

RESEARCH ARTICLE

Pengaruh Pemberian Terapi Oksigen Hiperbarik Terhadap Jumlah Limfosit Darah pada Kandidiasis Oral Imunosupresi Model

(The Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy to the Amount of Lymphocytes in Oral Candidiasis Immunosuppressed Model)

Agni Febrina Pargaputri*, Dwi Andriani*

*Departemen Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya

ABSTRACT

Background: Oral candidiasis generally caused by *Candida albicans* with prevalence of 30-50%. *C. Albicans* proliferation in the oral cavity was conducted by decreasing immune system of the host. Lymphocytes activation in immune system happened when there is a contact between host cell with cell wall of *C. albicans* as a result of *C. albicans* antigen. One of therapy to suppress the *Candida* infection sistemically is by giving hyperbaric oxygen therapy. **Purpose:** To determine the effects of giving hyperbaric oxygen therapy to the amount of lymphocytes in oral candidiasis immunosuppressed models. **Methods:** This research was post test only control group design. We used 12 wistar rats which were divided into 3 groups($n=4/3$): K-(normal/ healthy wistar rats), K+(oral candidiasis immunosuppressed wistar rats), P1(oral candidiasis immunosuppressed wistar rats which were given hyperbaric oxygen therapy 5 days). K+ and P1 groups were immunosuppressed by giving dexamethasone 0,5mg/day/rat orally for 14 days, added with tetrasiklin 1 mg/day/rat. On the 3rd day immunosuppression, the rats were induced with *C.albicans* smeared in the dorsum linguae once every two days for 12 days. **Results:** The data were analyzed with one way Anova test and showed significant difference among groups ($p<0,05$). To show the difference between each groups we used LSD test and showed significant difference ($p<0,05$) between K+ compared with P1, and K+ compared with K-. **Conclusion:** Hyperbaric oxygen therapy gives effect to the amount of lymphocytes in oral candidiasis immunosuppressed models.

Keywords: Oral candidiasis, immunosuppressed, hyperbaric oxygen therapy, lymphocytes

Correspondence: Agni Febrina Pargaputri, Department of Oral Biology Faculty of Dentistry, Jl. Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Indonesia. Phone: 031-5945864, fax: 031-5912191, Email: agni.febrina@hangtuah.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Kandidiasis oral sebagian besar disebabkan oleh jamur *Candida albicans* dengan prevalensi sebesar 30-50%. Proliferasi *Candida albicans* pada rongga mulut dapat terjadi jika pertahanan tubuh individu mengalami penurunan. Limfosit berperan pada sistem imun, aktivasinya terjadi ketika adanya kontak antara sel inang dengan dinding sel *Candida albicans* sebagai akibat adanya antigen *Candida albicans* pada dinding sel. Salah satu terapi yang dapat dilakukan dalam menekan infeksi jamur secara sistemik adalah dengan terapi oksigen hiperbarik. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh pemberian terapi oksigen hiperbarik terhadap jumlah limfosit darah pada kandidiasis oral imunosupresi model. **Metode:** Penelitian ini merupakan post test only control group design menggunakan tikus strain wistar sebanyak 12 ekor yang dibagi dalam 3 kelompok ($n=4/3$): K- (Tikus strain wistar normal/sehat), K+ (Tikus strain wistar yang kandidiasis oral terimunosupresi, dan P1 (Tikus strain wistar kandidiasis oral terimunosupresi yang diterapi dengan terapi oksigen hiperbarik selama 5 hari). Kelompok K+ dan P1 diimunosupresi dengan memberikan dexamethasone peroral dengan dosis 0,5mg/hari/tikus, ditambahkan dengan tetrasiklin 1mg/hari/tikus. Pada hari ke-3 pemberian imunosupresi, tikus diinduksi dengan *Candida albicans* 2 hari sekali selama 12 hari, dan selama induksi hingga perlakuan, tikus tetap diberi dexamethasone dan tetrasiklin peroral. **Hasil:** Data dianalisa menggunakan uji One-way Anova dan menunjukkan perbedaan signifikan jumlah limfosit darah antar grup ($p<0,05$). Untuk melihat perbedaan antar masing-masing kelompok penelitian digunakan uji LSD dan menunjukkan perbedaan signifikan ($p<0,05$) antara kelompok K+ dibandingkan dengan P1, dan K+ dibandingkan dengan K-. **Kesimpulan:** Terapi oksigen hiperbarik berpengaruh terhadap jumlah limfosit darah pada kandidiasis oral imunosupresi model.

Kata kunci: Terapi oksigen hiperbarik, limfosit, kandidiasis oral, imunosupresi,

Korespondensi: Agni Febrina Pargaputri, Departemen Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah, Jl. Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Indonesia. Telepon 031-5945864, fax: 031-5912191, Email: agni.febrina@hangtuah.ac.id

PENDAHULUAN

Kandidiasis oral adalah suatu infeksi jamur pada rongga mulut, merupakan gambaran terjadinya penurunan mekanisme pertahanan lokal dan sistemik, seperti penurunan imunitas seluler, penurunan sekresi saliva, yang dapat disebabkan oleh penggunaan antibiotik spektrum luas serta adanya agen imunosupresif.¹ Kandidiasis oral sebagian besar disebabkan oleh jamur *Candida albicans* (*C. albicans*) dengan prevalensi sebesar 30-50%.² *C. albicans* merupakan salah satu flora normal rongga mulut, yang dapat berubah menjadi mikroorganisme oportunistik patogen pada keadaan tertentu. Salah satu faktor predisposisi terjadinya

kandidiasis oral akibat *C. albicans* adalah penggunaan gigi palsu (*denture*), terjadi pada penderita dengan usia diatas 60 tahun dengan prevalensi sebesar 65%. Hal ini dapat disebabkan akibat penurunan oksigen, pH, kondisi lingkungan anaerobik dalam rongga mulut yang dapat meningkatkan pertumbuhan *C. albicans*.² Selain itu, pertahanan tubuh *host* yang mengalami penurunan juga menjadi penyebab proliferasi *C. albicans* pada rongga mulut.³

Limfosit merupakan bagian leukosit agranulosit yang memiliki fungsi sebagai sistem kekebalan tubuh dan memproduksi antibodi sebagai respon terhadap adanya antigen.⁴ Limfosit terdiri atas limfosit T yang

bertanggung jawab dalam pembentukan limfosit teraktivasi yang dapat membentuk imunitas, dan limfosit B yang bertanggung jawab dalam pembentukan antibodi.⁵ Penelitian oleh Mahmud menunjukkan bahwa evaluasi jumlah limfosit dapat memperlihatkan adanya kondisi immunosupresi pada kelompok yang diberi perlakuan dexametasone dengan dosis berbeda.⁶ Pemberian dexametasone sebagai kortikosteroid sintetik mampu menurunkan jumlah sel limfosit.⁷

Perlekatan *Candida* pada sel *host* merupakan salah satu faktor virulen yang penting.⁸ Perlekatan limfosit terhadap jamur merupakan langkah awal dalam pembentukan efek antijamur yang dimediasi oleh sel limfosit terhadap *C. albicans*. Limfosit berperan sebagai pertahanan utama *host* dalam melawan infeksi jamur pada permukaan mukosa dan epidermis. Selama terjadi respon imunitas yang dimediasi sel, limfosit akan mengeluarkan sitokin yang tidak hanya meningkatkan respon imunitas sel, tetapi juga memodulasi aktivitas antifungi oleh leukosit polimorfonuklear dan makrofag. Sel *natular killer* (NK) dan *interleukin-2 (IL-2) activated lymphocytes* (IAL) juga telah menunjukkan interaksi secara langsung dalam menghambat pertumbuhan jamur.⁹

Pengobatan kandidiasis oral pada dasarnya bertujuan untuk mengeliminasi pertumbuhan *C. albicans* dengan menggunakan obat anti jamur yang diberikan secara sistemik maupun topikal. Obat anti jamur yang sering digunakan dalam pengobatan kandidiasis oral antara lain amfoterisin B, mikonazol, nystatin, ketokonazol, itrakonazol, dan flukonazol. Obat-obatan tersebut diketahui mempunyai beberapa efek samping. Efek samping dari obat

anti jamur sistemik antara lain dapat menyebabkan toksisitas ginjal dan hepar, sedangkan efek samping dari obat anti jamur topikal antara lain adalah mual, muntah, dan diare.^{10,11}

Salah satu terapi yang dapat dilakukan dalam menekan infeksi jamur secara sistemik adalah dengan terapi oksigen hiperbarik.¹² Terapi oksigen hiperbarik dapat meningkatkan jumlah oksigen bentuk larut sehingga akan mudah diterima jaringan. Pemakaian terapi oksigen hiperbarik akan meningkatkan vaskularisasi serta perfusi jaringan, sehingga akan mampu mensuplai oksigen pada jaringan yang mengalami infeksi.¹³ Beberapa penelitian menunjukkan infeksi jamur *Candida* dan *Aspergillosis* pada penderita *immunocompromised* dapat menyebabkan kematian.¹² Penelitian oleh Eran *et al* mengenai terapi oksigen hiperbarik yang diberikan pada pasien dengan infeksi jamur menunjukkan pengaruh yang signifikan. Terapi oksigen hiperbarik dapat memberi efek anti jamur, dengan membunuh berbagai macam jamur dan *yeast*. Dengan meningkatkan tekanan parsial oksigen dari jaringan yang mengalami infeksi, metabolisme anaerobik dapat dikurangi, sehingga dapat meningkatkan kemampuan sel darah putih atau leukosit dalam mengeliminasi jamur.¹⁴

Penelitian oleh Mulawarmanti menyatakan kenaikan konsentrasi dan tekanan parsial oksigen selama terapi oksigen hiperbarik dapat meningkatkan oksigen yang terkandung dalam tubuh. Peningkatan oksigen dalam jaringan dapat meningkatkan pertumbuhan fibroblas, pembentukan kolagen, angiogenesis, dan kemampuan fagosit leukosit, sehingga memiliki efek dalam penyembuhan luka.¹⁵ Terapi oksigen hiperbarik dapat meningkatkan *vascular*

endothelial growth factor (VEGF) untuk merangsang angiogenesis, *platelet-derived growth factor* (PDGF), *fibroblast growth factor* (FGF), Interleukin-1 (IL-1), dan Interleukin-4 (IL-4) yang dihasilkan oleh leukosit dan limfosit ketika sintesis kolagen.^{16,17} Terapi oksigen hiperbarik yang diberikan selama 5 hari pada infeksi jamur *Mucormycosis* menunjukkan peningkatan ekspresi Hsp-72, SOD, katalase, VEGF-A dan menurunkan ekspresi MMP-8 pada luka soket pasca pencabutan.¹⁸ Terapi oksigen hiperbarik dapat menghambat pertumbuhan spora dan miselium dari jamur. Pada tekanan 2 ATA terapi oksigen hiperbarik dapat menurunkan pertumbuhan dari *pseudohyphae* dan *chlamydospora*.¹⁹ Penggunaan terapi oksigen hiperbarik sebagai terapi *adjuvant* pada infeksi jamur disebabkan oleh aktivitas antijamur yang dikaitkan dengan peningkatan produksi radikal bebas berbasis oksigen di bawah kondisi hiperoksik.²⁰

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian terapi oksigen hiperbarik terhadap jumlah limfosit darah tikus wistar pada kondisi kandidiasis oral terimunosupresi.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan jenis penelitian *true experimental* dengan rancangan *post test only control group design*. Alat yang digunakan dalam penelitian ini antara lain kotak kandang tikus (1 kandang berisi 1 ekor tikus wistar), timbangan analitik, *scalpel*, gunting bedah, tabung *sentrifuse*, pipet, pinset anatomi, pinset chirugis, spuit 5cc, *cotton bud* steril, kapas, tabung reaksi, *sentrifuse*, kotak kaca. Bahan penelitian ini terdiri dari antikoagulan EDTA 4%,

stok bakteri *C. albicans*, *Saburoud Agar*, PBS, dexametason, tetrasiklin, oksigen murni 100% dalam *hyperbaric chamber* 2,4 ATA, *betadine solution*, dan eter. Penelitian ini dilakukan di laboratorium Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya, Fakultas Kedokteran Universitas Hang Tuah Surabaya, dan Balai Besar Laboratorium Kesehatan Surabaya.

Sebanyak 12 ekor tikus wistar jantan berumur 6 bulan dengan berat badan 200-250 gram dikelompokkan secara random menjadi 3 kelompok yaitu K- (tikus strain wistar sehat), K+ (tikus strain wistar yang menderita kandidiasis oral terimunosupresi), dan P1 (tikus strain wistar yang menderita kandidiasis oral terimunosupresi yang diberi terapi oksigen hiperbarik). Kelompok K+ dan P1 diimunosupresi dengan memberikan dexamethasone peroral 0,5mg/hari/tikus, ditambahkan dengan tetrasiklin 1mg/hari/tikus selama 14 hari. Setelah 3 hari, dosis dexamethasone diturunkan menjadi 0,05mg/hari/tikus. Tikus diinduksi dengan *C. albicans* sebanyak 2 hari sekali selama 12 hari (6 kali induksi), dan selama induksi hingga perlakuan, tikus tetap diberi dexamethasone dan tetrasiklin peroral. Induksi kandidiasis dilakukan dengan memberikan *C. albicans* sebanyak 0,1 cc yang mengandung 1×10^8 *C. albicans* dalam PBS atau setara dengan 1 McFarland dengan cara diulaskan pada seluruh permukaan lidah dengan menggunakan *cotton bud* steril.^{21,22} Untuk mengkonfirmasi adanya infeksi jamur, dilakukan swab pada permukaan lidah tikus wistar dengan menggunakan *cotton bud* steril kemudian ditanam dalam media *chrom agar*.

Terapi oksigen hiperbarik diberikan pada kelompok P1 selama 5 hari berturut-turut.¹⁸ Selama terapi, tikus

tetap diberi tetrasiklin 1 mg/hari untuk mencegah terjadinya infeksi bakteri.²² Hewan coba diletakkan dalam *monoplace chamber*, kemudian dilakukan peningkatan tekanan hingga 2,4 ATA dan dialirkan oksigen murni (100%) selama 3x30 menit/hari dengan interval 5 menit bernafas dengan udara biasa, setelah itu dihentikan dan diturunkan sampai ke kondisi semula (1 ATA). Setelah dilakukan terapi, hewan coba dikeluarkan dari *chamber* dan dibawa kembali ke kandang semula.²³

Tikus wistar pada masing-masing kelompok penelitian diambil darahnya untuk diperiksa jumlah limfosit. Pengambilan darah dilakukan pada hari ke-23 pada jantung hewan coba dengan menggunakan spuit 5cc, diambil sebanyak ± 3 cc. Darah kemudian ditampung dalam tabung reaksi yang ditetesi dengan EDTA 4% 2 tetes. Sampel darah yang telah dicampur antikoagulan EDTA kemudian dilakukan penghitungan jumlah sel limfosit menggunakan alat Sysmex.

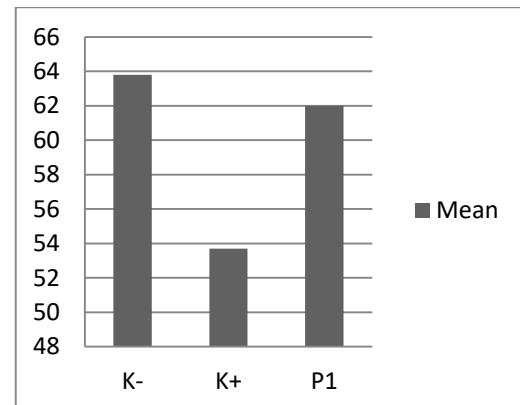
Analisis data dilakukan dengan uji *Lavene Statistik* untuk mengetahui homogenitas data. Setelah data yang didapat terdistribusi normal maka dilanjutkan dengan analisa uji ANOVA untuk mengetahui perbedaan jumlah limfosit dari kelompok penelitian, dilanjutkan dengan uji *Post Hoc LSD* untuk mengetahui perbedaan yang bermakna pada masing-masing kelompok penelitian.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Nilai rerata dan Standard Deviasi (SD) jumlah limfosit darah tikus wistar pada kelompok penelitian.

Kelompok	Diff count (%) Mean $\pm$ SD
----------	---------------------------------

K- (Kontrol sehat)	63,76 $\pm$ 5,68
K+ (Kandidiasis oral terimunosupresi)	53,77 $\pm$ 3,21
P1 (Kandidiasis oral terimunosupresi dengan terapi HBOT)	62 $\pm$ 4,24



Grafik 1. Nilai rata-rata (mean) jumlah limfosit darah tikus wistar pada masing-masing kelompok penelitian. Kelompok tikus wistar sehat (K-), kelompok tikus wistar kandidiasis oral terimunosupresi (K+), dan kelompok tikus wistar kandidiasis oral terimunosupresi yang diberi terapi oksigen hiperbarik selama 5 hari (P1).

Tabel 2. Uji beda *LSD* nilai rata-rata jumlah limfosit darah antara masing-masing kelompok penelitian.

	K-	K+	P1
K-		0.021*	0.607
K+	0.021*		0.046*
P1	0.607	0.046*	

*p<0,05

Pada grafik 1 menunjukkan jumlah limfosit darah mengalami penurunan pada kelompok tikus wistar oral kandidiasis terimunosupresi (K+) sebesar 53,77 (*differential counting* %) dibandingkan dengan kelompok tikus wistar sehat (K-). Pada kelompok tikus wistar kandidiasis oral terimunosupresi

yang diberi terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA dengan interval 3x30 menit per hari selama 5 hari (P1) menunjukkan peningkatan jumlah limfosit darah sebesar 62 (*differential counting* %) dibandingkan dengan kelompok K+. Hasil uji *one way Anova* menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kelompok penelitian ($p < 0,05$). Berdasarkan hasil uji *Least Significant Difference* (LSD) menunjukkan nilai signifikansi ($p < 0,05$) antara jumlah limfosit darah tikus wistar kelompok K- apabila dibandingkan dengan kelompok K+, dan antara kelompok K+ apabila dibandingkan dengan kelompok P1. Hal ini berarti terdapat perbedaan bermakna antara kelompok penelitian K- dibandingkan dengan K+, dan antara kelompok K+ apabila dibandingkan dengan P1. Sedangkan antara kelompok K- dibandingkan dengan kelompok P1 menunjukkan nilai signifikansi ($p > 0,05$), yang berarti bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara jumlah limfosit darah kelompok tikus wistar sehat dan kelompok tikus wistar kandidiasis oral terimunopresi yang diberi terapi oksigen hiperbarik selama 5 hari.

PEMBAHASAN

Infeksi yang disebabkan oleh *C. albicans* pada rongga mulut dapat menyebabkan kerusakan jaringan epitel rongga mulut. Berdasarkan hasil penelitian pada kelompok K+ menunjukkan jumlah limfosit darah tikus wistar menurun apabila dibandingkan dengan kelompok K-. Hal ini menunjukkan kondisi imunopresi pada tikus wistar. Pada kondisi imunopresi terjadi penekanan sel imun, termasuk penekanan proliferasi limfosit T dan imunitas humoral yang mengakibatkan

penurunan limfosit B. Keadaan tersebut menyebabkan penekanan pada sintesis antibodi.²⁴ Penurunan jumlah limfosit ini melibatkan mekanisme dexametasone yang menyebabkan deplesi sel limfosit melalui mekanisme apoptosis, dengan berikatan pada reseptor yang terdapat pada sitoplasma sel limfosit yang kemudian mengaktifasi enzim caspase dan memicu apoptosis.²⁵ Selain itu dexametasone dapat menurunkan aktivitas CD4⁺ dan CD8⁺, yang berakibat pada penurunan sel limfosit B dan limfosit T, sel limfosit B dan T teraktivasi, dan peningkatan sel *natural killer* (NK).^{26,27}

Pemberian terapi oksigen hiperbarik dapat memicu peningkatan efek fagositik leukosit, meningkatnya fibroblas dan angiogenesis yang menyebabkan neovaskularisasi jaringan luka, sintesis kolagen, yang kemudian akan menyebabkan peningkatan dan perbaikan aliran darah mikrovaskular.¹⁵ Pada kelompok P1 menunjukkan jumlah limfosit darah tikus wistar mengalami peningkatan bermakna dibandingkan dengan kelompok K+. Hal ini menunjukkan bahwa dengan pemaparan oksigen bertekanan tinggi melalui terapi oksigen hiperbarik, dapat meningkatkan IFN- γ , i-NOS, dan VEGF. IFN- γ menyebabkan TH-1 meningkat yang berpengaruh pada peningkatan sel limfosit B. Dengan meningkatnya sel limfosit, maka antibodi sebagai pertahanan tubuh terhadap benda asing, bakteri, dan jamur juga akan meningkat.¹³ Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa paparan oksigen hiperbarik dapat meningkatkan limfosit pada limpa tikus yang diukur secara langsung dengan *electron spin resonance* dan secara tidak langsung melalui penentuan sekresi IL-2 setelah limfosit diinkubasi dengan antioksidan.²⁸ Terapi

oksigen hiperbarik diketahui dapat meningkatkan jumlah % limfosit pada penderita diabetes.²⁹ Efek terapi oksigen hiperbarik pada limfosit dapat disebabkan melalui mekanisme *Reactive Oxygen Species* (ROS). Peningkatan level oksigen akan diiringi dengan peningkatan produksi ROS.²⁸ Terapi oksigen hiperbarik dapat meningkatkan oksigen dalam sel yang memicu peningkatan produksi ROS sebagai molekul sinyaling, dalam kadar yang relevan untuk menginduksi antioksidan yang kemudian dapat mempercepat proses penyembuhan.²³ Sel-sel imun sangat sensitif terhadap stress oksidatif karena tingginya proporsi asam lemak *polyunsaturated* dalam membran plasma, dan tingginya produksi ROS yang dapat mempengaruhi beberapa proses dalam sel. ROS dalam level normal dapat mengaktivasi protein kinase sebagai *second messenger* untuk meningkatkan proliferasi dan aktivitas sel limfosit. Pemberian terapi oksigen hiperbarik dengan tekanan sedang dapat menghasilkan ROS yang dispekulasi untuk mengaktifkan cascade sinyal yang melibatkan proses imun untuk menginduksi efek menguntungkan pada limfosit.²⁸

Pada penelitian terdahulu menunjukkan interaksi antara limfosit dan hifa *C. albicans* melibatkan interaksi molekul-molekul secara kompleks. *IL-2 activated CD8+ lymphocytes* mampu berinteraksi secara langsung dalam menghambat pertumbuhan jamur. *IL-2-activated NK cells* juga berperan dalam interaksi langsung terhadap jamur, menghasilkan pelepasan gamma interferon. Penelitian menggunakan model hewan coba tikus dan manusia menunjukkan molekul SD11b/CD18 sebagai struktur utama dalam perlekatan limfosit pada hifa *C. albicans*.⁹ Telah

dijelaskan sebelumnya bahwa limfosit berperan sebagai pertahanan utama *host* dalam melawan infeksi jamur pada permukaan mukosa dan epidermis, dan merupakan langkah awal dalam pembentukan efek antijamur terhadap *C. albicans*.⁹ Terapi oksigen hiperbarik dapat meningkatkan jumlah limfosit darah tikus wistar sehingga dapat menekan infeksi kandidiasis oral oleh *C. albicans* dan menyebabkan tikus wistar mulai kembali ke keadaan sehat. Hal ini menjelaskan mengapa tidak terdapat perbedaan bermakna antara kelompok K-apabila dibandingkan dengan kelompok P1.

Berdasarkan penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian terapi oksigen hiperbarik 2,4 ATA 3x30 menit/hari dengan interval 5 menit menghirup udara biasa yang diberikan selama 5 hari berturut turut, dapat meningkatkan jumlah limfosit darah tikus wistar kandidiasis oral terimunosupresi, sehingga pemberian terapi oksigen hiperbarik dapat digunakan sebagai salah satu terapi *adjuvant* dalam mengeliminasi infeksi kandidiasis oral oleh *C. albicans*.

REFERENSI

1. Meurman J, Siikalal E, Richardson M, Rautemaa. Non-Candida albicans Candida Yeasts of The Oral Cavity; Communicating Current Research and Educational Topics and Trends. In: Mendez-Vilas A, editor. Applied Microbiology. 2007. P. 719-731.
2. Arun Singh, Renuka Verma, Aditi Murari, Ashutosh Agrawal. Oral Candidiasis: An Overview. Journal of Oral and Maxillofacial Pathology. 2014; 18: 81-85.
3. Cane Lukisari, Dwi Setyaningtyas, Mintarsih Djamhari. Penatalaksanaan

- Kandidiasis Oral Disebabkan *Candida tropicalis* pada Anak Dengan Gangguan Sistemik. *Dentofasial*. 2010; 9(2): 78-85.
4. Douglas JW, Wardrop KJ. 2010. Schalm's Veterinary Hematology. Philadelphia and Baltimore (US): Black Well.
 5. Guyton and Hall. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran*, edisi keduabelas. Singapore: Elsevier.Inc. 2014. P. 465-468
 6. Machmud, Muhammad Tasnim. Profil dan Diferensiasi Leukosit Burung Puyuh (*Coturnix japonica*) Terhadap Pemberian Dexamethasone [skripsi]. Bogor: Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor; 2016.
 7. Bauer ME, Papadopoulos A, Poon L., Perks P., Lightman SL., Chechley S., Shanks N. Dexamethasone Induced Effects on Lymphocyte Distribution and Expression of Adhesion Molecules in Treatment Resistant Depression. *Psychiatry Research*. 2002; 113: 1-5.
 8. Gunawan SG, Setiabudy R, Nafrialdi E. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 5. Jakarta: Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2005. P. 585.
 9. Christopher B. Forsyth and Herbert L. Mathews. Lymphocyte Adhesion to *Candida albicans*. *Infection and Immunity*. 2002; 70 (2): 517-527
 10. Masfufatun Putu, Oky A.T, Loo Hariyanto, Afaf B. 2018. Kadar IL-6 dan IL-10 Serum pada Tahapan Inflamasi di *Rattus norvegicus* yang Terinfeksi *Candida albicans*. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*, 30(1): 19–23.
 11. Yuliana, S. R. I., Leman, M. A., & Anindita, P. S. (2015). Uji Daya Hambat Senyawa Saponin Batang Pisang. *Jurnal E-GiGi*, 3.
 12. Anna Skiada, Fanny lanternier, Andreas H. Groll, Livio Pagano, Stephen Zimmerli, Raoul Herbrecht, Olivier Lortholary, and George L. Petrikos. Diagnosis and treatment of mucormycosis in patients with hematological malignancies: guidelines from the 3rd European conference on infections in leukimia (ECIL 3). *Haematologica*. 2013; 98(4): 492-501.
 13. Huda, N. Pengaruh hiperbarik oksigen (HBO) terhadap perfusi perifer luka gangren pada penderita DM di RSAL Dr. Ramelan Surabaya [thesis]. Jakarta: Fakultas Ilmu Keperawatan Universitas Indonesia; 2010. P. 8-105.
 14. Eran Segal, Monty J. Menhusen, and Shawn Simmons. Hyperbaric Oxygen therapy in the treatment of Invasive Fungal Infections: A single-center experience. *Isr Med Assoc J*. 2007;9(5): 355-7.
 15. Mulawarmanti, Dian & Widyastuti. Effect of Oxygen Hyperbaric Therapy on Malondialdehyde Levels in Saliva of Periodontitis Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Dental Journal*. 2008; 41(4):151-156.
 16. Bessereau, J., Aboab, J., Hullin, T., Huon-Bessereau, A., Bourgeois, J.-L., Brun, P. Safety of hyperbaric oxygen therapy in mechanically ventilated patients. *International Maritime Health*. 2017; 68(1):46–51.
 17. Arya Brahmanta, Soetjipto, IB Narmada. The expression of Collagen Type-I in the Tension Area of Orthodontic Tooth Movement with Adjuvant of Hyperbaric Oxygen Therapy. *International Journal of ChemTech Research*. 2016; 9(7): 200-204.
 18. Laihad, Fanny Margaretha. Mekanisme Perbaikan Jaringan Mukosa Maksila Yang Terinfeksi Mukormikosis Pada Pencabutan Gigi Setelah Pemberian Terapi Oksigen Hiperbarik [thesis]. Surabaya: Universitas Airlangga; 2006. P.83.
 19. Widiyanti, P. The Role of Hyperbaric Therapy in the Growth of *Candida*

- albicans*, Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease. 2013; 4(4), P:23–25.
20. Tragiannidis, A., & Groll, A. H. 2009. Hyperbaric oxygen therapy and other adjunctive treatments for zygomycosis. *Clinical Microbiology and Infection*, 15(SUPPL. 5), P:82–86.
 21. Subha T.S and A. Gnanamani. Candida biofilm perfusion using active fractions of Acorus calamus. *Journal of Animal & Plant Science*. 2009; 4(2): 363-371.
 22. Andriani Dwi, Dwi Setyaningtyas, Nafi'ah. Efek Ekstrak Acanthus ilicifolius Terhadap Ekspresi Antibodi Anticandida Albicans pada Tikus Wistar Terimunopresi dengan Oral Kandidiasis. *Denta Jurnal Kedokteran Gigi*. 2017; 11(1): 35-41.
 23. Safina Majdina, Dian Mulawarmanti, Yoifah Rizka. Efektivitas Kombinasi Terapi Oksigen Hiperbarik dan Gel Teripang Emas (*Stichopus hermanii*) terhadap Peningkatan Jumlah Osteoblas pada Tikus Diabetes Melitus yang Diinduksi Bakteri *Porphyromonas gingivalis*. *Denta Jurnal Kedokteran Gigi*. 2016; 10(1): 31-38.
 24. Suprpto Ma'at. Imunosupresi untuk Pencangkokan Ginjal (Bagian 1). *Indonesian Journal of Clinical Pathology and Medical Laboratory*. 2008; 14(2): 72-76.
 25. Schlossmacher George, Adam Stevens, Anne White. Glucocorticoid receptor-mediated Apoptosis: Mechanism of Resistance in Cancer Cells. *Journal of Endocrinology*. 2011; 211(1): 17-25.
 26. Machmud, Muhammad Tasnim. Profil dan Diferensiasi Leukosit Burung Puyuh (*Coturnix japonica*) Terhadap Pemberian Dexamethasone [skripsi]. Bogor: Fakultas Kedokteran Hewan Institut Pertanian Bogor. 2016.
 27. Tom J. Creed, Richard W. Lee, Paul V. Newcomb, Alexandra J. di Mambro, Madhuri Raju, and Collin M. Dayan. The Effects of Cytokines on Suppression of Lymphocyte Proliferation by Dexamethasone. *The Journal of Immunology*. 2009; 183: 164-171.
 28. Liu W, J. Zhang, C. MA, Y. Liu, R. LI, X. Sun, J. Zhang, W.G. XU. Dual effects of hyperbaric oxygen on proliferation and cytotoxic T lymphocyte activity of rat splenic lymphocytes. *Undersea and Hyperbaric Medical Society, Inc*. 2009; 36 (3): 155-160
 29. Sqn Ldr SK Gupta, Wg Cdr AK Sharma. Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Haematological and Biochemical Parameters. *J Aerospace Med*. 2000; 44(1): 5.