

Kajian Komprehensif *Pichia kudriavzevii*: Epidemiologi, Biologi dan Manifestasi Klinis sebagai Parasit pada Manusia

Ayu Eka Fatril,* Robiatul Adawiyah^{},^{***}**

**Fakultas Kedokteran, IPB University, Bogor Jawa Barat*

***Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia,
DKI Jakarta*

****Research Centre of Biomedical Engineering, Universitas Indonesia,
DKI Jakarta*

Abstrak

Pichia kudriavzevii, sebelumnya dikenal sebagai *Candida krusei*, merupakan ragi non-konvensional yang umum ditemukan di lingkungan dan sering digunakan dalam industri fermentasi. Selain manfaat tersebut, jamur *P. kudriavzevii* juga berperan sebagai patogen oportunistik yang dapat menyebabkan infeksi serius terutama pada individu dengan gangguan sistem imun. Studi ini merupakan tinjauan literatur yang menganalisis aspek epidemiologi, biologi, patogenitas, respons imun dan manifestasi klinis yang ditimbulkan oleh jamur *P. kudriavzevii*. Literatur dikumpulkan dari beberapa database seperti PubMed, Scopus dan Google Scholar dengan seleksi berdasarkan relevansi artikel dan kualitas artikel. Hasil tinjauan menunjukkan bahwa *Pichia kudriavzevii* merupakan salah satu dari lima spesies *Candida* yang paling banyak menginfeksi manusia terutama pada pasien yang menderita gangguan sistem imun, kanker dan keganasan hematologik, diabetes melitus dan penggunaan obat antibiotika dan kortikosteroid dalam jangka panjang. Aspek biologi dari *P. kudriavzevii* memiliki toleransi yang tinggi pada kondisi lingkungan yang ekstrim serta kemampuan membentuk biofilm dan resistensi alami terhadap pengobatan dengan flukonazol. Infeksi yang disebabkan oleh *P. kudriavzevii* disebut dengan kandidiasis *krusei* dengan spektrum klinis yang bervariasi dari mukokutaneus (kandidiasis oral/oral faring, vaginal, dan kutaneus kandidiasis) hingga kandidiasis invasif yang dapat berakibat fatal. Peningkatan kejadian infeksi oleh *P. kudriavzevii* dan resistensinya terhadap antifungal menuntut perhatian lebih dalam pengembangan strategi diagnostik dan terapeutik yang efektif. Studi lebih lanjut diperlukan untuk memahami mekanisme resistensi dan pengembangan terapi alternatif yang lebih optimal.

Kata Kunci: *Pichia kudriavzevii*, *Candida krusei*, Epidemiologi, Patogenitas, Kandidiasis.

Korespondensi: Robiatul Adawiyah

E-mail: robiatul.adawiyah01@ui.ac.id

**Comprehensive Review of *Pichia kudriavzevii*:
Epidemiology, Biology, and Clinical Manifestation as Parasite
in Human Body**

Ayu Eka Fatril,* Robiatul Adawiyah**,***

*Faculty of Medicine, IPB University, Bogor West Java

**Department of Parasitology, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, DKI Jakarta

***Research Centre of Biomedical Engineering, Universitas Indonesia, DKI Jakarta

Abstract

Pichia kudriavzevii previously known as *Candida krusei*, is a non-conventional yeast commonly found in the environment and widely utilized in the fermentation industry. Besides its industrial benefits, *P. kudriavzevii* also acts as an opportunistic pathogen that can cause severe infections, particularly in immunocompromised individuals. This study is a literature review analyzing the epidemiology, biology, pathogenicity, immune response and clinical manifestations associated with *P. kudriavzevii*. Relevant literature was collated from databases such as PubMed, Scopus, and Google Scholar, selected based on article relevance and quality. The review findings indicate that *P. kudriavzevii* is among the five most common *Candida* species that infect humans, particularly in patients with compromised immune systems, cancer, hematologic malignancies, diabetes mellitus, and those undergoing prolonged antibiotic or corticosteroid therapy. Biologically, *P. kudriavzevii* exhibits high tolerance to extreme environmental conditions, possesses biofilm-forming capabilities and demonstrates intrinsic resistance to fluconazole. Infections caused by *P. kudriavzevii*, referred to as candidiasis *krusei*, range from mucocutaneous infections (oral/oropharyngeal candidiasis, vaginal candidiasis, and cutaneous candidiasis) to invasive candidiasis which can be life-threatening. The increasing incidence of *P. kudriavzevii* infections and its antifungal resistance demand greater attention in developing effective diagnostic and therapeutic strategies. Further studies are essential to elucidate its resistance mechanisms and explore alternative therapeutic approaches for improving clinical management.

Keywords: *Pichia kudriavzevii*, *Candida krusei*, Epidemiology, Pathogenetic, Candidiasis.

Pendahuluan

Pichia kudriavzevii atau dahulu terkenal dengan nama *Candida krusei* merupakan salah satu spesies jamur yang akhir-akhir ini semakin mendapat perhatian dalam dunia medis dan penelitian. Walaupun tidak sepopuler *Candida albicans*, *P. kudriavzevii* telah diidentifikasi sebagai salah satu jamur *non-albicans Candida* (NAC) yang banyak menginfeksi manusia terutama yang memiliki sistem kekebalan tubuh yang lemah.^{1,2}

Pichia kudriavzevii pertama kali ditemukan pada tahun 1839, jamur ini pertama kali diisolasi dari layer *buccal epithelial* dari pasien tipes. Walaupun demikian, jamur ini tidak digolongkan sebagai patogen pada manusia. Awalnya jamur ini dinamakan sebagai

Saccharomyces krusei oleh Castellani dan berubah nama menjadi *P. kudriavzevii* pada tahun 1923 oleh Berkhout. Pada tahun 1960, Kudryavtsev menyarankan nama *Issatchenkia orientalis* di bawah genus *Issatchenkia* untuk yeast yang diisolasi dari jus buah dan berries. *Issatchenkia orientalis* memiliki karakteristik dengan formasi spherical ascospores.^{1,3} Kreger-van Rij memberikan spesies ini nama menjadi *Pichia orientalis*, namun ternyata sebelumnya telah ada spesies yang didaftarkan dengan menggunakan nama tersebut, sehingga nama tersebut berganti menjadi *Pichia kudriavzevii*. Hingga tahun 1998, pergolakan pemberian nama *Pichia* dan *Issatchenkia* terus bergulir, hingga dilakukan analisis sekuens gen D1/D2 LSU rRNA yang menunjukkan kedua kelompok tersebut berada pada clade



Gambar 1. Distribusi Global Fermentasi Makanan yang Melibatkan *P. kudriavzevii* (sumber gambar Chu et al. 2023.)

yang sama. Studi terbaru juga semakin memperlihatkan bahwa secara urutan genom kedua spesies ini spesifik 99.6% kemiripan. Studi lain juga melaporkan bahwa hasil sequencing dari 32 strain *C. krusei*, *P. kudriavzevii*, *Issatchenkia orientalis* dan *C. glycerinogenes*, ditemukan bahwa mereka merupakan spesies yang sama dengan lebih 99% urutan DNA yang identik.⁴ Untuk menghindari penamaan ganda, maka ditetapkan nama latin untuk spesies ini adalah *P. kudriavzevii*.¹

Metode

Kajian artikel ini merupakan sebuah review dari literatur yang telah dipublikasikan sebelumnya (*literature review*) yang bertujuan untuk menganalisis aspek epidemiologi, biologi, patogenitas, serta manifestasi klinis dari jamur *Pichia kudriavzevii* berdasarkan sumber-sumber artikel ilmiah yang relevan. Literatur yang digunakan dalam kajian ini diperoleh melalui pencarian di beberapa database seperti PubMed, Scopus, dan Google Scholar. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian meliputi “*Pichia kudriavzevii*”, “*Candida krusei*”, “epidemiology of *Pichia kudriavzevii*”, “clinical manifestation of *Candida krusei*”, serta kombinasi istilah dan bab pembahasan yang terkait lainnya. Kriteria inklusi dalam pemilihan artikel yaitu artikel membahas mengenai aspek epidemiologi, biologi, manfaat, patogenitas, respon imun host dan manifestasi klinis yang dimuat dalam artikel berbahasa Inggris dan Indonesia. Kriteria eksklusi artikel yaitu artikel tidak dalam bahasa Inggris atau Indonesia, tidak relevan dengan topik serta artikel tidak dapat diakses gratis.

Epidemiologi

Pichia kudriavzevii, *non-conventional yeast*, yang merupakan komponen *natural environments* serta merupakan jamur yang sering digunakan dalam makanan di berbagai wilayah (Gambar 1.).

Walaupun aman digunakan dan dimanfaatkan, jamur ini tetap memiliki isu kontroversial seiring dengan meningkatnya penggunaan jamur dalam aplikasi dan proses bioteknologi. Jamur ini merupakan jamur pembusuk yang berhubungan dengan pembentukan biofilm yang merujuk sebagai probiotik dalam *starter culture*, untuk menghasilkan produk fermentasi. Hal tersebut disebabkan, tingkat toleransi tinggi dengan pH, etanol, temperatur yang tinggi, stres hiperosmotik dan inhibitor lignoselulosa.³ Distribusi jamur *P. kudriavzevii* ini tersebar di seluruh dunia. Baik di alam maupun diisolasi dari manusia. Jamur tersebut dapat ditemukan di lingkungan bebas, termasuk tanah, sayuran, buah dan makanan fermentasi.⁵ Habitat pada tubuh manusia biasanya ditemukan di kulit, mulut, dan saluran cerna sebagai flora normal. Normalnya *P. kudriavzevii* bersifat oportunistik, namun saat keseimbangan terganggu akan berubah menjadi parasit yang menyebabkan spektrum kondisi klinis yang luas, mulai dari infeksi rambut dan kuku yang superfisial hingga infeksi sistemik yang mengancam jiwa.⁶

Kasus Kandidiasis di Dunia

Infeksi jamur invasif (IFI) mengalami peningkatan terutama dalam ancaman kesehatan masyarakat secara global. Infeksi *Candida* atau yang disebut kandidiasis mengalami

peningkatan terutama dalam dua decade ini.⁷ Kandidiasis merupakan empat besar penyakit yang umum menyebabkan infeksi pembuluh darah/ *Bloodstream infections* (BSI) di Amerika Serikat dan Eropa dengan tingkat mortalitas 10-20%. Peningkatan ini semakin didukung dengan naiknya tingkat resistensi obat jamur. *World Health Organization* (WHO) mengklasifikasikan jamur patogen ke beberapa tingkat kepentingannya dalam tiga kategori prioritas yakni kritikal, tinggi dan sedang. Penelitian yang dilakukan Naifang Ye et al, melaporkan bahwa 115 pasien yang mengalami Kandidemia kebanyakan berasal dari jamur jenis *C. tropicalis* (33%), *C. albicans* (27,8%) dan *C. parapsilosis* (19,1%).⁸ Hasil serupa juga ditemukan oleh Gordon, bahwa selain tiga jenis jamur di atas, ada beberapa jamur yang juga sering menginfeksi manusia yakni *C. dubliniensis* (3,27%), *C. lusitaniae* (2,8%), dan *P. kudriavzevii* (2.24%).⁹

Biologi Jamur *Pichia kudriavzevii*

Taksonomi pada jamur *Pichia kudriavzevii* diklasifikasikan sebagai berikut:

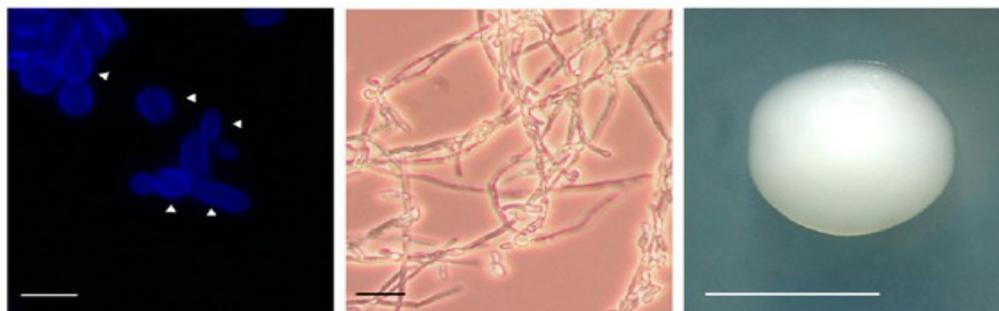
Kingdom : Fungi
 Filum : Ascomycota
 Classis : Pichiomycetes
 Ordo : Pichiales
 Family : Pichiomycetes
 Genus : *Pichia*
 Spesies : *Pichia kudriavzevii*¹⁰

Pichia kudriavzevii atau lebih dikenal *Candida krusei* memiliki perbedaan dengan spesies *Candida* spp. lainnya, baik dari segi ultrastruktur, komposisi dinding sel dan jumlah kromosom. Dinding sel pada sel jamur *Candida* disusun oleh polisakarida dan protein serta lipid dan pigmen. Beberapa komponen dari dinding sel bersifat imunogenik dan merangsang respon imun seluler dan humoral selama infeksi. Komponen tersebut yaitu β -glukan dan mannan. Mannan merupakan polimer

manosa yang terletak pada bagian terluar dari dinding sel candida.^{11,12} Perbedaan berikutnya pada komposisi manan di dinding sel *P. kudriavzevii*. Komposisi manan pada jenis *Candida* spp. berfungsi dalam membentuk ikatan rantai ringan (1-2) dan (1-6) dengan rasio yang dihasilkan 3:1, namun pada *P. kudriavzevii* ikatan yang terbentuk adalah rantai (2-6) dengan ratio 3:1 yang merupakan hasil modifikasi struktur α -D-mannan. Modifikasi struktur tersebut berpengaruh pada rendahnya kemampuan jamur untuk *cross activity*. Selain hal di atas, perbedaan lainnya, jumlah kromosom *P. kudriavzevii* terdapat delapan kromosom, sedangkan *C. albicans* terdapat 16 kromosom. Perbedaan ini menyebabkan *P. kudriavzevii* memiliki kekerabatan yang jauh dibandingkan *C. albicans* yang secara medis penting dalam genus *Candida* spp.¹³

Morfologi Jamur *Pichia kudriavzevii*

Karakteristik dari genus *Pichia* yakni memiliki tunas multilateral, berbentuk oval, bulat atau sel yang memanjang dan pendek, membentuk askospora yang berbentuk bulat atau seperti topi, dan ada atau tidaknya hifa septat dan hifa semu.¹ *Pichia kudriavzevii* menghasilkan sel ragi yang berbentuk silinder dengan ukuran 25 μ m. Sel tersebut menyerupai butiran yang panjang, kontras dengan bentuk *Candida* lainnya. *P. kudriavzevii* menunjukkan termo-dimorfisme, dimana jamur ini akan memproduksi hifa ketika tumbuh pada suhu 37°C dan blastokonidia dan pseudohifa ketika diinkubasi pada suhu yang lebih rendah. Morfologi koloni *P. kudriavzevii* berbentuk bulat, berwarna krem dan keputihan yang halus dengan diameter sekitar 5-8 mm (Gambar 2.) serta tumbuh pada suhu 25-28°C pada media kultur Sabouraud agar. Meskipun dilaporkan adanya perubahan morfologi koloninya (*colony morphology switching*), namun belum ada klasifikasi dari variasi morfologi yang dilaporkan sama dengan *C. parapsilosis*, *C.*



Gambar 2. Sel *P. kudriavzevii* dan Morfologi Koloni dari *P. kudriavzevii* (sumber gambar Gomez-Gaviria and Mora-Montes,2020)

tropicalis dan *C. albicans*.⁴ Stres pH rendah yang ekstrim juga menginduksi pembentukan pseudohifa dan perkembangan progresif kelompok multiseluler, yang tidak kondusif terhadap perpindahan massa selama fermentasi.¹⁴ Fenotipe tersebut berbeda dari *C. albicans*, yang morfologi hifanya diinduksi oleh pH netral hingga basa.¹⁵ Pembentukan biofilm dianggap terkait dengan pertumbuhan invasif dan pembusukan makanan, hal tersebut menarik perhatian industri makanan dan penelitian klinis.³

Secara anatomi, sel pada *P. kudriavzevii* memiliki dinding sel berlapis yang terdiri dari 6 lapisan dinding dan beberapa organel intra-sitoplasmik antara lain *small vesicles*, *lipid droplets*, ribosom, granula intra-sitoplasmik serta glikogen. Enam lapisan dinding disusun atas mannoprotein, β (1,6) glukukan, β (1,3) glukukan, kitin, *phospholipid bilayer* dan *ergosterol*.¹⁴

Perbandingan komponen dasar dari dinding sel *P. kudriavzevii* dan *C. albicans* menemukan bahwa kedua spesies tersebut memiliki komponen polisakarida yang sama, yaitu kitin, β glukukan dan manan. Walaupun keduanya sama, tetapi komponen β glukukan dan kitin 4.1 lebih tinggi *P. kudriavzevii* dibandingkan *C. albicans* serta manan *P. kudriavzevii* 34% lebih rendah dibandingkan *C. albicans*. Kandungan protein dinding sel dan *O-linked* dan *N-linked mannan* yang mewarnai dinding glikoprotein *P. kudriavzevii* yang lebih rendah dibandingkan *C. albicans*. Studi struktural dari *N-linked mannan* jamur *P. kudriavzevii* terindikasi dengan rantai luar yang pendek dan *lightly branched* dengan unit α -1,2-mannose. Hal tersebut berbeda dengan struktur dari *N-mannans* pada *C. albicans*, dimana rantai luar nya *highly branched* dengan unit α -1,2-mannose dan ditutup dengan salah satu α -1,3-mannose atau β -1,2-mannose residue. Sehubungan dengan *O-linked mannan* dari *P. kudriavzevii*, Dimana komponen oligosakarida dari unit α -1,2-mannose yang dapat mengandung dua sampai empat residu gula. Hal tersebut berbeda dengan *C. albicans*, dimana *O-linked mannan* mengandung sampai tujuh α -1,2-mannose residue. Seperti *Candida* yang lain, manan pada *P. kudriavzevii* termodifikasi dengan fosfodiester yang disebut fosfor mannan. Seperti spesies *Candida* lainnya, Struktur Polisakarida, kitin dan β -1,3-glukan pada *P. kudriavzevii* terletak di bagian bawah komponen dinding sel lainnya. Hal tersebut berkaitan dengan kerusakan pengenalan (*sensing*) dari polisakarida yang dimiliki sel inang.⁴

Fisiologi

Pichia kudriavzevii adalah ragi negatif yang tumbuh cepat tanpa menghasilkan etanol dalam kondisi dengan oksigen terlarut yang cukup.¹³ Jamur ini dapat memetabolisme dan memanfaatkan berbagai sumber karbon dengan glukosa sebagai sumber yang disukai, tetapi ada perbedaan individu dalam kapasitas pemanfaatannya. Misalnya, sebagian besar isolat tidak dapat memanfaatkan xilosa dan sukrosa sebagai satu-satunya sumber karbon, tetapi beberapa galur dilaporkan memiliki kemampuan ini.⁶ Asimilasi xilosa yang buruk telah menjadi faktor pembatas bagi *P. kudriavzevii* yang digunakan dalam produksi etanol selulosa, meskipun banyak penelitian telah menunjukkan toleransinya yang tinggi terhadap penghambat selulosa dan kondisi tidak menguntungkan lainnya.¹⁶ Toleransi yang tinggi terhadap tekanan lingkungan mungkin menjadi salah satu alasan munculnya *P. kudriavzevii* dalam berbagai makanan fermentasi alami di seluruh dunia dan menjadikan spesies ini sebagai platform yang kuat dan menjanjikan untuk biosintesis kimia.³

Fisiologi dari jamur *P. kudriavzevii* secara signifikan mempengaruhi kemampuan untuk menghasilkan metabolit dan komponen bioaktif yang bermanfaat dalam aplikasi bioteknologikal. Beberapa fisiologi dari *P. kudriavzevii* yang bermanfaat dalam bidang industri:

1. Mekanisme Toleransi Terhadap Stress

- a. Beberapa reaksi fisiologi dari jamur *P. kudriavzevii* dalam mentoleransi stress Jamur *P. kudriavzevii* menunjukkan reaksi toleransi yang luar biasa terhadap panas, etanol, asam asetat. Dengan kemampuan tersebut, meningkatkan kemampuannya dalam tumbuh di kondisi yang tidak menguntungkan. Sebagai contoh, strain NUNS-4, NUNS-5 dan NUNS-6 memperlihatkan kemampuan tumbuh secara maksimum pada suhu 45°C dan kadar etanol 15%. Kemampuan tersebut jauh lebih baik dibandingkan *Saccharomyces cerevisiae*.¹⁷
- b. Jamur *P. kudriavzevii* strain Y memperlihatkan toleransi terhadap asam asetat hingga 12 g/L, kemampuan ini secara signifikan lebih baik dalam pembentukan gen selama fosforilasi oksidatif dan siklus kreb. Fase tersebut merupakan fase penting dalam penghasilan energi dan sintesis metabolit.¹⁸

2. Jalur Metabolik

Beberapa reaksi fisiologi jamur *P. kudriavzevii* dalam proses metabolisme

- a. Jamur *P. kudriavzevii* memiliki fleksibilitas yang meningkatkan keragaman di lingkungan. Kontribusinya yaitu kemampuan dalam menghasilkan komponen bioaktif yang beragam. Kemampuan ini menguntungkan dalam memecah senyawa organik dan melepaskan ikatan hidrolisis yang berperan dalam proses fermentasi makanan.³
- b. Jamur *P. kudriavzevii* memiliki toleransi terhadap suhu dingin, hal tersebut teridentifikasi melalui model skala dynamic genome. Hal tersebut menunjukkan kemampuan *P. kudriavzevii* dalam beradaptasi terutama metabolismenya dalam menghadapi suhu yang berbeda beda.¹⁹

Manfaat Jamur *Pichia kudriavzevii*

Jamur *P. kudriavzevii* umumnya diaplikasikan pada berbagai bidang seperti fermentasi, kesehatan hingga industri. Pemanfaatan jamur tersebut tersebar seperti pada Gambar 1. Dengan peran sebagai berikut:

1. Fermentasi Alkohol

Sebagai salah jamur yang berperan dalam fermentasi alkohol, penggunaan jamur *P. kudriavzevii* ditemukan pada beberapa minuman beralkohol berikut ini;

a. Wine

Pichia kudriavzevii adalah ragi non-Saccharomyces yang berkontribusi pada peningkatan profil aromatik dan kompleksitas organoleptik dari fermentasi anggur. Penambahan *P. kudriavzevii* dalam pembuatan wine tidak menimbulkan efek buruk tetapi meningkatkan kandungan ester dan asam lemak serta mendegradasi asam malat, dimana asam malat merusak kualitas anggur jika ada dalam kandungan yang tinggi. Hal lain yang mendukung adalah toleransi *P. kudriavzevii* terhadap konsentrasi gula yang tinggi adalah sifat yang menguntungkan dalam produksi anggur.³ beberapa strain *P. kudriavzevii* seperti BB1 dan BB2 memiliki kemampuan dalam mempengaruhi bio aromatisasi bir sehingga meningkatkan nilai bir tersebut.^{20,21}

b. Chinese liquor

Pichia kudriavzevii teridentifikasi dalam ragi fungsional yang dominan selama fermentasi minuman keras khas China yang beraroma ringan hingga berat. Kehadiran *P. kudriavzevii* dalam minuman tersebut kemungkinan berasal dari Daqu, yang merupakan starter fermentasi yang biasanya berkontribusi 61.1 sampai 80% dari komunitas jamur yang ada selama proses fermentasi minuman beralkohol.³

c. Minuman beralkohol

Pichia kudriavzevii juga ditemukan dalam fermentasi minuman beralkohol lainnya termasuk bir, fermentasi buah atau beri dan minuman tradisional lainnya.³ Penggunaan *P. kudriavzevii* dalam pembuatan bir Belgian-style pale. Penggunaan jamur tersebut sangat efisien dalam mengonsumsi gula dan menghasilkan etanol sesuai dengan standar yang diterapkan yaitu 5.2% dengan keamanan yang dapat dibuktikan dengan tidak adanya jejak metanol, mikotoksin, arsenik atau timbal yang terdeteksi.²¹

2. Produk sehari-hari

Pemanfaatan jamur *P. kudriavzevii* juga ditemukan pada produk sehari-hari sebagai berikut:

a. Fermentasi susu

Dalam berbagai laporan, keberadaan *P. kudriavzevii* pada produk susu berdampak secara negatif, dimana *P. kudriavzevii* berpotensi menyebabkan pembusukan dikarenakan sifatnya yang membentuk lapisan dalam kondisi asam dan pelepasan alkohol dan ester yang diduga terkait dengan rasa tidak enak pada minuman susu. Disisi lain, penelitian di Kolombia melaporkan, keberadaan *P. kudriavzevii* pada susu fermentasi tradisional menunjukkan adanya produksi peptida dengan aktivitas penghambatan *Angiotensin I Converting enzyme* (ACE) yang memiliki efek menurunkan tekanan darah.³

b. Keju

Pichia kudriavzevii ditemukan berbagai jenis keju yang kemungkinan berasal dari susu dan lingkungan pembuatan keju. Jamur tersebut berperan dalam pembentukan tekstur dan karakteristik rasa.³

c. Biji kopi dan kakao/coklat

Jamur *P. kudriavzevii* berkontribusi

dalam tahapan *wet fermentation* terutama pada tahap pembentukan beberapa senyawa aromatik untuk pembuatan kopi. Hal yang serupa juga terjadi pada pembuatan coklat.³

d. Fermentasi sayuran

Pichia kudriavzevii dianggap sebagai ragi pembusuk utama yang bertanggung jawab atas perkembangan dari bau dan pelunakan tekstur kimchi (sayuran fermentasi tradisional korea). Hal tersebut menunjukkan aktivitas tinggi *polygalacturonase* yang mengkatalisis hidrolisis dari pektin yang mengurangi kekerasan pada kimchi yang matang.³

e. Fermentasi sereal

Pichia kudriavzevii menunjukkan sifat probiotik serta kapasitas produksi folat yang tinggi dan digunakan sebagai starter untuk fermentasi untuk mengatasi heterogenitas produk dan meningkatkan nilai gizi.^{3,22}

f. Makanan alternatif

Pichia kudriavzevii dilaporkan sebagai ragi yang dominan dalam rumen sapi yang dapat bertahan hidup dalam cairan rumen yang disimulasikan dan menghasilkan selulase dan biomassa dalam jumlah besar dibandingkan *S. cerevisiae*. Jamur tersebut memiliki keunggulan dalam mendegradasi mikotoksin yang ada di sebagian besar bahan pakan dan menyebabkan masalah kesehatan yang parah setelah dikonsumsi oleh hewan.^{3,23}

3. Kesehatan manusia

a. Strain *P. kudriavzevii* dilaporkan dapat menghasilkan *killer toxin* yang dapat menghambat pertumbuhan dari patogen pada manusia termasuk *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* dan *Pseudomonas alcaligenes*.²⁴

b. Jamur *P. kudriavzevii* berpotensi sebagai agen probiotik yang menunjukkan resistensi yang tinggi terhadap kondisi stres yang berkorelasi dengan saluran gastrointestinal manusia.^{23,24} Penelitian yang dilakukan oleh Chelliah, memperlihatkan bahwa *P. kudriavzevii* merupakan strain probiotik yang memanfaatkan xilosa. Strain tersebut tahan terhadap konsentrasi fisiologis garam empedu, pepsin dan enzim pankreas. Strain tersebut juga dapat menghambat pertumbuhan 13 enteropatogen dan bersimbiosis dengan ragi probiotik.²⁵

4. Lingkungan

Jamur *P. kudriavzevii* di lingkungan memiliki manfaat dalam merekatkan antara agregat dan tanah melalui substansi polimer ekstraseluler yang disekresikan oleh jamur. Selain sebagai perekat, keberadaan jamur uniseluler berperan secara signifikan dalam meningkatkan keanekaragaman mikroba yang akan meningkatkan kualitas dari tanah.²⁶

Patogenitas

Pichia kudriavzevii merupakan salah satu agen dari non-albicans kandidiasis serta termasuk salah satu jamur penyebab kandidiasis terbanyak. Infeksi *P. kudriavzevii* ini memiliki tingkat mortalitas yang tinggi sekitar 40-58% serta memiliki respon yang buruk untuk terapi standar antifungal. Jamur *P. kudriavzevii* memiliki banyak manfaat di bidang bioteknologi dan makanan, namun fakta tersebut tidak dapat menutupi bahwa jamur tersebut memiliki sifat patogen oportunistik yang bertanggung jawab atas 2.8% infeksi jamur pada manusia. Beberapa kasus melaporkan bahwa *P. kudriavzevii* juga telah diisolasi dari pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dengan penyakit kandidiasis orofaringeal yang menyertai.³

Faktor risiko infeksi *P. kudriavzevii* sama dengan infeksi jamur pada umumnya yaitu intervensi medis, pemakaian antibiotik dan kortikosteroid dalam jangka waktu lama, diabetes melitus, dan gangguan imunitas pasien. Patogenitas tersebut dipengaruhi dua faktor yaitu:

1. Faktor virulensi

Patogenitas jamur *Candida* spp. termasuk *P. kudriavzevii* dipengaruhi oleh beberapa hal seperti daya adhesi, hubungan antara permukaan abiotik dengan membran mukus (*mucous*), sintesis dan sekresi banyak enzim hidrolitik termasuk hidrolase atau fosfolipase, struktur pembentukan biofilm, kemampuan untuk hidup dan tumbuh dilingkungan ekstrim, filamentasi reversibel, dan perubahan fenotipik.²⁷

2. Faktor hospes

Beberapa hal yang mempengaruhi patogenitas *P. kudriavzevii* dalam tubuh inang yaitu jenis kelamin, usia, kondisi kritis dan mengalami gangguan kekebalan tubuh. Perbedaan kejadian kandidiasis antara laki-laki dan perempuan dapat dikaitkan dengan perbedaan anatomi dan fisiologis antara kedua

jenis kelamin. Usia menjadi salah satu faktor yang dipertimbang yaitu usia 60-70 rentan akan terinfeksi kandidiasis. Selain itu, penggunaan prosedur invasif seperti kateter vena sentral, kateter saluran kemih, ventilasi mekanik dan nutrisi parenteral tinggi pada pasien ICU menyediakan jalur untuk patogenesis candida.²⁸

Respon Hospes terhadap Jamur *Pichia kudriavzevii*

Kasus infeksi *Candida* spp. di dunia mengalami peningkatan terutama dengan meningkatnya kasus AIDS dan COVID19. Laporan kasus kandidiasis yang terjadi, 92-95% disebabkan oleh lima spesies utama, yaitu *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, dan *P. kudriavzevii*.¹⁶ Berdasarkan lokalisasi infeksi, kandidosis dibagi menjadi dua, yaitu kandidiasis superfisial dan kandidiasis sistemik/invasif.²⁹

Berdasarkan jenis kandidiasis tersebut, respon imun yang ditimbulkan pada hospes juga memiliki perbedaan yaitu:

1. Respon imun pada kandidiasis superfisial

Respon imun yang terjadi mencakup dua hal yaitu:

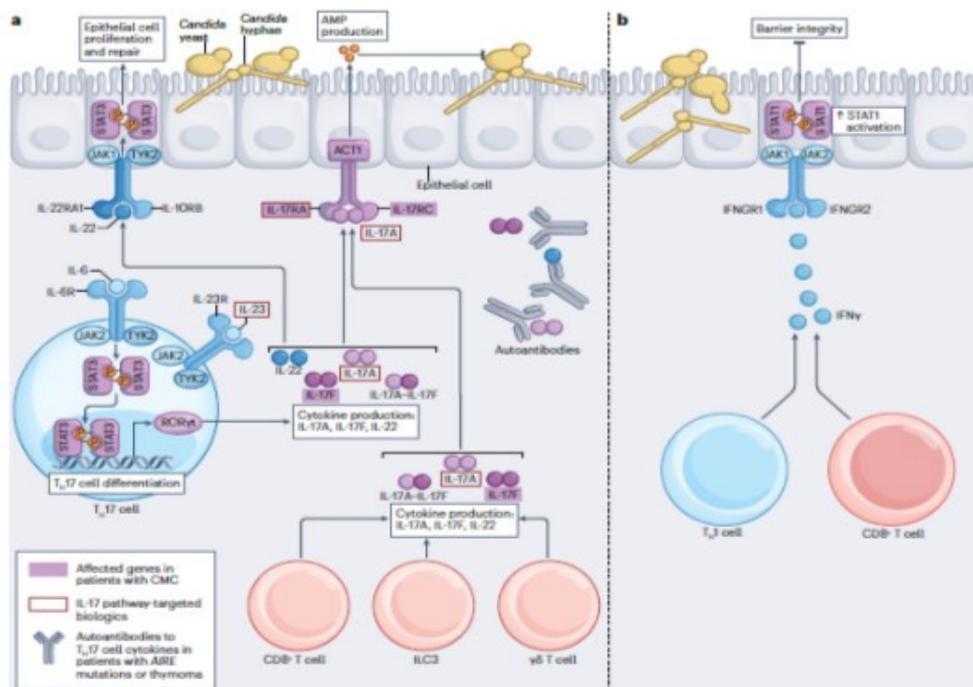
- a. Permukaan mukosa.

Respon tersebut dimediasi oleh IL-17 dan IL-22 yang diproduksi oleh

sel T helper 17 (TH17), sel T CD8+, sel limfoid bawaan tipe 3 (ILC3), dan sel T $\gamma\delta$. Diferensiasi sel TH17 bergantung pada transduser sinyal dan aktivator transkripsi 3 (STAT3) yang diperantarai oleh retinoic acid receptor-related orphan receptor- γ t (ROR γ t) yang diinduksi di bagian downstream pensinyalan melalui reseptor IL-6 (IL-6R) dan IL-23R, yang mengalami kerusakan pada individu dengan mutasi pada RORC (yang mengkodekan ROR γ t), STAT3 atau ZNF341 (yang mengatur ekspresi dan fungsi STAT3), sehingga sangat rentan terhadap kandidiasis mukokutaneus kronis (CMC).³⁰

- b. Mukosa Interferonopathy tipe II.

Dalam pengaturan autoimunitas yang disebabkan oleh defisiensi regulator autoimun (AIRE), sel CD4+ TH1 mukosa dan sel T CD8+ secara lokal menghasilkan peningkatan kadar interferon- γ (IFN γ), yang berkaitan dengan reseptor IFN γ yang terdiri dari IFNGR1 dan IFNGR2 pada sel epitel, mengaktifkan STAT1 dan merusak integritas sawar epitel mulut.³⁰ Hal ini menyebabkan peningkatan kerentanan terhadap kandidiasis orofaringeal. Respon imun hospes terhadap kedua hal ini digambarkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Pertahanan Inang terhadap Candida pada Antarmuka Mukosa Mulut (sumber gambar Lionakis et al. 2023)

2. Respon imun pada kandidiasis invasif. Respon hospes terhadap kandidiasis invasif dimulai dari pengenalan dari ekstraseluler atau intraseluler dari *Pathogen associated molecular patterns* (PAMPS) dari *Candida* spp. dan hifa dari berbagai famili dari *soluble and membrane bound pattern recognition receptors* (PRRs). Selain melalui PAMPS, Jamur *Candida* spp. juga mengaktifkan NLRP3 dan *Inflammasome* NLRP 10, yang merupakan kompleks *multi protein intracellular* yang mengaktifkan respon inflamasi. Secara kolektif, pengenalan *Candida* spp. oleh kompleks PRRs memicu persinyalan kompleks cascade. Hal tersebut memediasi produksi sitokin pro inflamatory dan kemokin, mempromosikan perekrutan, fagositosis, dan pembentukan dari *Reactive oxygen species* (ROS) dan kapasitas membunuh fagosit, membentuk aktivasi respon sel TH2 yang berhubungan dengan kesalahan imunitas bawaan (imunodefisiensi) di berbagai variasi PRRs dan *downstream adaptor genes*.³¹

Kandidiasis invasif krusei pada manusia memiliki tahapan invasi yang sama dengan spesies *Candida* lainnya, namun terdapat beberapa perbedaan respon imun yang terjadi jika dibandingkan dengan infeksi *C. albicans*. Perbedaan tersebut terlihat pada hal berikut:

1. Jamur *P. kudriavzevii* merangsang respon lokal dan sistemik. Jamur tersebut 1.4 kali lebih sensitif terhadap laktoferin, yang merupakan sebuah sekresi dari protein antimikroba, dibandingkan *C. albicans*.
2. Pada manusia, *Peripheral blood mononuclear cells* (PBMCs) merupakan grup heterogen dari sel imun yang mampu memproduksi sitokin yang berinteraksi antara molecular pattern dari sel patogen dengan reseptor pengenal dari PBMCs. PBMCs terhadap *C. albicans* memproduksi lebih sedikit dari TNF α , IL-6, IL-1 β atau IL-10. Hal tersebut berbeda dengan *P. kudriavzevii*, dimana sel-sel imun tersebut diproduksi lebih tinggi.
3. Pengujian yang dilakukan dengan memberikan perlakuan untuk mengeluarkan komponen *O-Linked mannans* pada dinding sel *C. albicans* dengan *P. kudriavzevii*, memperlihatkan bahwa PBMCs tidak afektif dengan *C. albicans* sedangkan *P. kudriavzevii* memperlihatkan adanya stimulasi level sitotin yang tinggi yang disebabkan adanya unmasking dari β -1,3-glucan dan menurunnya rekognisi

via dectin-1.

4. Berbeda dengan *C. albicans*, *P. kudriavzevii* menginduksi lebih rendah komplemen C3 dan faktor B, dan *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, tetapi memicu hasil yang signifikan pada IL-12 (p70).
5. *Candida albicans* 37% lebih banyak di fagosit oleh neutrophil dibandingkan *P. kudriavzevii* yang hanya 9%.⁴

Manifestasi Klinis Kandidiasis krusei

Spektrum klinis kandidiasis berkisar dari infeksi kandidiasis superfisial dan kandidiasis invasive. Setiap jenis kandidiasis ini meliputi berbagai manifestasi klinis dari jenis infeksi yang ditimbulkannya. Beberapa jenis infeksi tersebut sebagai berikut:

1. Kandidiasis superfisial

Kandidiasis superfisial dibagi berdasarkan daerah yang di infeksi yaitu:

 - a. Kandidiasis mukosa

Kandidiasis mukosa sangat umum terjadi dibandingkan infeksi yang lain. Permukaan mukosa yang sering terinfeksi *Candida* berupa mukosa mulut, faring, kerongkongan, usus, sistem saluran kemih dan mukosa vagina. Infeksi *Candida* pada membran mukosa dibagi atas:

 - i. Kandidiasis orofaringeal

Kandidiasis orofaringeal atau disebut juga kandidiasis mulut, sariawan, moniliasis, stomatitis kandida atau muguet. Kandidiasis tersebut bermanifestasi sebagai lesi putih krem yang ditemukan pada lidah atau pipi bagian dalam. Kandidiasis orofaringeal umumnya dijumpai dalam bentuk klinis yaitu kandidiasis pseudomembran, atrofi eritematosus dan kandidiasis hiperplastik.
 - ii. Kandidiasis esofageal

Kondisi ini disebut dengan esofagitis kandida atau esofagitis monial. Infeksi bersifat menular dan paling umum serta muncul sebagai plak inflamasi di kerongkongan, disfagia, nyeri ulu hati dan nyeri punggung.
 - iii. Kandidiasis urogenital

Kandidiasis ini terjadi pada organ genital dan kulit. Dibedakan atas *Candida vulvovaginitis* yang biasanya pada ibu hamil, *Candidia balanitis* yang ditemukan pada

daerah ujung penis, dan *Candida cystitis* yang ditemukan pada daerah pelvis.

b. Kandidiasis kutaneus dan kuku

Kandidiasis ini dibedakan atas:

i. Kandidiasis mukokutaneus kronis

Kondisi infeksi ini ditandai dengan munculnya peradangan kronis pada kulit, rambut, wajah, kulit kepala dan tangan.

ii. Intertrigo

Kondisi ini merupakan peradangan luas yang mempengaruhi kontak kulit ke kulit seperti selangkangan, ketiak, di bawah payudara, dan lipatan kulit tubuh bagian depan (panniculus).

iii. Onikomikosis

Dikenal sebagai tinea unguium atau infeksi jamur pada kuku. Gejalanya meliputi perubahan warna kuku menjadi putih ke kuning, penebalan kuku dan pemisahan kuku dari bantalan kuku.

2. Kandidiasis sistemik

Kandidiasis sistemik berhubungan dengan kandidemia dan lesi viseral. Kandidiasis sistemik disebabkan oleh penyebaran jamur melalui aliran darah dan menyerang organ seperti jantung, ginjal, hati dan mata.²⁹

Secara khusus, terdapat beberapa kasus unik yang dilaporkan mengenai infeksi *P. kudriavzevii*. Kasus tersebut sebagai berikut:

1. Kasus yang dilaporkan oleh Audrey et al., ditemukan adanya Osteomielitis-spondilitis candida. Kasus tersebut merupakan kasus yang jarang terjadi. Riwayat medis pasien memperlihatkan adanya keluhan nyeri punggung bawah, kemudian adanya *transurethral resection* dari prostat dan *lumbar spinal stenosis*. Selain itu, pasien didiagnosa mengalami leukemia myeloid akut dan telah menerima kemoterapi di satu bulan sebelumnya. Dari Riwayat medis tersebut menjelaskan bahwa terdapat faktor risiko yang mendorong terjadinya kandidiasis osteomyelitis.³²
2. Kasus *neonatal invasive candidiasis* (NIC) pada *small for gestational age* (SGA) *neonates*, yang menyebabkan terjadinya *early neonatal sepsis* pada SGA neonate. Hal ini dilaporkan sebagai kasus yang unik karena terjadi pada pasien neonatus prematur dengan berat lahir >1500 gr. Faktor risiko seperti hipoglikemia, adanya kateter vena umbilikalis dan menjadi SGA mungkin mendorong terjadinya

NIC.³³

3. Kasus pneumonia yang diderita pria dari Arab Saudi (64 tahun) dengan dugaan awal adalah MERS. Penemuan spesies *P. kudriavzevii* pada kultur dahak serta pembesaran kelenjar getah bening dan diafragma menjadi gejala penting dari pneumonia Candida.³⁴
4. Infeksi diseminata *P. kudriavzevii* merupakan komplikasi yang jarang terjadi pada *protracted neutropenia*. Kasus tersebut diderita pria berusia 31 tahun dengan leukimia myeloid akut dengan keterlibatan pada kulit, mata, limpa, ginjal, sumsum tulang dan tulang yang menyebabkan hiperkalsemia akut.³⁵
5. Kasus yang dilaporkan oleh Wong et al., ditemukan tiga kasus peritonitis Candida terutama yang disebabkan oleh *P. kudriavzevii* yang menyebabkan peritonitis sekunder dan tersier.³⁶
6. Kasus yang dilaporkan oleh Ali et al., melaporkan bahwa ditemukannya jamur *P. kudriavzevii* pada kultur sampel. Pasien tersebut menjalani *total gastrectomy* dengan keluhan sakit diperut. Hasil pemeriksaan CT scan ditemukan trombosis vena porta, iskemia usus dan sepsis. Pengobatan tidak berhasil dan pasien mengalami kegagalan multi organ dan meninggal.³⁷

Kesimpulan

Pichia kudriavzevii merupakan ragi non-konvensional yang semakin mendapatkan perhatian di bidang kedokteran karena perannya sebagai parasit oportunistik. Meskipun sebagai parasit oportunistik. Meskipun jamur tersebut memiliki banyak manfaat di bidang industri, terutama fermentasi, jamur tersebut juga dikaitkan dengan adanya infeksi jamur mukokutaneus dan kandidiasis invasif terutama pada individu dengan gangguan sistem imun. *Pichia kudriavzevii* merupakan salah satu agen dari Candida non-albicans kandidiasis dengan tingkat mortalitas yang tinggi sekitar 40-58% serta resistensi alami terhadap flukonazol dan antifungal lainnya. Karakteristik biologisnya, seperti toleransi terhadap lingkungan ekstrim dan kemampuan membentuk biofilm, menjadikannya sebagai patogen yang sulit diatasi secara klinis. Tantangan utama dalam pengelolaan infeksi *P. kudriavzevii* adalah keterbatasan pilihan terapi sebagai akibat resistensi antifungal yang meningkat. Oleh karena itu diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai strategi pengobatan yang lebih efektif serta meningkatkan strategi pencegahan dan pengendalian infeksi ini.

Daftar Pustaka

1. Jamiu AT, Albertyn J, Sebolai OM, Pohl CH. Update on *Candida krusei*, a potential multidrug-resistant pathogen. *Med Mycol*. 2021;59(1):14–30.
2. Taei M, Chadeganipour M, Mohammadi R. An alarming rise of non-albicans *Candida* species and uncommon yeasts in the clinical samples; a combination of various molecular techniques for identification of etiologic agents. *BMC Res Notes* [Internet]. 2019;12(1):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13104-019-4811-1>
3. Chu Y, Li M, Jin J, Dong X, Xu K, Jin L, et al. Advances in the Application of the Non-Conventional Yeast *Pichia kudriavzevii* in Food and Biotechnology Industries. *J Fungi*. 2023;9(2).
4. Gómez-Gaviria M, Mora-Montes HM. Current aspects in the biology, pathogeny, and treatment of *Candida krusei*, a neglected fungal pathogen. *Infect Drug Resist*. 2020;13:1673–89.
5. Zheng T, Ji L, Chen Y, Cao C, Bing J, Hu T, et al. Biology and genetic diversity of *Candida krusei* isolates from fermented vegetables and clinical samples in China. *Virulence* [Internet]. 2024;15(1):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1080/21505594.2024.2411543>
6. Berkow EL, Lockhart SR. Fluconazole resistance in *Candida* species: A current perspective. *Infect Drug Resist*. 2017;10:237–45.
7. Choi JE, Jeon JS, Kim JK. Distribution Analysis of *Candida albicans* according to Sex and Age in Clinical Specimen Testing for Sexually Transmitted Diseases. *J Microbiol Biotechnol*. 2023;33(1):123–6.
8. Ye N, Liu Z, Tang W, Li X, Chu W, Zhou Q. Systematic Characterization of Epidemiology, Antifungal Susceptibility, Risk Factors and Outcomes of *Candidaemia*: A Six-Year Chinese Study. *Infect Drug Resist*. 2022;15(August):4887–98.
9. Ferngren G, Yu D, Unalan-Altintop T, Dinnézt P, Özenci V. Epidemiological patterns of *Candidaemia*: A comprehensive analysis over a decade. *Mycoses*. 2024;67(5):1–7.
10. NCBI. *Pichia kudriavzevii* [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?mode=Info&id=4909>
11. Garcia-Rubio R, de Oliveira HC, Rivera J, Trevijano-Contador N. The Fungal Cell Wall: *Candida*, *Cryptococcus*, and *Aspergillus* Species. *Front Microbiol*. 2020;10(January):1–13.
12. Nguyen TNY, Padungros P, Wongsrisupphakul P, Sa-Ard-Iam N, Mahanonda R, Matangkasombut O, et al. Cell wall mannan of *Candida krusei* mediates dendritic cell apoptosis and orchestrates Th17 polarization via TLR-2/MyD88-dependent pathway. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–16.
13. Merseguel KB, Nishikaku AS, Rodrigues AM, Padovan AC, E Ferreira RC, Da Silva Briones MR, et al. Genetic diversity of medically important and emerging *Candida* species causing invasive infection. *BMC Infect Dis*. 2015;15(1):1–11.
14. Ricardo ETA. Genetic and Molecular Insights of *Candida Krusei* Antifungal Resistance. 2015;
15. Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, Nishimoto AT, Barker KS, Rogers PD, et al. Azole Antifungal Resistance in *Candida albicans* and Emerging Non-albicans *Candida* Species. 2017;7(January):1–12.
16. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2015;62(4):e1–50.
17. Pongsanat P. The ability of *Pichia kudriavzevii* to tolerate multiple stresses makes it promising for developing improved bioethanol production processes. *Lett Appl Microbiol*. 2022;75(1).
18. Wang N, Zhang P, Zhou X, Zheng J, Ma Y, Liu C, et al. Isolation, Identification, and Characterization of an Acid-Tolerant *Pichia kudriavzevii* and Exploration of Its Acetic Acid Tolerance Mechanism. *Fermentation*. 2023;9(6).
19. Henriques D, Minebois R, dos Santos D, Barrio E, Querol A, Balsa-Canto E. A Dynamic Genome-Scale Model Identifies Metabolic Pathways Associated with Cold Tolerance in *Saccharomyces kudriavzevii*. *Microbiol Spectr*. 2023;11(3):1–15.
20. Santos ST dos, Paz MF da, Altemio ADC. Evaluation of two Brazilian native yeast strains (*Pichia kudriavzevii*) in craft beer. *Res Soc Dev*. 2022;11(1):e17311124783.
21. Nieto-Sarabia VL, Melgar-Lalanne G, Ballinas-Cesatti CB, García-García FA, Jose-Salazar JA, Flores-Ortiz CM, et al.

- Brewing a Craft Belgian-Style Pale Ale Using *Pichia kudriavzevii* 4A as a Starter Culture. *Microorganisms*. 2023;11(4):1–16.
22. Greppi A, Saubade F, Botta C, Humblot C, Guyot JP, Cocolin L. Potential probiotic *Pichia kudriavzevii* strains and their ability to enhance folate content of traditional cereal-based African fermented food. *Food Microbiol*. 2017;62(September):169–77.
23. Ganapathiwari S. In vitro assessment for the probiotic potential of *Pichia kudriavzevii*. *Bioinformation*. 2023;19(4):441–4.
24. Corbu V, Portocalelor A. Biodiversity Studies On *Pichia kudriavzevii*. *Agro-Life Sci J*. 2020;9(1).
25. Chelliah R, Ramakrishnan SR, Prabhu PR, Antony U. Evaluation of antimicrobial activity and probiotic properties of wild-strain *Pichia kudriavzevii* isolated from frozen idli batter. *Yeast*. 2016;33(8):385–401.
26. Ramya P, Gomathi V, Devi RP, Balachandar D. *Pichia kudriavzevii*—a potential soil yeast candidate for improving soil physical, chemical and biological properties. *Arch Microbiol*. 2021;203(7):4619–28.
27. Czechowicz P, Nowicka J, Gościński G. Virulence Factors of *Candida* spp. and Host Immune Response Important in the Pathogenesis of Vulvovaginal Candidiasis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11).
28. Bilal H, Zhang D, Shafiq M, Khan MN, Chen C, Khan S, et al. Six-Year Retrospective Analysis of Epidemiology, Risk Factors, . *Microbiol Spectr*. 2023;1–16.
29. Tamo SPB. *Candida* Infections: Clinical Features, Diagnosis and Treatment. *Infect Dis Clin Microbiol*. 2020;2(2):91–102.
30. Lionakis MS, Drummond RA, Hohl TM. Immune responses to human fungal pathogens and therapeutic prospects. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(7):433–52.
31. Oliver JC, Ferreira CBRJ, Silva NC, Dias ALT. *Candida* spp. and phagocytosis: multiple evasion mechanisms. Antonie van Leeuwenhoek, *Int J Gen Mol Microbiol*. 2019;112(10):1409–23.
32. Overgaauw AJC, De Leeuw DC, Stoof SP, Van Dijk K, Bot JCJ, Hendriks EJ. Case report: *Candida krusei* spondylitis in an immunocompromised patient. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1–4.
33. Bhushan S, Mahajan S, Sen A. Rare case of early neonatal sepsis caused by *Candida krusei* successfully treated with voriconazole. *Med Mycol Case Rep [Internet]*. 2024;45(March):100659. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mmcr.2024.100659>
34. Tan M, Wang J, Hu P, Wang B, Xu W, Chen J. Severe pneumonia due to infection with *Candida krusei* in a case of suspected Middle East respiratory syndrome: A case report and literature review. *Exp Ther Med*. 2016;12(6):4085–8.
35. Alghamdi A, Oravec T, Nishi C, Eckbo E, Marcon K, Wright A, et al. Severe hypercalcemia as a result of disseminated *Candida krusei* infection. *Int J Infect Dis [Internet]*. 2024;140:110–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.01.012>
36. Wong P, Gaszynski R, Gray A, Ghali M, Farooque Y, Merrett N. First reported case series of *Candida krusei* peritonitis secondary to a perforated viscus. *Int Surg J*. 2020;7(10):3428.
37. Bshabshe A Al, Joseph MRP, Battayah ES, Hamid ME. Fungal peritonitis caused by *Pichia kudriavzevii* following sleeve gastrectomy. *Ann Saudi Med*. 2019;39(3):205–8.

