): 42–52. <https://doi.org/10.2174/1871526515666150320162036>
- Irish J, Carter DA, Shokohi T, Blair SE. 2006. Honey has an Antifungal Effect Against *Candida* Species. *Medical Mycology* 44(3): 289–291. <https://doi.org/10.1080/13693780500417037>
- Ishijima SA, Hayama K, Burton JP, Reid G, Okada M, Matsushita Y, Abe S. 2012. Effect of *Streptococcus salivarius* K12 on the In Vitro Growth of *Candida albicans* and Its Protective Effect in an Oral Candidiasis Model. *Applied And Environmental Microbiology*, 78(7): 2190-2199. <https://doi.org/10.1128/AEM.07055-11>
- Ishikawa KH, Mayer MPA, Miyazima TY, Matsubara VH, Silva EG, Paula CR, Campos TT, Nakamae AEM. 2014. A Multispecies Probiotic Reduces Oral *Candida* Colonization in Denture Wearers. *Journal of Prosthodontics* 24(3): 194-199. <https://doi.org/10.1111/jopr.12198>
- Jacob L, John M, Kalder M, Kostev K. 2018. Prevalence of Vulvovaginal Candidiasis in Gynecological Practices in Germany: A Retrospective Study of 954,186 Patients. *Current Medical Mycology* 4(1): 6-11. <https://doi.org/10.18502/cmm.4.1.27>
- Kývanç M, Er S. 2020. Biofilm formation of *Candida* spp. Isolated from the Vagina and Antibiofilm Activities of Lactic Acid Bacteria on the These *Candida* Isolates. *African Health Sciences* 20(2): 641–648. <https://doi.org/10.4314/ahs.v20i2.12>
- Kovachev SM, Vatcheva-Dobrevska RS. 2015. Local Probiotic Therapy for Vaginal *Candida albicans* Infections. *Probiotics and Antimicrobial Proteins* 7(1): 38–44. <https://doi.org/10.1007/s12602-014-9176-0>
- Kraft-Bodi E, Jorgensen MR, Keller MK, Kragelund C, Twetman S. 2015. Effect of Probiotic Bacteria on Oral *Candida* in Frail Elderly. *Journal of Dental Research* 94(9_suppl): 181S-186S. <https://doi.org/10.1177/0022034515595950>
- Kullberg BJ, Arendrup MC. 2015. Invasive Candidiasis. *The New England Journal of Medicine* 373(15): 1445–1456. <https://doi.org/10.1056/nejmra1315399>
- Kunyeit L, Anu-Appaiah KA, Rao RP. 2020. Application of Probiotic Yeasts on *Candida* Species Associated Infection. *Journal of Fungi* 6(4): 189-201. <https://doi.org/10.3390/jof6040189>
- Khalid K. 2011. An Overview of Lactic Acid Bacteria. *International Journal of Biosciences* 1(3): 1–13.
- Lauw E, Ilham KH, Palinggi FT, Setiady D, Sartini. 2017. Study of Lactic Acid Bacteria Activities from Human Oral Mucosa for *Candida albicans* Inhibition. *International Journal of Applied Biology* 1(2): 58–66. <https://journal.unhas.ac.id/index.php/ijoab/article/view/2261/1695>. [1 Juni 2022]
- Li D, Li Q, Liu C, Lin M, Li X, Xiao X, Zhu Z, Gong Q, Zhou H. 2014. Efficacy and Safety of Probiotics in the Treatment of *Candida* associated Stomatitis. *Mycoses* 57(3): 141-146. <https://doi.org/10.1111/myc.12116>
- Lourenço A, Pedro NA, Salazar SB, Mira NP. 2019. Effect of Acetic Acid and Lactic Acid at Low pH in Growth and Azole Resistance of *Candida albicans* and *Candida glabrata*. *Frontiers in Microbiology* 9: 3265. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.03265>
- Martins N, Ferreira ICFR, Barros L, Silva S, Henriques M. 2014. Candidiasis: Predisposing Factors, Prevention, Diagnosis and Alternative Treatment. *Mycopathologia* 177(5–6): 223–240. <https://doi.org/10.1007/s11046-014-9749-1>
- Masood MI, Qadir MI, Shirazi JH, Khan IU. 2011. Beneficial Effects of Lactic Acid Bacteria on Human Beings. *Critical Reviews in Microbiology* 37(1): 91–98. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2010.536522>

- Matsubara VH, Bandara HMHN, Mayer MPA, Samaranyake LP. 2016. Probiotics as Antifungals in Mucosal Candidiasis. *Clinical Infectious Diseases* 62(9): 1143–1153. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw038>
- Mayer FL, Wilson D, Hube B. 2013. *Candida albicans* Pathogenicity Mechanisms. *Virulence* 4(2): 37–41. <https://doi.org/10.4161/viru.22913>
- Moyes DL, Richardson JP, Naglik JR. 2015. *Candida albicans*-epithelial Interactions and Pathogenicity Mechanisms: Scratching the Surface. *Virulence* 6(4): 338–346. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1012981>
- Pham CD, Iqbal N, Bolden CB, Kuykendall RJ, Harrison LH, Farley MM, Schaffner W, Beldavs ZG, Chiller TM, Park BJ, Cleveland AA, Lockhart SR. 2014. Role of FKS Mutations in *Candida glabrata*: MIC values, echinocandin resistance, and multidrug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 58(8):4690-6. doi: 10.1128/AAC.03255-14
- Parlindungan E, Lugli GA, Ventura M, Sinderen D, Mahony J. 2021. Lactic Acid Bacteria Diversity and Characterization of Probiotic Candidates in Fermented Meats. *Foods* 10(7). 1519-1542. <https://doi.org/10.3390/foods10071519>
- Pertami SD, Pancasiyanuar M, Irasari SA, Rahardjo MB, Wasilah W. 2013. *Lactobacillus acidophilus* Probiotic Inhibits the Growth of *Candida albicans*. *Journal of Dentistry Indonesia* 20(3): 64–67. <https://doi.org/10.14693/jdi.v20i3.196>
- Pendharkar S, Brandsborg E, Hammarstrom L, Marcotte H, Larsson PG. 2015. Vaginal Colonisation by Probiotic Lactobacilli and Clinical Outcome in Women Conventionally Treated for Bacterial Vaginosis and Yeast Infection. *BMC Infectious Diseases* 15(1): 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0971-3>
- Pirotta M, Gunn J, Chondros P, Grover S, O'Malley P, Hurley S, Garland S. 2004. Effect of *Lactobacillus* in Preventing Post-antibiotic Vulvovaginal Candidiasis: A Randomised Controlled Trial. *BMJ* 329(7465): 548-552. <https://doi.org/10.1136/bmj.38210.494977.DE>
- Puspitasari A, Kawilarang AP, Ervianti E, Rohiman A. 2019. Profil Pasien Baru Kandidiasis (Profile of New Patients of Candidiasis). *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin* 31(1): 24–34. <http://dx.doi.org/10.20473/bikk.V31.1.2019.24-34>
- Roy A, Chaudhuri J, Sarkar D, Ghosh P, Chakraborty S. 2014. Role of Enteric Supplementation of Probiotics on Late-Onset Sepsis by *Candida* Species in Preterm Low Birth Weight Neonates: A Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. *North American Journal of Medical Sciences* 6(1): 50–57. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.125870>
- Sarbu I, Vassu T, Stoica I, Dascalu L, Chifiriuc C, Pelinescu D. 2016. Phenotypic and Genotypic Assessment of *Lactobacillus plantarum* Influence on *Candida albicans* Fluconazole Resistance. *Annals of Microbiology* 66(2): 817–823. <https://doi.org/10.1007/s13213-015-1159-1>
- Shenoy A, Gottlieb A. 2019. Probiotics for Oral and Vulvovaginal Candidiasis: A Review. *Dermatologic Therapy* 32(4): 1–13. <https://doi.org/10.1111/dth.12970>
- Surbakti FH, Hasanah U. 2019. Identifikasi dan Karakterisasi Bakteri Asam Laktat Pada Acar Ketimun (*Cucumis Sativus* L.) sebagai Agensi Probiotik. *Jurnal Teknologi Pangan dan Kesehatan* 1(1): 31–37. <https://doi.org/10.36441/jtepakes.v1i1.182>
- Ujaoney S, Chandra J, Faddoul F, Chane M, Wang J, Taifour L, Mamtani MR, Thakre TP, Kulkarni H, Mukherjee P, Ghannoum MA. 2014. In Vitro Effect of Over-The-Counter Probiotics on the Ability of *Candida Albicans* to form Biofilm on Denture Strips. *American Dental Hygienists' Association* 88(3): 183-189. <https://jdh.adha.org/content/jdenthgy/88/3/183.full.pdf>
- Vazquez-Munoz R, Dongari-Bagtzoglou A. 2021. Anticandidal Activities by *Lactobacillus* Species: An Update on Mechanisms of Action. *Frontiers in Oral Health* 2(July): 1–16. <https://doi.org/10.3389/froh.2021.689382>
- Verdenelli MC, Coman MM, Cecchini C, Silvi S, Orpianesi C, Cresci A. 2014. Evaluation Of Antipathogenic Activity and Adherence Properties of Human *Lactobacillus* Strains for Vaginal Formulations. *Journal Appl Microbiol* 116(1): 1297–307. <https://doi.org/10.1111/jam.12459>

- Vilela SF, Barbosa JO, Rossoni RD, Santos JD, Prata MC, Anbinder AL, Jorge AO, Junqueira JC. *Lactobacillus acidophilus* ATCC 4356 Inhibits Biofilm Formation by *C. albicans* and Attenuates the Experimental Candidiasis in *Galleria mellonella*. *Virulence* 6(1): 29-39. DOI: 10.4161/21505594.2014.981486
- Wannun P, Piwat S, Teanpaisan R. 2016. Purification, Characterization, and Optimum Conditions of Fermencin SD11, a Bacteriocin Produced by Human Orally *Lactobacillus fermentum* SD11. *Applied Biochemistry and Biotechnology* 179(4): 572-582. <https://doi.org/10.1007/s12010-016-2014-y>
- Wilson D. 2017. A Tale of Two Yeasts: *Saccharomyces cerevisiae* as a Therapeutic Against Candidiasis. *Virulence* 8(1): 15-17. <https://doi.org/10.1080/21505594.2016.1230580>
- Witt A, Kaufmann U, Bitschnau M, Tempfer C, Özbal A, Haytouglu E, Gregor H, Kiss H. 2009. Monthly Itraconazole Versus Classic Homeopathy for the Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis: A Randomised Trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 116(11): 1499-1505. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2009.02262.x>
- Wright A, Axelsson L. 2019. Lactic Acid Bacteria: An Introduction. In: *Lactic Acid Bacteria: Microbial and Functional Aspects*, 5th Edition. Boca Raton. CRC Press. Hlm. 1-16.