



Profil Metabolom pada Infeksi Histoplasmosis: Tinjauan Literatur

Kayla Kanza*, Anita Liliana Susanti, Towifah Fauziah Choerunisa

Universitas Jenderal Achmad Yani

Abstrak: Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji peran pendekatan metabolomik dalam memahami patogenesis histoplasmosis serta potensinya dalam pengembangan biomarker dan target terapi berbasis metabolisme. Metode penelitian dilakukan melalui tinjauan literatur sistematis terhadap enam studi metabolomik eksperimental dan klinis yang membahas perubahan profil metabolit selama infeksi *Histoplasma capsulatum*. Hasil kajian menunjukkan bahwa *Histoplasma capsulatum* memiliki kemampuan adaptasi metabolik yang signifikan, ditandai dengan peningkatan kadar mannitol, derivat asam amino aromatik, metabolit *branched-chain amino acid*, serta lipid struktural. Perubahan metabolik tersebut mencerminkan dominasi respirasi mitokondria, aktivasi jalur glukoneogenesis, serta keterlibatan siklus asam sitrat (TCA), jalur glyoxylate, dan metabolisme lipid dalam mendukung kelangsungan hidup patogen selama proses infeksi. Pada sisi inang, infeksi histoplasmosis berkaitan dengan gangguan metabolisme energi yang ditunjukkan oleh perubahan metabolit TCA, yang berperan dalam modulasi respons imun dan peningkatan stres oksidatif. Interaksi metabolik antara patogen dan inang tersebut menunjukkan adanya mekanisme adaptif yang kompleks selama perjalanan penyakit. Simpulan dari penelitian ini menegaskan bahwa pendekatan metabolomik memberikan pemahaman yang komprehensif mengenai mekanisme patogenesis histoplasmosis serta memiliki potensi besar dalam pengembangan biomarker diagnostik dan strategi terapi yang lebih spesifik dan tepat sasaran.

Kata kunci: Histoplasmosis, *Histoplasma Capsulatum*, Profil Metabolom, Metabolomik

DOI:

<https://doi.org/10.47134/phms.v3i1.558>

*Correspondence: Kayla Kanza

Email: kanzaaky@gmail.com

Received: 30-09-2025

Accepted: 30-10-2025

Published: 30-11-2025



Copyright: © 2025 by the authors. Submitted for open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: This study aims to examine the role of a metabolomic approach in understanding the pathogenesis of histoplasmosis and its potential in the development of metabolism-based biomarkers and therapeutic targets. The research method involved a systematic literature review of six experimental and clinical metabolomic studies that investigated changes in metabolic profiles during *Histoplasma capsulatum* infection. The results indicate that *Histoplasma capsulatum* exhibits significant metabolic adaptability, characterized by increased levels of mannitol, aromatic amino acid derivatives, branched-chain amino acid metabolites, and structural lipids. These metabolic alterations reflect the predominance of mitochondrial respiration, activation of gluconeogenesis, and the involvement of the tricarboxylic acid (TCA) cycle, the glyoxylate pathway, and lipid metabolism in supporting pathogen survival during infection. On the host side, histoplasmosis infection is associated with disruptions in energy metabolism, as indicated by alterations in TCA metabolites that play a role in modulating immune responses and oxidative stress. The metabolic interaction between the pathogen and the host highlights complex adaptive mechanisms throughout the course of the disease. In conclusion, this study emphasizes that metabolomic approaches provide a comprehensive understanding of the pathogenic mechanisms of histoplasmosis and hold substantial potential for the development of diagnostic biomarkers and more targeted therapeutic strategies.

Keywords: Histoplasmosis, *Histoplasma Capsulatum*, Metabolomic Profile, Metabolomics

Pendahuluan

Histoplasmosis adalah sebuah penyakit infeksi yang disebabkan oleh jamur *Histoplasma capsulatum* (Mittal et al, 2019). Histoplasmosis umumnya memengaruhi paru-paru, tetapi dapat menyebar ke bagian tubuh lain seperti kelenjar adrenal, sumsum tulang, saluran pencernaan, sendi, dan otak (Vasconcellos et al, 2020). Histoplasmosis dikategorikan menjadi tiga yaitu Histoplasmosis paru akut yang merupakan infeksi ringan hingga sedang yang biasanya asimtomatik atau hanya menimbulkan gejala flu ringan (Richer et al, 2016). Histoplasmosis paru kronik yang ditandai dengan gejala yang lebih berat dan biasanya terjadi pada individu dengan penyakit paru obstruktif kronis (PPOK) yang sudah dimiliki sebelumnya (Baker et al, 2020). Histoplasmosis diseminata yang terjadi ketika infeksi telah menyebar secara sistemik ke organ lain (Nacher et al, 2020).

Data *World Health Organization* (WHO) menunjukkan bahwa histoplasmosis masih menjadi masalah kesehatan yang signifikan di kawasan Amerika dengan ribuan kasus baru dan angka mortalitas yang bermakna setiap tahun, khususnya pada populasi imunokompromais seperti pasien dengan HIV (Pan American Health Organization and World Health Organization, 2020). Di Asia Tenggara, kasus histoplasmosis telah dilaporkan secara konsisten dengan total 407 kasus histoplasmosis dengan insiden tertinggi terjadi di Thailand sebanyak 233 kasus, Malaysia 76 kasus, Indonesia 48 kasus, dan Singapura 21 kasus dengan sebagian besar kasus, yaitu 255 kasus (63%), merupakan histoplasmosis diseminata dan 177 kasus (43%) berkaitan dengan infeksi HIV (Baker et al, 2019). Di Indonesia, kasus histoplasmosis yang pertama kali dilaporkan terjadi di provinsi Jawa Timur pada tahun 1932 (Baker et al, 2019) (Wijaya et al, 2021).

Sebagai negara dengan iklim tropis dan kelembapan tinggi, Indonesia memiliki lingkungan yang mendukung pertumbuhan jamur *Histoplasma capsulatum*, agen penyebab histoplasmosis. Jamur ini umumnya ditemukan di daerah gua atau tempat penangkaran unggas (Bernardes et al, 2025). Kondisi tersebut menyebabkan endemisitas histoplasmosis di beberapa wilayah di Indonesia. Masalah semakin kompleks karena gejala klinis histoplasmosis sering menyerupai tuberkulosis yang menyebabkan sering terjadi kesalahan diagnosis sebagai tuberkulosis (Oladele et al, 2018). Hal ini diperburuk dengan tingginya endemisitas tuberkulosis di Indonesia, yang membuat dokter cenderung menempatkan tuberkulosis sebagai diagnosis utama, sementara histoplasmosis tidak terdeteksi dan tidak tertangani secara adekuat.

Jamur *Histoplasma capsulatum* memiliki dua bentuk morfologi utama, yaitu bentuk misellium dengan hifa berkondia yang dapat ditemukan di lingkungan luar terutama pada tanah dengan keadaan lembab dan terkontaminasi oleh kotoran hewan, umumnya kotoran burung dan bentuk spora (Almeida et al, 2021). Pada suhu tinggi (diatas 37°C), bentuk spora *Histoplasma capsulatum* dapat beridiferensiasi menjadi bentuk ragi dengan tujuan untuk menghindari respons imun inang terutama ketika sudah di dalam tubuh inang (Almeida et al, 2021). Infeksi dimulai ketika individu menghirup spora jamur berupa konidia dan/ atau fragmen hifa (Valdez et al, 2022). Pemahaman hubungan antara manifestasi klinis histoplasmosis dan respons biologis inang pada tingkat molekuler dapat diperoleh melalui

pendekatan metabolomik, yang merekam perubahan metabolit sebagai cerminan langsung aktivitas biokimia selama infeksi (Newsom & McCall, 2018).

Profil metabolom merupakan metode analitik yang digunakan untuk mempelajari kumpulan metabolit kecil dalam sistem biologis (Araújo et al, 2022). Metabolom terdiri dari produk-produk yang dihasilkan dari genom, transkriptom, dan proteom (Dai & Shen, 2022). Metabolit dapat berupa senyawa endogen seperti lipid, asam amino, peptida pendek, asam nukleat, gula, alkohol, atau asam organik yang secara rutin diproduksi oleh katabolisme atau anabolisme endogen (Wishart, 2019). Studi terkait metabolomik ini mencakup berbagai molekul metabolit kecil dengan berat molekul rendah (<1.500 Da) yang berperan dalam metabolisme endogen sel termasuk gula, lipid, asam amino, asam nukleat, asam organik, asam lemak, dan lainnya (Dai & Shen, 2022; Lin et al, 2024).

Pemahaman mengenai profil metabolom pada infeksi dapat digunakan untuk mengetahui kondisi fisiologis atau patologis suatu organisme dengan mengkaji perubahan metabolit molekul kecil serta metabolisme yang terkait dalam perubahan biokimia yang terjadi selama penyakit atau infeksi. (Lin et al, 2024) Metode untuk melakukan analisis metabolom dengan menggunakan *Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectroscopy*, *Mass Spectrometry (MS)*, *Liquid Chromatography (LC)*, dan *Gas Chromatography (GC)* (Dai & Shen, 2022). Analisis profil metabolom berpotensi membuka wawasan baru mengenai patogenesis histoplasmosis sekaligus menjadi dasar pengembangan biomarker diagnostik dan target terapi yang lebih akurat dan berbasis mekanisme (Alves et al, 2025).

Tinjauan ini disusun untuk merangkum dan memetakan temuan terkait profil metabolom pada infeksi histoplasmosis yang dilakukan secara sistematis sesuai pedoman PRISMA. Penelitian histoplasmosis sejauh ini lebih banyak menekankan dari aspek klinis dan epidemiologi. Data mengenai perubahan metabolom yang menyertai infeksi masih terbatas dan tersebar dalam berbagai desain penelitian. Sehingga, peran metabolit dan jalur metabolik dalam patogenesis histoplasmosis belum terintegrasi secara sistematis. Melalui tinjauan ini, temuan penelitian diharapkan dapat membantu mengidentifikasi aspek yang masih memiliki keterbatasan jumlah kajian, khususnya terkait aspek metabolom pada infeksi histoplasmosis.

Metodologi

Penelitian menggunakan desain *cross-sectional*. Pengumpulan data dilakukan melalui metode observasional berbasis literatur, dengan memanfaatkan sumber data sekunder dari studi-studi sebelumnya yang relevan dengan topik penelitian, yaitu analisis profil metabolom pada infeksi histoplasmosis. Populasi pada penelitian ini merupakan seluruh artikel/jurnal yang terindeks pada basis data *Google Scholar*, *PubMed*, dan *BioMed*. Proses pemilihan artikel akan dilakukan secara sistematis dan analisis literatur dilaporkan secara rinci menggunakan PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) sehingga teruji validitasnya. Artikel yang dipilih adalah studi ilmiah yang membahas metabolit signifikan yang mengalami peningkatan selama proses infeksi

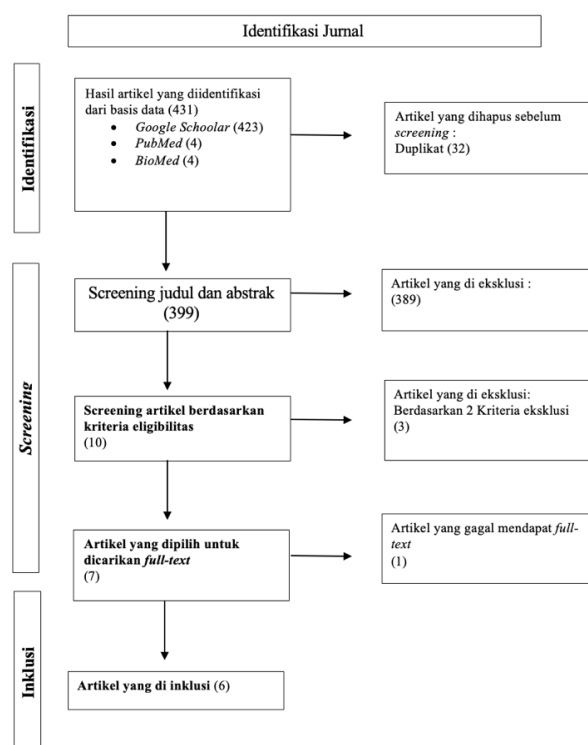
histoplasmosis, jalur metabolik yang mengalami perubahan, serta memenuhi kriteria inklusi.

Kriteria inklusi meliputi studi mengenai metabolom yang disebabkan oleh infeksi histoplasmosis, artikel penelitian asli (*original research*) yang relevan dengan topik metabolomik pada infeksi histoplasmosis, studi yang membahas jalur metabolisme inang yang terpengaruh oleh infeksi histoplasmosis, studi yang menggunakan teknik analisis metabolomik seperti LC-MS/MS, GC-MS, atau metode lain yang valid untuk mengkarakterisasi profil metabolit pada infeksi histoplasmosis, artikel yang dapat diakses secara *full-text*, menggunakan Bahasa Inggris dan Indonesia, dan rentang waktu artikel selama 10 tahun kebelakang (2015-2025).

Besar sampel dalam penelitian ini terdiri dari artikel-artikel yang diperoleh melalui pencarian menggunakan kata kunci yang telah disesuaikan dengan *Medical Subject Headings* (MeSH) dan metode dalam menentukan ruang lingkup penelitian menggunakan kerangka PICO yang terdiri dari *Population, Intervention, Comparison, and Outcome*.

Tabel 1. Kerangka PICO

Konsep	Keterangan
<i>Population</i>	Literatur yang berisi penelitian studi analisis metabolomik pada infeksi histoplasmosis
<i>Intervention</i>	Tidak ada Inteverensi
<i>Comparison</i>	Tidak ada perbandingan
<i>Outcome</i>	Mengetahui profil metabolom pada pasien yang terkena infeksi histoplasmosis berdasarkan studi literatur.



Gambar 1. Proses Seleksi dan Ekstraksi Data

Hasil dan Pembahasan

Sebanyak 6 (enam) artikel terkait profil metabolom pada infeksi histoplasmosis terpilih telah dianalisis melalui proses PRISMA dan sesuai dengan kriteria inklusi. Tabel 2 dibawah ini merangkum hasil dari 6 (enam) studi yang ditinjau, termasuk desain studi, tujuan, metode, serta hasil utama penelitian.

Tabel 2. Matriks Sintesis Literatur

Matriks Sintesis						
N o	Penulis dan tahun	Judul	Desain penelitian	Tujuan	Metode	Hasil utama
1	Adrian Heckart, Jean-Christophe Cocuron, Stephanie C. Ray, Chad A. Rappleye, Ana P. Alonso (2025)	Revealling pathogenesis associated metabolites in <i>Histoplasma capsulatum</i> through comprehensive metabolic profiling.	Experimental laboratory in vitro and in cellulo study	Mengidentifikasi profil metabolom dan metabolit yang berperan dalam proses adaptasi dan patogenesis <i>Histoplasma capsulatum</i> selama infeksi intraseluler dalam makrofag	<i>Histoplasma capsulatum</i> strain G217B dikultur pada media dengan sumber karbon berbeda (glukosa, asam amino, dan kombinasi keduanya), serta diekstraksi dari makrofag murine (model infeksi intraseluler). Analisis metabolom dilakukan menggunakan pendekatan untargeted metabolomics berbasis GC-MS dan LC-MS/MS (mode RP dan HILIC) untuk pemetaan global metabolit, diikuti targeted metabolomics untuk kuantifikasi	Profil metabolit <i>Histoplasma capsulatum</i> selama fase pertumbuhan intraseluler di dalam makrofag menunjukkan penurunan menyeluruh kadar gula dan asam amino, yang mencerminkan kondisi fagosom dengan ketersediaan nutrisi yang terbatas. Dalam keadaan tersebut, terjadi peningkatan selektif beberapa asam amino, terutama cysteine, leucine, dan phenylalanine, yang dimanfaatkan sebagai sumber karbon, nitrogen, dan sulfur untuk menunjang kelangsungan hidup jamur. Selain itu, <i>Histoplasma capsulatum</i> mensekresikan mannitol serta derivat asam amino aromatik seperti anthranilate, phenylacetate, dan indoleacetate, bersama

Matriks Sintesis

No	Penulis dan tahun	Judul	Desain penelitian	Tujuan	Metode	Hasil utama
					metabolit kunci intraseluler. Data metabolom dianalisis secara multivariat (PCA, volcano plot, pathway analysis). Selain itu, data metabolom <i>in vitro</i> dikorelasikan dengan data RNA-seq untuk mengidentifikasi regulasi jalur metabolik yang berhubungan dengan adaptasi patogen dalam lingkungan fagosom.	dengan metabolit asam amino rantai bercabang. Pada media dengan kandungan glukosa tinggi, peningkatan 2-isopropylmalate mencerminkan aktivasi jalur biosintesis leusin, sedangkan pada kondisi berbasis asam amino, peningkatan beta-alanine menunjukkan dominasi proses katabolisme branched-chain amino acid sebagai sumber energi alternatif.
2	Zamith-Miranda Heyman Burnet M.C., Couvillon et al. (2021)	A <i>Histoplasma capsulatum</i> Lipid Metabolic Map Identifies Antifungal Targets	Experimental laboratory in vitro	Mengembangkan peta metabolisme lipid <i>Histoplasma capsulatum</i> berbasis lipidomik dan proteomik serta mengevaluasi jalur metabolik yang berbeda dari inang	Yeast <i>Histoplasma capsulatum</i> strain G217B dikultur pada media terdefinisi, kemudian dianalisis menggunakan pendekatan metabolomik berbasis lipid (lipidomik). Ekstraksi	Penelitian mengidentifikasi 371 spesies lipid dari lima kelas utama (asam lemak, sterol, gliserolipid, sfingolipid, dan gliserofosfolipid) serta 3.215 protein, yang kemudian dipetakan dalam jalur metabolisme lipid <i>Histoplasma</i>

Matriks Sintesis

No	Penulis dan tahun	Judul	Desain penelitian	Tujuan	Metode	Hasil utama
				sebagai target potensial terapi antifungal.	metabolit, lipid, dan protein dilakukan dengan metode MPLEx serta fraksinasi lipid menggunakan pelarut organik. Profil lipid dianalisis dengan LC-MS/MS dan GC-MS untuk mengidentifikasi serta mengkuantifikasi berbagai kelas lipid.	<i>capsulatum</i> . Profil lipid menunjukkan dominasi triacylglycerol, phosphatidylcholine, dan phosphatidylethanol amine. Jalur desaturasi asam lemak dan biosintesis sfingolipid diidentifikasi sebagai jalur metabolik yang berbeda dari manusia dan esensial bagi kelangsungan hidup jamur. Inhibisi kedua jalur tersebut secara signifikan menghambat pertumbuhan <i>Histoplasma capsulatum</i> dan menurunkan beban infeksi intraseluler pada makrofag.
3	Heckart A, Cocuron JC, Ray SC, Rappleye CA, Alonso AP. (2025)	<i>Mapping carbon utilization pathways in Histoplasma capsulatum through ¹³C metabolic flux analysis</i>	Experimental-laboratory in vitro	Memetakan secara kuantitatif jalur pemanfaatan karbon dan distribusi aliran metabolik pada fase yeast patogenik <i>Histoplasma capsulatum</i> untuk	Yeast <i>Histoplasma capsulatum</i> strain G217B dikultur pada media terdefinisi dengan sumber karbon berlabel ¹³ C. Distribusi isotop metabolit intraseluler dianalisis	Penelitian ini menunjukkan bahwa <i>Histoplasma capsulatum</i> memiliki pola pemanfaatan karbon yang khas selama fase yeast patogenik, yang mencerminkan profil metabolom fungsional jamur. Sebagian besar karbon

Matriks Sintesis

No	Penulis dan tahun	Judul	Desain penelitian	Tujuan	Metode	Hasil utama
				<p>uk mengidentifikasi jalur metabolisme utama yang mendukung pertumbuhan, respirasi, dan biosintesis selama infeksi.</p>	<p>menggunakan LC-MS/MS, kemudian dimodelkan dengan ¹³C-metabolic flux analysis (MFA) untuk menghitung aliran karbon melalui jalur glikolisis, glukoneogenesis, siklus TCA, dan jalur terkait. Data fluks didukung oleh analisis komposisi biomassa (protein, lipid, mannitol, dinding sel, dan asam nukleat).</p>	<p>dimanfaatkan melalui respirasi mitokondria, bukan fermentasi, dengan distribusi karbon ke pembentukan protein, lipid, dinding sel, dan mannitol sebagai cadangan karbon. Analisis fluks metabolik juga menunjukkan aktivasi jalur glikolisis, glukoneogenesis, dan methylcitrate cycle secara terkoordinasi. Hasil penelitian ini menegaskan bahwa adaptasi metabolisme karbon merupakan mekanisme penting bagi kelangsungan hidup <i>Histoplasma capsulatum</i> selama infeksi dan berperan dalam patogenesis histoplasmosis.</p>
4	<p>Xie L, Fang W, Deng W, Yu Z, Li J, Chen M, Liao W, Xie J, Pan W (2017)</p>	<p>Proteomic analysis of lysine succinylation of the human pathogen <i>Histoplasma capsulatum</i></p>	<p>Experimental laboratory in vitro</p>	<p>Mengidentifikasi dan memetakan secara global protein yang mengalami modifikasi lysine succinylation pada <i>Histoplasma</i></p>	<p>Penelitian dilakukan secara eksperimental <i>in vitro</i> menggunakan fase yeast <i>Histoplasma capsulatum</i> strain NAM1. Sel jamur dikultur pada suhu 37 °C,</p>	<p>Hasil penelitian menunjukkan bahwa <i>Histoplasma capsulatum</i> mengalami lysine succinylation secara luas pada protein yang berperan dalam metabolisme sentral. Dari total protein yang teridentifikasi, lebih dari separuh merupakan enzim metabolik yang</p>

Matriks Sintesis

No	Penulis dan tahun	Judul	Desain penelitian	Tujuan	Metode	Hasil utama
				<p><i>capsulatum</i> serta menilai keterkaitannya dengan regulasi jalur metabolisme sentral yang mendukung adaptasi dan virulensi selama infeksi.</p>	<p>kemudian dilakukan ekstraksi protein total yang dilanjutkan dengan pencernaan enzimatik menggunakan tripsin. Peptida yang mengalami modifikasi lysine succinylation diperoleh melalui teknik <i>immuno-affinity enrichment</i> menggunakan antibodi spesifik anti-succinyl-lysine. Analisis identifikasi dan kuantifikasi peptida dilakukan dengan liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). Data proteomik selanjutnya dianalisis secara bioinformatik untuk mengidentifikasi protein</p>	<p>terlibat dalam glikolisis, siklus asam sitrat (TCA), glukoneogenesis, serta metabolisme karbon dan energi. Seluruh enzim utama pada siklus TCA ditemukan mengalami succinylation, yang mengindikasikan bahwa modifikasi pascatranslasi ini berperan penting dalam pengaturan aktivitas enzim dan aliran metabolit. Selain itu, succinylation juga ditemukan pada enzim jalur glyoxylate dan metabolisme nitrogen, yang relevan dengan adaptasi jamur terhadap lingkungan intraseluler yang miskin nutrisi. Hasil penelitian tersebut mengindikasikan bahwa modifikasi proteomik berupa lysine succinylation berperan penting dalam pengaturan jalur metabolisme <i>Histoplasma capsulatum</i> selama proses infeksi, sehingga memungkinkan jamur mempertahankan viabilitas dan meningkatkan kemampuan patogeniknya.</p>

Matriks Sintesis

No	Penulis dan tahun	Judul	Desain penelitian	Tujuan	Metode	Hasil utama
					tersuksinilasi serta memetakan keterlibatannya dalam jalur metabolisme sentral, sehingga memberikan gambaran hubungan antara regulasi proteomik dan profil metabolom <i>Histoplasma capsulatum</i> selama infeksi.	
5	Evans, H.M., Schultz, D.F., Boiman, A.J., McKell, M.C., Qualls, J.E., Deepe, G.S. Jr. (2021)	Restraint of Fumarate Accrual by HIF-1a Preserves miR-27a-Mediated Limitation of Interleukin 10 during Infection of Macrophages by <i>Histoplasma capsulatum</i>	Experimental laboratory in vivo and in vitro	Menganalisis peran perubahan profil metabolit siklus asam sitrat (TCA) pada makrofag yang terinfeksi <i>Histoplasma capsulatum</i> , khususnya akumulasi fumarat, dalam respons imun inang dan kontrol pertumbuhan jamur.	Penelitian dilakukan pada <i>bone marrow derived macrophages</i> (BM DMs) dan model tikus dengan defisiensi HIF-1 α yang diinfeksi <i>Histoplasma capsulatum</i> . Profil metabolit intraseluler, terutama fumarat, suksinat, dan malat, dianalisis menggunakan pendekatan analisis metabolomik berbasis LC-MS dan uji biokimia kuantitatif. Aktivitas	Infeksi <i>Histoplasma capsulatum</i> menyebabkan perubahan signifikan pada profil metabolit makrofag, khususnya siklus asam sitrat. Terjadi akumulasi fumarat akibat disrupsi aliran metabolik yang bergantung pada HIF-1 α , yang selanjutnya memengaruhi regulasi respons imun inang melalui penurunan ekspresi miR-27a dan peningkatan produksi IL-10. Pembatasan akumulasi fumarat memperbaiki kontrol imun dan menurunkan beban jamur. Hasil dari penelitian ini menegaskan

Matriks Sintesis

No	Penulis dan tahun	Judul	Desain penelitian	Tujuan	Metode	Hasil utama
6	French C.D., Willoughby R.E., Pan A., Wong S.J., Foley J.F., Wheat L.J., et al. (2018)	NMR metabolomics of cerebrospinal fluid differentiates inflammatory diseases of the central nervous system	Observasional analitik <i>cross-sectional</i>	Menilai peran profil metabolom cairan serebrospinal di alam membedakan penyakit inflamasi sistem saraf pusat, termasuk meningitis akibat <i>Histoplasma capsulatum</i> , serta mengidentifikasi pola metabolit yang mencerminkan proses infeksi.	Sampel cairan serebrospinal dikumpulkan dari pasien dengan penyakit inflamasi sistem saraf pusat yang terkonfirmasi secara laboratorik, termasuk histoplasmosis, serta kelompok kontrol. Analisis metabolom dilakukan menggunakan ¹ H-NMR spectroscopy untuk identifikasi dan kuantifikasi metabolit molekuler kecil. Data dianalisis melalui principal component	bahwa modulasi metabolit TCA merupakan komponen penting dari profil metabolom inang yang berperan dalam patogenesis histoplasmosis. Profil metabolom cairan serebrospinal pada penyakit infeksi sistem saraf pusat menunjukkan perbedaan bermakna dibandingkan kondisi noninfeksi, dengan pemisahan kluster yang konsisten pada analisis multivariat. Pada kelompok infeksi, termasuk meningitis histoplasmosis, ditemukan perubahan signifikan pada metabolit yang berhubungan dengan metabolisme energi dan siklus TCA (pyruvat, glutamat, dan 2-oksoglutarat), metabolisme satu karbon, serta jalur redoks dan glutathione. Kombinasi beberapa metabolit utama mampu mengidentifikasi status

Matriks Sintesis

No	Penulis dan tahun	Judul	Desain penelitian	Tujuan	Metode	Hasil utama
					analysis dan factor analysis, uji statistik nonparametrik dengan koreksi multipel, serta analisis prediktif (classification and regression tree dan random forest) untuk menilai signifikansi biologis dan kemampuan diskriminatif profil metabolit	infeksi dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi. Temuan ini menunjukkan bahwa profil metabolom cairan serebrospinal merefleksikan respons metabolik inang terhadap infeksi <i>Histoplasma capsulatum</i> dan berpotensi dimanfaatkan sebagai pendekatan diagnostik berbasis metabolomik.

Hasil tinjauan dari enam literatur menunjukkan bahwa profil metabolom pada infeksi histoplasmosis ditandai oleh adaptasi metabolik jamur *Histoplasma capsulatum* serta perubahan metabolisme energi pada sel inang. Secara konsisten ditemukan peningkatan signifikan mannitol, asam amino aromatik (phenylacetate, anthranilate, indoleacetate), metabolit branched-chain amino acid, serta lipid struktural seperti triacylglycerol dan fosfolipid membran. Perubahan ini mencerminkan dominasi respirasi mitokondria dan aktivasi glukoneogenesis, disertai keterlibatan jalur siklus asam sitrat (TCA) dan metabolisme lipid sebagai sumber energi alternatif selama infeksi intraseluler.

Berdasarkan studi Heckart et al. (2025) *Histoplasma capsulatum* mempertahankan kelangsungan hidup intraseluler melalui adaptasi metabolom terhadap keterbatasan nutrien fagosom, ditandai oleh ketergantungan pada respirasi dan glukoneogenesis (Crabtree-negative). Berdasarkan analisis metabolomik ditemukan peningkatan signifikan metabolit utama, seperti derivat asam amino aromatik (phenylacetate, anthranilate, dan indoleacetate), metabolit asam amino rantai bercabang, serta mannitol. Temuan ini selaras dengan hasil studi *Mapping carbon utilization pathways in Histoplasma capsulatum through ¹³C metabolic flux analysis* oleh Heckart et al. (2025), yang menunjukkan bahwa *Histoplasma capsulatum* mampu mengalokasikan karbon secara dinamis ke jalur metabolisme sentral selama fase yeast patogenik. Pada kondisi keterbatasan nutrien, jamur ini tidak bergantung pada fermentasi glukosa, melainkan mempertahankan aktivitas respirasi mitokondria dan mengarahkan aliran karbon ke jalur glukoneogenesis, siklus TCA seperti

sitrat, α -ketoglutarat, suksinat, dan malat. Mannitol berperan sebagai penyimpan utama karbon sekaligus penyangga keseimbangan redoks, sedangkan keterlibatan asam amino anaplerotik seperti glutamat dan aspartat mencerminkan keterkaitan erat antara metabolisme karbon dan nitrogen dalam menunjang kebutuhan metabolik jamur selama infeksi.

Adaptasi metabolisme karbon yang melibatkan aktivasi respirasi mitokondria dan siklus asam sitrat (TCA) pada *histoplasmosis* tersebut juga berdampak langsung pada metabolisme sel inang selama infeksi. Studi Evans et al. (2021) menunjukkan bahwa pada infeksi histoplasmosis, perubahan utama pada profil metabolom terjadi pada jalur siklus asam sitrat (TCA) pada makrofag inang, dengan fumarat sebagai metabolit utama yang mengalami peningkatan signifikan. Profil metabolom yang dikur menggunakan LC-MS memperlihatkan peningkatan kadar fumarat, disertai perubahan suksinat dan malat, yang mencerminkan terganggunya aliran metabolik TCA akibat disfungsi regulasi yang bergantung pada HIF-1 α . Peningkatan kadar fumarat ini berperan dalam menggeser respons imun makrofag ke arah antiinflamasi melalui peningkatan produksi IL-10, sehingga menurunkan kemampuan sel inang dalam mengendalikan pertumbuhan *Histoplasma capsulatum*.

Selaras dengan hasil penelitian tersebut, studi metabolomik cairan serebrospinal menggunakan $^1\text{H-NMR}$ oleh French et al. (2018) menunjukkan bahwa pada infeksi sistem saraf pusat oleh *Histoplasma capsulatum*, perubahan utama profil metabolom terjadi pada metabolisme energi, khususnya siklus asam sitrat. Pada pasien dengan infeksi, ditemukan peningkatan kadar piruvat, glutamat, dan 2-oksoglutarat, yang menandakan gangguan pemanfaatan energi sel saraf dan sel imun selama proses infeksi. Selain itu, perubahan metabolit seperti pyroglutamate, glycine, dan formate menunjukkan keterlibatan jalur glutathione dan respons stres oksidatif.

Perubahan aliran metabolit pada jalur TCA tidak hanya terjadi sebagai respons terhadap kondisi lingkungan, tetapi juga dikendalikan secara aktif oleh mekanisme regulasi molekuler. Studi proteomik oleh Xie et al. (2017) mengindikasikan bahwa selama infeksi histoplasmosis, karakteristik profil metabolom dibentuk oleh mekanisme regulasi pascatranslasi terhadap enzim-enzim metabolisme sentral melalui proses lysine succinylation. Pengukuran menggunakan metode LC-MS/MS menunjukkan adanya 463 titik modifikasi succinylation pada 202 protein yang sebagian besar merupakan enzim metabolik yang berperan dalam jalur glikolisis dan glukoneogenesis, siklus asam sitrat (TCA), jalur glyoxylate, serta metabolisme karbon dan energi. Seluruh enzim utama pada siklus TCA, termasuk isocitrate dehydrogenase dan enzim yang bergantung pada succinyl-CoA, mengalami succinylation yang menunjukkan bahwa aliran metabolit penting seperti suksinat, fumarat, dan 2-oksoglutarat diatur secara langsung selama fase yeast patogenik.

Respons metabolik *Histoplasma capsulatum* pada fase infeksi tidak terbatas pada metabolisme karbon dan nitrogen saja, tetapi juga melibatkan perubahan bermakna pada metabolisme lipid. Studi Zamith-Miranda et al. (2021) menunjukkan dominasi adaptasi metabolisme lipid sebagai mekanisme utama kelangsungan hidup *Histoplasma capsulatum*.

Analisis lipidomik berbasis LC-MS/MS dan GC-MS mengidentifikasi 371 spesies lipid, yang didominasi oleh triacylglycerol, phosphatidylcholine, dan phosphatidylethanolamine, mencerminkan peran sentral lipid dalam penyimpanan energi dan stabilitas membran selama fase yeast patogenik.

Simpulan

Tinjauan ini menunjukkan bahwa profil metabolom pada infeksi histoplasmosis ditandai oleh perubahan metabolik yang terstruktur baik pada patogen *Histoplasma capsulatum* maupun sel inang. Pada tingkat patogen, analisis metabolomik menunjukkan dominasi respirasi mitokondria, aktivasi glukoneogenesis, serta pemanfaatan sumber karbon dan nitrogen alternatif, yang ditandai oleh peningkatan mannitol, derivat asam amino aromatik, metabolit branched-chain amino acid, dan lipid struktural. Pada sisi inang, infeksi histoplasmosis berkaitan dengan gangguan metabolisme energi, terutama perubahan metabolit TCA seperti fumarat, piruvat, glutamat, dan 2-oksoglutarat, yang berhubungan dengan modulasi respons imun dan stres oksidatif. Terlepas dari temuan tersebut, jumlah studi metabolomik yang tersedia masih terbatas sehingga memerlukan validasi lebih lanjut pada tingkat klinis. Pendekatan terpadu antara data metabolomik dengan data klinis berpotensi mendukung pengembangan biomarker metabolomik untuk menunjang diagnostik serta meningkatkan pemahaman patogenesis.

Daftar Pustaka

- Almeida, M. A., Baeza, L. C., Almeida-Paes, R., Bailão, A. M., Borges, C. L., Guimarães, A. J., Soares, C. M. A., & Zancopé-Oliveira, R. M. (2021). Comparative Proteomic Analysis of *Histoplasma capsulatum* Yeast and Mycelium Reveals Differential Metabolic Shifts and Cell Wall Remodeling Processes in the Different Morphotypes. *Frontiers in Microbiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.640931>
- Alves, V., Zamith-Miranda, D., Frases, S., & Nosanchuk, J. D. (2025). Fungal Metabolomics: A Comprehensive Approach to Understanding Pathogenesis in Humans and Identifying Potential Therapeutics. In *Journal of Fungi* (Vol. 11, Issue 2). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/jof11020093>
- Araújo, R., Bento, L. F. N., Fonseca, T. A. H., Von Rekowski, C. P., da Cunha, B. R., & Calado, C. R. C. (2022). Infection Biomarkers Based on Metabolomics. In *Metabolites* (Vol. 12, Issue 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/metabo12020092>
- Baker, J., Kosmidis, C., Rozaliyani, A., Wahyuningsih, R., & Denning, D. W. (2020). Chronic pulmonary histoplasmosis-a scoping literature review. In *Open Forum Infectious Diseases* (Vol. 7, Issue 5). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/OFID/OFAA119>

- Baker, J., Setianingrum, F., Wahyuningsih, R., & Denning, D. W. (2019). Mapping histoplasmosis in South East Asia—implications for diagnosis in AIDS. *Emerging Microbes and Infections*, 8(1), 1139–1145. <https://doi.org/10.1080/22221751.2019.1644539>
- Bernardes, J. P. R. A., Tenório, B. G., Lucas, J., Paternina, C. E. M., da Silva, R. K. M., Erazo, F. A. H., Pereira, I. S., de Brito Alves, L. G., Arenas, P. H. R., Bueno-Rocha, I. D., de Oliveira, L. S., Magalhães, E. D., de Sousa, H. R., Paes, H. C., Zancopé-Oliveira, R. M., Matute, D. R., Felipe, M. S. S., de Souza Aguiar, L. M., Charneau, S. & de Melo Teixeira, M. (2025). Mapping *Histoplasma* spp. in bats and cave ecosystems: evidence from midwestern Brazil. *Applied and Environmental Microbiology*, 91(9). <https://doi.org/10.1128/aem.00335-25>
- Dai, X., & Shen, L. (2022). Advances and Trends in Omics Technology Development. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 9). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.911861>
- Fecher, R. A., Horwath, M. C., Friedrich, D., Rupp, J., & Deepe, G. S. (2016). Inverse Correlation between IL-10 and HIF-1 α in Macrophages Infected with *Histoplasma capsulatum*. *The Journal of Immunology*, 197(2), 565–579. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600342>
- French, C. D., Willoughby, R. E., Pan, A., Wong, S. J., Foley, J. F., Wheat, L. J., Fernandez, J., Encarnacion, R., Ondrush, J. M., Fatteh, N., Paez, A., David, D., Javid, W., Amzuta, I. G., Neilan, A. M., Robbins, G. K., Brunner, A. M., Hu, W. T., Mishchuk, D. O., & Slupsky, C. M. (2018). NMR metabolomics of cerebrospinal fluid differentiates inflammatory diseases of the central nervous system. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 12(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007045>
- Heckart, A., Cocuron, J.-C., Ray, S. C., Matheny, G. F., Rappleye, C. A., & Alonso, A. P. (2025). Mapping carbon utilization pathways in *Histoplasma capsulatum* through 13 C-metabolic flux analysis. *MSystems*, 10(10). <https://doi.org/10.1128/msystems.00569-25>
- Heckart, A., Cocuron, J.-C., Ray, S. C., Rappleye, C. A., & Alonso, A. P. (2025). Revealing pathogenesis-associated metabolites in *Histoplasma capsulatum* through comprehensive metabolic profiling. *MSystems*, 10(3). <https://doi.org/10.1128/msystems.00186-25>
- Lin, C., Tian, Q., Guo, S., Xie, D., Cai, Y., Wang, Z., Chu, H., Qiu, S., Tang, S., & Zhang, A. (2024). Metabolomics for Clinical Biomarker Discovery and Therapeutic Target Identification. In *Molecules* (Vol. 29, Issue 10). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/molecules29102198>
- Mittal, J., Ponce, M. G., Gendlina, I., & Nosanchuk, J. D. (2019). *Histoplasma capsulatum*: Mechanisms for pathogenesis. In *Current Topics in Microbiology and Immunology* (Vol. 422, pp. 157–191). Springer Verlag. https://doi.org/10.1007/82_2018_114

- Nacher, M., Couppie, P., Epelboin, L., Djossou, F., Demar, M., & Adenis, A. (2020). Disseminated Histoplasmosis: Fighting a neglected killer of patients with advanced HIV disease in Latin America. *PLoS Pathogens*, 16(5). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008449>
- Newsom, S. N., & McCall, L. I. (2018). Metabolomics: Eavesdropping on silent conversations between hosts and their unwelcome guests. *PLoS Pathogens*, 14(4). <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006926>
- Oladele, R. O., Ayanlowo, O. O., Richardson, M. D., & Denning, D. W. (2018). Histoplasmosis in Africa: An emerging or a neglected disease? In *PLoS Neglected Tropical Diseases* (Vol. 12, Issue 1). Public Library of Science. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006046>
- Pan American Health Organization and World Health Organization. (2020). *Diagnosing and Managig*.
- Richer, S. M., Smedema, M. L., Durkin, M. M., Herman, K. M., Hage, C. A., Fuller, D., & Wheat, L. J. (2016). Improved diagnosis of acute pulmonary histoplasmosis by combining antigen and antibody detection. *Clinical Infectious Diseases*, 62(7), 896–902. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw007>
- Valdez, A. F., Miranda, D. Z., Guimarães, A. J., Nimrichter, L., & Nosanchuk, J. D. (2022). Pathogenicity & virulence of *Histoplasma capsulatum* - A multifaceted organism adapted to intracellular environments. *Virulence*, 13(1), 1900–1919. <https://doi.org/10.1080/21505594.2022.2137987>
- Vasconcellos, I. C. da S., Lana, D. F. D., & Pasqualotto, A. C. (2020). The role of molecular tests in the diagnosis of disseminated histoplasmosis. In *Journal of Fungi* (Vol. 6, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/jof6010001>
- Wijaya, M., Adawiyah, R., & Wahyuningsih, R. (2021). Histoplasmosis: Diagnostic and Therapeutic Aspect. *Indonesian Journal of Tropical and Infectious Disease*, 9(2), 66–76. <https://e-journal.unair.ac.id/IJTID/>
- Wishart, D. S. (2019). Metabolomics for Investigating Physiological and Pathophysiological Processes. *Physiol Rev*, 99, 1819–1875. <https://doi.org/10.1152/physrev.00035.2018.-Metabolomics>
- Xie, L., Li, J., Deng, W., Yu, Z., Fang, W., Chen, M., Liao, W., Xie, J., & Pan, W. (2017). Proteomic analysis of lysine succinylation of the human pathogen *Histoplasma capsulatum*. *Journal of Proteomics*, 154, 109–117. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2016.12.020>
- Zamith-Miranda, D., Heyman, H. M., Burnet, M. C., Couvillion, S. P., Zheng, X., Munoz, N., Nelson, W. C., Kyle, J. E., Zink, E. M., Weitz, K. K., Bloodsworth, K. J., Clair, G., Zucker, J. D., Teuton, J. R., Payne, S. H., Kim, Y. M., Gil, M. R., Baker, E. S., Bredeweg, E. L. & Nakayasu, E. S. (2021). A *Histoplasma capsulatum* Lipid Metabolic Map Identifies Antifungal Targets. <https://journals.asm.org/journal/mbio>