

## **Mekanisme *Escape* dan Respon Imun *innate* terhadap *Candida albicans***

**Putu Oky Ari Tania**

Bagian Biomedik Penelitian Biomolekuler  
Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya  
e-mail: putu.oky@gmail.com

### **Abstrak**

Kandidiasis merupakan infeksi yang disebabkan oleh fungi *Candida albicans*. Insidensi kandidiasis cukup tinggi terutama di Indonesia. Dalam mengembangkan patogenitasnya, fungi ini melakukan beberapa cara sehingga dapat menginvasi dan menghindar (*escape*) dari sistem imun. Sistem imun *Host* harus mampu untuk melakukan respon terhadap antigen yaitu melalui reseptor, aktivasi jalur transduksi serta peran berbagai sel imun. *Candida albicans* merupakan organisme hidup yang berjuang beradaptasi untuk mengembangkan mekanisme *escape* dari respon imun. Telah banyak artikel yang menuliskan respon imun terhadap kandidiasis, namun penulisan ini bertujuan untuk dapat memahami lebih lanjut dan memperbarui informasi mengenai proses biologikal patogenitas fungi dan mekanisme *Candida albicans* dalam menghindari (*escape*) respon imun, peran masing-masing molekul dan sel imunitas *innate*, serta aspek klinis dari infeksi *Candida albicans*. Kita menghadapi tantangan baru dalam terapi infeksi fungi, sehingga dengan memahami mekanisme *escape* dari *Candida albicans*, dapat dikembangkan antifungi atau vaksin *Candida*, sehingga insidensi kandidiasis dapat ditekan.

**Kata Kunci:** *Candida albicans*, kandidiasi, respon imun *innate*

## ***Escape Mechanism and Innate Immunity Response to Candidiasis***

### **Abstract**

*Candidiasis is an infection caused by fungal Candida albicans. The incidence of candidiasis is pretty high in Indonesia. Candida albicans develop their pathogenicity by several ways so that it can invade and escape from the immune system. The host's immune system must always be vigilant to recognized antigen through various receptors, activation of the transduction pathway and activation of various immune cells. But as organisms that struggle to survive, Candida also develops mechanisms to escape the immune response. There are so many articles have written the immune response against candidiasis, this review aims to understand more and updating information about the biological processes of pathogenicity of fungi and the mechanism of Candida albicans in escaping immune responses, the role of each innate molecule and immune cell, and clinical aspect to Candida albicans infections. We already facing the big challenges against therapy of fungal infection, so by understanding the escape mechanism of Candida albicans, it is possible to developed antifungal or Candida vaccine in the future, therefore the incidence of candidiasis can be suppressed.*

**Keywords:** *Candida albicans*, candidiasis, innate immunity

## PENDAHULUAN

Kandidiasis atau kandidosis adalah infeksi yang disebabkan oleh jenis fungi dari genus *Candida* (Sardi *et al*, 2013). Terdapat sekitar 600.000 spesies fungi, namun hanya 0,1% atau 600 spesies fungi yang dapat menyebabkan pathogen di manusia. Jenis fungi yang paling umum terdapat pada manusia adalah spesies *Candida*, dan fungi yang paling banyak dijumpai adalah *Candida albicans*. *Candida albicans* merupakan fungi polimorfik yang berada sebagai komensal pada jaringan mukosa, selain itu juga terdapat spesies *Candida* lain yaitu *C. glabrata*, *C. parapsiosis*, *C. tropicalis*, dan *C. krusei* (Naglik, 2014).

Insiden kandidiasis masih sangat tinggi di Dunia dan 70% dari kandidiasis disebabkan *Candida albicans*. *Candida albicans* merupakan fungi oportunistik penyebab sariawan (Kusmammoto, 2004), bahkan menurut Naglik (2014) kandidiasis menyumbang angka morbiditas tinggi dan motilitas dalam jumlah jutaan dari individu di dunia. Kandidiasis pada vagina terjadi pada 75% wanita di usia reproduktif setara dengan 39 juta terinfeksi tiap tahun. Infeksi *Candida* juga umum bermanifestasi oral pada infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dengan 50% pasien HIV positif dan 90% pasien AIDS mengalami kandidiasis oral, selain itu

genus ini menyebabkan penyakit mucosal. Menurut Pal (2017), dari 400.000 penyakit kandidiasis yang disebabkan karena *Candida albicans* di seluruh dunia menyebabkan 46-75% kematian.

*Candida albicans* merupakan pathogen oportunistik yang merupakan fungi pleomorfik, yaitu mikroorganisme yang memiliki kemampuan mengubah bentuk dan ukuran akibat respon terhadap lingkungannya, yaitu menjadi bentuk *yeast* atau hifa/filamen (Soloviev *et al*, 2011). Kemampuan *C. albicans* untuk mengubah morfologi antara *yeast* dan bentuk filamen merupakan kondisi penting bagi kemampuan patogenitasnya di permukaan mukosa inangnya (Naglik *et al*, 2014).

Sebagai organisme komensal, *C. albicans* memiliki kemampuan untuk menghindari (*escape*) dari perondaan imun (*Surveillance*) inangnya. Pada awalnya *C. albicans* akan menempel pada sel inang melalui bentuk *yeast* yang hidup normal di permukaan kulit dan mukosa tanpa menimbulkan respon imun inangnya. Pembentukan hifa dapat melakukan invasi dan infiltrasi pada jaringan dan berperan terhadap patogenitas penyakit. Formasi hifa ini dapat membentuk biofilm yang berfungsi sebagai perlindungan dari terapi antifungi, *escape* sel-sel pathogen dari sistem imun dan sebagai sumber infeksi

maupun kekambuhan infeksi *C. albicans* (Li *et al*, 2019)

## PEMBAHASAN

### Virulensi dan patogenitas *Candida albicans*

*Candida albicans* bukan hanya pathogen pada individu yang sehat, tetapi dapat juga menyebabkan kandidiasis sistemik yang parah pada pasien dengan imunokompromi (Kiyoura dan Tanai, 2015). Patogen umumnya mengembangkan mekanisme yang memungkinkan terjadi kolonisasi dan infeksi pada tubuh inang. *C. albicans* sangat beradaptasi pada manusia sebagai organisme komensal (Naglik, 2014). Organisme komensal adalah mikroorganisme yang tidak menginduksi kerusakan atau menimbulkan kerusakan klinis yang tidak nampak setelah infeksi primer (Forstythe and Bienenstock, 2010). *C. albicans* dapat mengembangkan strategi efektif dan faktor-faktor utama yang dibutuhkan untuk melakukan kolonisasi pada jaringan inang, tetapi memiliki potensi menyebabkan penyakit pada kondisi lingkungan yang sesuai. Faktor virulensi yang terekspresi dan dibutuhkan oleh *C. albicans* dalam menyebabkan penyakit tergantung dari daerah infeksi (seperti mukosal atau sistemik), tahapan infeksi atau sifat alami respon *host* (Naglik, 2014).

Kemampuan *C. albicans* untuk menginfeksi *host* yang beragam didukung oleh faktor virulensi dan sejumlah karakteristik dengan kisaran yang luas sehingga dapat mengelabui (*escape*) dari sistem imun. Fungi *C. albicans* dapat menyebabkan 2 tipe utama infeksi pada manusia yaitu infeksi superfisial seperti kandidiasis oral dan vaginal, dan infeksi sistemik yang mengancam nyawa. Sejumlah karakteristik *C. albicans* tersebut antara lain **(1) perubahan morfologi antara bentuk yeast dan hifa, (2) ekspresi adhesins dan invasins pada permukaan sel, (3) thigmotropism, (4) pembentukan biofilm, dan (5) sekresi enzim hidrolitik** yang diduga merupakan faktor virulensi (Mayer *et al*, 2013).

Perubahan fenotip atau morfologi dari fungi ini juga berkontribusi sebagai mekanisme menghindari sistem imun, seperti perubahan warna menjadi putih keburaman/ tidak tembus cahaya (*opaque*) (da Silva-Rocha *et al*, 2014). Kemampuan polimorfisme mikroorganisme ini yaitu kemampuan *C. albicans* tumbuh baik dalam bentuk tunas *yeast* ovoid atau sebagai sel ellipsoid memanjang dengan sekat-sekat septa (*pseudohyphae*) atau hifa-hifa berdinding. Pada kondisi lingkungan yang sesuai pH <6, *C. albicans* tumbuh dominan dalam bentuk *yeast*, sementara jika pH > 7, temperatur fisiologi

dan keberadaan CO<sub>2</sub> akan terjadi pertumbuhan hifa yang merupakan mekanisme komunikasinya. Perubahan *C. albicans* dari morfologi yeast ke bentuk hifa disebut dengan *dimorphism*. Pada kondisi yang tidak menguntungkan seperti kurangnya sumber makanan, mikroorganisme ini akan menghasilkan serum N-asetilglukosamin (Mayer *et al*, 2013).

Satu bentuk patogenitas dari *C. albicans* adalah kemampuannya untuk membentuk klamidospora yaitu sel-sel yang berwujud refraktil (berwarna terang), berdinding tipis dan dibentuk pada hifa terminal (ujung) atau lateral (samping) dan sesekali pada pseudohifa. Bentuk klamidospora ini akan berkembang pada lingkungan dengan oksigen terbatas dan pada suhu yang relatif rendah (Nasution, 2013).

Fungi ini memiliki seperangkat protein khusus yang membantunya untuk melekat pada sel *C. albicans* atau mikroorganisme yang lain, pada permukaan abiotik dan pada sel *host*. Molekul adhesin adalah agglutinin-like sequence (ALS) dan Hwpl. Kedua protein ini juga menunjukkan kontribusinya pada pembentukan biofilm dengan kerja sebagai adhesin pelengkap. Dalam mekanisme endositosis, *C. albicans* mengekspresikan protein pada permukaan sel atau invasins

yang memediasi ikatan dengan ligan *host* (E-cadherin dan N-cadherin). Dua molekul invasins yang telah diidentifikasi adalah Als3 yang juga berperan sebagai adhesins, dan Ssal (Mayer *et al*, 2013).

Thigmotropism merupakan mekanisme yang memicu pembentukan hifa dan biofilm pada *C. albicans*. Kontak dengan permukaan akan menyebabkan sel yeast *Candida* berubah menjadi hifa. Respons tersebut dapat menginduksi permukaan yang secara topografi menyerupai *host*, akan mengarahkan pertumbuhan hifa. Hifa dapat merasakan topografi permukaan melalui thigmotropism (Brand, 2012).

Faktor virulensi dari *C. albicans* dihasilkan juga enzim hidrolitik antara lain proteinase dan fosfolipase. Diantara beberapa faktor tersebut, enzim hidrolitik ekstraseluler SAPs (*secreted aspartyl proteinases*) diduga menjadi salah satu faktor virulensi utama yang berperan pada pertumbuhan *candida* karena enzim tersebut membuka jalan untuk pelekatan/*adhere*, penetrasi dan untuk invasi ke jaringan (Deepa *et al*, 2015).

#### **Patogenitas *Candida albicans* pada Permukaan Mukosa**

*Candida* memiliki kemampuan menginfeksi tiap jaringan pada inang yang mengalami defisiensi imun melalui imunitas *innate* ataupun adaptif

(Deorukhkar, 2017). Hal yang paling penting untuk pertahanan terhadap patogen adalah bagaimana inang dapat membedakan antara mikroba komensal dan patogenik terutama mikroba patogen yang bersifat oportunistik seperti *Candida albicans*. Secara normal, fungi jenis ini tidak menyebabkan kondisi patologis. Jika terjadi perubahan pada lingkungan lokalnya seperti perubahan mikrobiota normal atau pertahanan imun inang yang kompromi/ toleran, dapat menyebabkan fungi ini menjadi patogen.

Keadaan patogen yang disebabkan fungi ini antara lain pada pasien dengan imunokompromi dan terjadi pula infeksi vagina pada wanita usia produktif. Terdapat beberapa faktor virulensi yang menentukan peran pada infeksi *C. albicans*, namun yang paling banyak dipelajari adalah pembentukan hifa yang mengawali terjadinya invasi, terutama peran sel epitel/ *Epithelial Cells* (ECs) dalam permukaan mukosa (Moyes and Naglik, 2011).

#### Adhesi *C. albicans* menembus sel epitel

Pertahanan inang dari kerusakan yang diakibatkan *C. albicans* melalui barier mekanik sebagai pertahanan terhadap penetrasi *Candida* ke permukaan epitel, selain itu sekresi antimikroba terlarut, dan mekanisme imun baik *innate* maupun *adaptive*. Sel epitel pada permukaan

mukosal merupakan formasi unik dimana terjadi kontak konstan dengan *C. albicans* sehingga merupakan pertahanan garis pertama melawan fungi. Potensi infeksi sistemik menjadi fatal jika dapat menembus barier mukosal sehingga interaksi sel epitel dan *C. albicans* sangat penting untuk diketahui, termasuk mengenali apakah *C. albicans* merupakan organisme komensal atau patogenik (Naglik *et al*, 2011).

Menurut Nasution (2013), faktor virulensi pada spesies ini juga ditentukan dari dinding selnya karena bagian ini secara langsung melakukan kontak dengan sel inang. Dinding sel *C. albicans* mengandung substansi derivatif dari mannoprotein yang bersifat immunosupresif dan menekan sistem imun inang, yang akibatnya meningkatkan pertahanan *C. albicans* dari sistem imun. Selanjutnya fungi ini akan berada pada tahap adhesi yaitu ekspresi berbagai antigen pada permukaan sel fungi yang dikenali oleh berbagai protein ekstraseluler pada permukaan sel epitel inang. Tahapan adhesi ini akan menyebabkan perubahan bentuk *C. albicans* dari blastofor mejadi bentuk klamidospora. Pesudohifa yang dihasilkan menambah besar virulensinya karena hifa memiliki ukuran lebih besar dari spora, yang akan lebih menyulitkan makrofag untuk memfagositosis. Selain ini

keberadaan multipel bastokonidia pada filament hifa meningkatkan tingkat infeksi.

Penetrasi epitel inang melalui hifa oleh enzim protease akan memberikan kesempatan fungi ini untuk menempel pada permukaan lebih dalam yaitu mukosa dan berebutan nutrisi dengan mikroba komensal lainnya. Mikrofora yang terganggu menyebabkan peningkatan infeksi dari fungi ini.

#### Pembentukan biofilm

Mekanisme pertahanan *C. albicans* dapat melalui pembentukan biofilm. Kemampuan fungi ini dalam membentuk biofilm dapat terjadi melalui tiga langkah penting yaitu adhesi dan kolonisasi sel *C. albicans* pada permukaan host, pertumbuhan dan proliferasi sel, pembentukan lapisan basal dan pembentukan pseudohifa atau hifa dengan sekresi matriks ekstraseluler.

Pembentukan hifa sebagai kunci pertumbuhan struktur 3 dimensi dari biofilm fungi, yang merupakan masalah klinis karena terkait dengan resistensi terhadap terapi antifungi (Brand, 2012). Biofilm matang akan lebih resisten terhadap agen antimikroba dan juga resisten terhadap komponen sistem imun *host*, dibandingkan bentuk sel planktonic/yeast. Hal ini dikarenakan arsitektur biofilm yang kompleks, terdapat matriks biofilm

dan peningkatan ekspresi pompa *efflux* obat dan *plasticity* metabolik. Proein *Heat shock protein* (Hsp90) diketahui sebagai pengatur penyebaran biofilm *C. albicans*, sehingga protein ini penting untuk dicermati sebagai protein yang berperan dalam resistensi terhadap obat antifungi biofilm (Mayer *et al*, 2013).

#### **Aspek Klinis Infeksi *Candida albicans***

*Candida albicans* dapat menyebabkan 2 tipe infeksi pada manusia yaitu infeksi superfisial seperti kandidiasis oral dan vaginal, dan infeksi sistemik. Infeksi superfisial seringkali berdampak pada kulit atau membran mukosa dan dapat diobati secara tuntas dengan obat antifungi topikal. Sedangkan infeksi yang *invasive* atau menunjukkan gejala sistemik seringkali mengancam nyawa.

*Candida albicans* adalah salah satu mikroorganisme yang paling sering diidentifikasi sebagai agen infeksi nosocomial yang dapat menginvasi di setiap sisi pada *host* dari jaringan dan organ terdalam maupun sisi permukaan atau superfisial (Tsui *et al*, 2016). Pada penelitian (Raz-Pateur *et al*, 2011), spesies *C. albicans* dapat menempel pada epidermis manusia lebih besar jumlahnya dibandingkan spesies lain. Sejumlah besar *C. albicans* berproliferasi di kulit sesudah infeksi hari pertama pada konsentrasi yang paling rendah. Fungi ini dapat menempel

pada sel epitel bukal atau vaginal dan pelekatannya berperan penting dalam pathogenesis kandidiasis mukokutan.

Fungi ini termasuk pathogen utama dari infeksi fungi, yang ketika masuk ke peredaran darah dapat menginfeksi banyak organ dan menghadapi beberapa kondisi yang menginduksi sel *Candida* beradaptasi sehingga menyebabkan suatu penyakit. Sistemik kandidiasis berhubungan dengan 2 faktor yaitu kerentanan *host* dan atau peningkatan virulensi fungi selama proses infeksi (Arita *et al*, 2019).

Pada infeksi superfisial dapat diobati dengan sukses menggunakan obat antifungi topikal. Infeksi sistemik dapat diterapi melalui oral atau intravena. Formulasi baru antifungi antara lain adalah *liposomal amphotericin B*, *amphotericin B lipid complex*, *amphotericin B colloidal dispersion*, *amphotericin B* sampai formulasi *lipid nanosphere*, *itraconazole*, dan  *$\beta$ -cyclodextrin itraconazole*, mamupun kombinasi satu atau lebih senyawa antifungal.

Terapi alternatif yang potensial termasuk penggunaan bahan aktif yang didapat dari sumber produk alami, agen sintetik atau material yang telah menunjukkan keaktifan secara *in vitro*. Selain itu aktivitas antibiofilm ditunjukkan dari terpen dan keefektifan dari carvacrol, geraniol dan thymol. Senyawadengan

aktivitas antimikologikal lain yang didapat dari tanaman adalah saponin, alkaloid, peptide dan protein (Spampinato and Leonardi, 2013).

### **Pengenalan sistem imun *innate* terhadap *Candida albicans***

Imunitas *innate* atau bawaan merupakan lini pertama dari pertahanan non spesifik terhadap pathogen yaitu *C. albicans*. Respon non spesifik ini akan diaktifkan sesegera mungkin saat pengenalan mikroba dan merupakan peran inti dalam mengontrol "*fungus burden*", sehingga dapat mencegah penyakit. Pengenalan imunitas *innate* terhadap *Candida* terjadi melalui pengenalan bentuk-bentuk molekuler pathogen atau *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs) yang akan dikenali oleh reseptor dari inang yang disebut *Pattern Recognition Receptors* (PRRs) (Naglik, 2014). Seperti telah disebutkan bahwa pada tahap penempelan dengan sel epitel inang, pertahanan akan dibentuk melalui regulasi sitokin.

### Imunitas Humoral

Pada tahap adhesi, antigen pada fungi akan dikenali oleh berbagai reseptor sel imun seperti Toll-like Receptors (TLRs), reseptor C-type lectin Receptors (CLRs). Selain itu pada tahapan ini akan diproduksi sitokin proinflamasi dan kemokin pada berbagai sel termasuk sel epitel (Kiyoura

and Tamai, 2015). Adhesi dan penempelan fungi akan diikuti oleh pelepasan mediator adhesi sehingga membantu pengenalan antara molekul antigenik fungi dengan sel atau molekul imun *innate*. Protein yang berperan sebagai mediator adhesi dibedakan menjadi protein serum (serum albumin dan transferin, fibrinogen, fragmen komplemen C3D dan iC3b), protein matriks ekstraseluler (laminin, fibronektin, entacin, vitronektin, kolagen), mannan adhesins dan protein binding lainnya (mannan adhesins, protein hidrofobik, fimbriae, *plastic-binding protein*, *epithelial binding lectin-like protein*, *agglutinin-like proteins*) (Nasution, 2013).

Sitokin memiliki peran besar selain sebagai modulator fungsi sel efektor antifungi, juga berperan sebagai pengatur pada perkembangan dan diferensiasi subset sel Thelper (CD4+) (Romani, 2000). Aktivasi sel Thelper menyebabkan produksi kemokin dan sitokin pro-inflamasi seperti IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , dan TNF- $\alpha$ . Sedangkan sitokin anti inflamasi IL-10 berperan dalam pemrosesan antigen oleh *Antigen Presenting Cells* (APCs) yaitu sel dendritik. IL-10 berperan selama fase akhir infeksi yang mengawali eliminasi dari fungi tersebut (Seleem *et al*, 2016). Menurut Masfufatun *et al* (2018) pada fase planktonik yaitu awal infeksi *C. albicans*

akan nampak peningkatan baik sitokin anti inflamasi IL-10 dan pro inflamasi IL-6, sedangkan pada awal pembentukan biofilm yang merupakan tahapan virulensi *Candida* akan terjadi pula peningkatan kadar IL-10. Kadar sitokin IL-6 dan IL-10 meningkat ketika fase inflamasi pada tahap patogenik yang ditunjukkan pada hari ke 28 setelah infeksi *C. albicans* pada tikus.

Beragam sitokin dan kemokin yang menghambat fungi ini akan disekresi oleh sel epitel, selain itu pada permukaan kulit juga mengandung berbagai substansi seperti asam lemak bebas yang menghambat pertumbuhan dan pembelahan dari *candida*. Pada rongga mulut juga dihasilkan saliva yang berperan sebagai antimikrobia termasuk lisosim, laktoperoksidase histatin, kalprotektin dan laktoferin (Deorukhkar, 2017). Histatin adalah protein kaya akan histidin yang disekresi kelenjar parotid dan submandibular-sublingual saliva pada manusia, yang merupakan fungisidal paling poten terhadap *C. albicans*. Beberapa sel seperti sel epitel, memproduksi famili  $\beta$ -Defensin yang berperan dalam melawan fungi, termasuk  $\beta$ -Defensin 2 dan 3 merupakan antifungi terhadap *C. albicans*. Peptida antimicrobial lain yang disintesis dan disekreikan oleh sel epitel, netrofil dan sel imun adalah LL-37 yang berperan

sebagai kemoatraktan untuk netrofil dan monosit (Kiyoura and Tamai, 2015).

Penetrasi *C. albicans* ke jaringan lain maupun mukosa akan mengaktifkan faktor-faktor dan mediator pada serum termasuk aktivasi kaskade komplemen yang mengawali opsonisasi, fagositosis dan kerusakan intraseluler dari fungi ini (Deorukhkar, 2017). *Candida* mengaktifkan 3 jalur aktivasi komplemen yaitu jalur klasik, alternatif dan MBL (*Mannose-Binding Lectin*). Permukaan sel *Candida* dilapisi dengan monoprotein dengan produksi berlebih yang selanjutnya akan mengaktifkan jalur MBL, yang berfungsi untuk opsonisasi, fagositosis maupun fungsi komplemen lainnya (Naglik, 2014).

Interaksi antara komplemen C3b dan reseptor komplemen CR3 dibutuhkan untuk proses fagositosis sel *Candida*. Protein pada dinding sel *Candida* seperti Gpml, Pral, dan Gpd2 dapat berikatan dengan dengan komponen komplemen seperti faktor H, FHL-1, C4BP dan plasminogen yang menyebabkan pembelahan dari C3. Interaksi antara C3b dan CR3 juga berperan pada penghambatan pertumbuhan hifa dan produksi sitokin oleh limfosit. Sedangkan MBL dapat menghambat pertumbuhan *Candida* dan meningkatkan pelepasan sitokin TNF $\alpha$  dari monosit yang terinfeksi *Candida*. Anafilatoksin C3a yang dilepaskan

dari C3 juga memiliki aktivitas antifungi (Naglik, 2014).

Infeksi dari *Candida* juga dapat mengaktifkan komplemen C5 dan berperan utama dalam proses inflamasi, yang dapat membelah menjadi C5a dan C5b. C5a adalah komponen inflamasi kuat dan menginduksi respon inflamasi dan merekrut sekaligus mengaktifkan sel efektor seperti makrofag, netrofil, eosinofil, basofil, sel mast dan sel inflamasi yang lain. Sedangkan C5b dapat meneruskan aktivasi komplemen lainnya dan komplemen terminal sehingga terbentuk MAC (*Membrane Attack Complex*) (Zipfel and Skerka, 2012).

#### Imunitas Seluler

Pertahanan imunitas *innate* terutama yang melibatkan komponen seluler utamanya dilakukan melalui proses fagositosis. Langkah pertama dari proses fagositosis ini melibatkan makrofag maupun sel polimorfonuklear (PMN) yang mengenali molekul *pathogen-associated molecular patterns* PAMPs pada dinding sel *Candida* melalui *pattern recognition receptors* (PRRs) yang berlokasi pada membran sel fagosit, endosom, dan sitoplasma. Pengikatan reseptor tersebut mampu memfagosit dan menghancurkan sel fungi dalam fagolisosom melalui sejumlah mekanisme oksidatif dan nonoksidatif, termasuk produksi ROS

dan RNS, ekspresi beberapa peptida antimikroba dan aktivitas enzim hidrolitik. Fungi dan bakteri menginduksi pembentukan *neutrophil Extracellular Traps* (NETs) melalui PMN yang teraktivasi yang memenangkap dan membunuh fungi dan bakteri secara ekstraseluler (Rudkin *et al*, 2013).

Pada fagositosis diperankan oleh makrofag, neutrofil, dan sel dendritik yang akan "menelan" *C. albicans*. Dinding sel pada fungi ini mengandung mannans,  $\beta$ -glucans dan kitin yang merupakan faktor virulen dan mengaktifkan fagositosis. Fagositosis  $\beta$ -glucans oleh makrofag selanjutnya mengaktifkan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS). Pada percobaan *in vitro* fagositosis pada fungi mengaktifkan sel dendritik untuk memproduksi interleukin-12 yang dibutuhkan untuk diferensiasi sel T helper 1 (Kiyoura dan Tamai, 2015).

Myeloperoksidase (MPO) adalah salah satu protein yang melimpah ditemukan pada neutrofil yang memediasi aktivitas antimikroba yang efisien dan membantu pada proses awal infamasi. MPO dapat mengkatalisasi oksidasi klorida dan ion halide lainnya yang terdapat pada hydrogen peroksida sehingga membentuk asam hipoklorus dan produk reaktif lainnya sebagai antimikroba yang efisien. Mekanisme yang membentuk radikal

oksidatif dapat merusak fungsi melalui produksi modifikasi protein, penghancuran asan nukleat dan peroksidasi lipid (Anshour, 2015)

### **Sel Epitel**

Epitel mukosa dikenali sebagai pertahanan pertama setelah kontak awal oleh serangan patogen. Interaksi antara epitel dan mikroorganisme menyebabkan komensalisme atau kerusakan barier pada permukaan mukosa. Proses infeksi *C. albicans* meliputi adhesi, invasi dan kerusakan sel. Selama penempelan awal dari *C. albicans* pada permukaan epitel, sejumlah besar *adhesion molecules* yang khusus diperlukan untuk membentuk pengikatan dengan inang, seperti protein Hwp1p, Eap1p, Iff4p, Ssa1p, dan Als (Als1-7p dan Als9p). Adhesi dapat memungkinkan *C. albicans* untuk mengembangkan virulensinya. *C. albicans* memasuki sel epitel inang dapat melalui dua mekanisme termasuk endositosis dan penetrasi aktif. Endositosis dimediasi melalui adhesi dengan mendorong aktin sel epitel berkumpul di sekeliling mikroorganisme untuk menghasilkan pseudopoda yang bekerja sebagai jaring-jaring untuk menangkap patogen. selama invasi fungi, Als1 dan Als3 menginduksi endositosis melalui ikatan E-cadherin pada sel epitel oral (Qin *et al*, 2016).

Pelepasan mediator inflamasi dari sel epitel merupakan langkah penting untuk membentuk pertahanan termasuk merekrut leukosit inflamasi dan pembentukan peptida pertahanan pada inang *Host Defense Peptides* (HDP). Selama kolonisasi dan induksi suatu penyakit, *C. albicans* akan menyerang sel epitel sehingga terjadi kerusakan sel epitel dan melepaskan alarmins. Pada mukosa sel epitel akan terekspresi sejumlah reseptor yang akan mengenali *C. albicans* termasuk *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR), *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2), dan E-cadherin yang mengenali hifa *C. albicans* dan menginisiasi mekanisme invasi fungi (Verma *et al*, 2016).

#### **Neutrofil**

Neutrofil merupakan sel imun efektor yang paling penting dalam membunuh fungi. Menurut Gazendam *et al* (2016), terdapat dua mekanisme neutrofil membunuh *C. albicans*, yaitu keberadaan opsonin pada fungi tersebut. Mekanisme pertama, sel fagosit membunuh *C. albicans* yang tidak teropsonin, bergantung pada pengenalan CR3 (*Complement Receptors 3*) melalui Syk yaitu *spleen tyrosine kinase* yang merupakan protein tirosin kinase non reseptor yang diekspresikan di hampir semua sel hematopoietik. Selain itu melalui sinyal *phosphatidylinositol-3-kinase* (PI3K)

namun tidak membutuhkan aktivasi enzim NADPH oksidase (Small *et al*, 2018).

Mekanisme kedua, untuk pembunuhan *C. albicans* yang teropsonin melalui fagosomal, bergantung pada reseptor Fc gama, Protein Kinase C (PKC) dan produksi ROS melalui sistem oksidase NADH. Neutrofil utamanya memfagositosis *candida* yang tidak teropsonisasi melalui TLRs dan CTLs. Jika terjadi fagositosis akan mengawali terjadinya pembunuhan *candida* melalui intra dan ekstraseluler melalui mekanisme oksidatif dan nitrosatif. Granul-granul pada neutrofil mengandung protein antimikrobal termasuk defensins, laktoferin, lisosim, myeloperoksidase dan elastase. Neutrofil memproduksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) selama oksidatif *burst*, yang memerlukan ikatan antara enzim NADPH oksidase di sitoplasma dan membran fagosomal. Pertama, radikal superoksida dihasilkan selanjutnya dilepaskan menjadi hydrogen peroksida. Berikutnya, myeloperoksidase menggunakan hydrogen peroksida untuk membentuk asam hipoklorus yang merupakan molekul oksidatif yang bereaksi dengan amina untuk membentuk kloramina sebagai antimikroba. Neutrofil mengekspresikan *inducible nitric oxide synthetase* (iNOS) yang membentuk *nitric oxide* (NO) dari arginin dan oksigen. NO ini bersifat sangat reaktif.

Mekanisme lain dalam membunuh *Candida* adalah pembentukan *neutrophil extracellular traps* (NETs) yang dibentuk selama proses kematian sel neutrofil yaitu NETosis. Pada proses ini, neutrofil akan 'meledak' melepaskan jaring-jaring kromatin yang terlapis oleh serin protease, peptida antimikrobia (calprotectin) dan komponen mikrobisidal (Naglik, 2014). NETs tidak hanya memerangkap patogen mikrobia tetapi juga membunuh patogen tersebut, formasi NETs ini memerlukan keberadaan ROS (Small *et al*, 2018).

#### **Monosit dan Makrofag**

Makrofag memiliki kemampuan dalam melakukan proses fagositosis dan merupakan *antigen presenting cells* (APCs) untuk mengaktivasi sel T. selama aktivasi, makrofag berdiferensiasi menjadi dua subset yang secara fenotip dan fungsinya berbeda, yaitu M1 dan M2. terlibat dalam perbaikan luka dan pembentukan matriks ekstraseluler. makrofag M1 menggunakan mekanisme pembunuhan *Candida* baik melalui oksidatif dan nitrosatif mekanism Makrofag M1 merupakan mikrobisidal dan proinflamatori, sementara makrofag M2, tetapi khususnya melalui sintesis RNS, NO melalui aksi iNOS sehingga dapat membunuh *Candida* yang terfagositosis. Makrofag ini juga mensekresikan TNF $\alpha$  dan kemokin CCL9 dan CXCL10 yang merupakan ligan terhadap reseptor CXCL9

pada sel Th dan NK. Makrofag M2 sebaliknya, mendukung persistensi/ kegigihan fungi dalam makrofag sehingga memungkinkan mekanisme penghindaran imun. Makrofag ini mengekspresikan *Mannose receptor/ MR* (CD306) menghasilkan peningkatan fagositosis *Candida* (Naglik, 2014).

#### **Sel Dendritik**

Sel dendritik merupakan salah satu APC yang professional. Proses maturasi sel dendritik menjadi penghubung antara imunitas *innate* dan *adaptive*. Sel ini memiliki peran utama dalam serangkaian proses diantaranya deteksi patogen fungi melalui PRRs di permukaan, mensekresi sitokin, menelan partikel patogen melalui fagositosis, dan selanjutnya mempresentasikan antigen ke sel T. Respon imun diinisiasi dengan pengenalan PAMPs oleh PRRs yang diekspresikan di permukaan sel dendritik. Sebagian besar PRRs untuk pengenalan *C. albicans* seperti TLRs, CLR, dan FC $\gamma$ R dimiliki oleh sel dendritik. Sub grup CLR yaitu MR (*Mannose receptor*) dan DC-SIGN (*Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non-integrin*) yang dikenal juga dengan CD209, sangat penting dalam memediasi pengenalan dan internalisasi *C. albicans* oleh sel dendritik. *C. albicans* memasuki sel dendritik melalui DC-SIGN yang mengakibatkan dihambatnya

NADPH oksidatif dan produksi ROS. Dectin-1 dapat mengaktifkan NF- $\kappa$ B di sel dendritik melalui sinyal molekul adaptor CARD9 (*Caspase Recruitment Domain-containing Protein 9*) dan maturasi sel dendritik. Produksi sitokin IL-12 dan TNF $\alpha$  dimediasi oleh kerjasama dari dectin-1 dan TLRs pada sel dendritik. Selanjutnya setelah antigen diinternalisasi oleh sel dendritik akan dibawa ke endosome dan lisosom untuk selanjutnya dipresentasi ke sel T yang selanjutnya akan mengaktifkan dan terjadi diferensiasi sel T (Qin *et al*, 2016).

#### **Sel Natural Killer**

Penyebutan *Natural Killer* (sel NK) berasal dari kemampuannya untuk membunuh sel tumor. Aktivitas antitumor sel NK terhadap respon *host* melawan beberapa pathogen diantaranya cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus atau virus hepatitis B dan C, bakteri gram positif dan negatif, bakteri intraseluler. Sel NK akan mengeliminasi sel target dengan molekul sitotoksik seperti perforin, granzim B yang tersimpan pada granula-granula, atau melalui apoptosis. Sel NK bersifat sitotoksik terhadap germinal tubule pada *C. albicans* dan selanjutnya mampu untuk melakukan fagositosis terhadap fungi tersebut (Schmidt *et al*, 2017).

Sel NK juga berkontribusi dalam respon imun secara tidak langsung dengan

cara pembentukan sitokin GM-CSF, IFN $\gamma$  dan TNF- $\alpha$  yang mengaktifkan sel-sel imun seperti PMNs, sel dendritik, makrofag dan sel T yang lain. Produksi IFN $\gamma$  oleh sel NK diturunkan oleh *C. albicans*, sitokin ini dikenal sebagai modulator penting dalam aktivitas candidacidal oleh PMNs dan makrofag. TNF- $\alpha$  dan GM-CSF memiliki pengaruh dalam aktivitas antifungi oleh PMNs. Aktivitas antifungal oleh PMNs melalui peningkatan produksi ROS dan menunda apoptosis PMNs Terdapat beberapa reseptor yang bervariasi untuk mengenali pathogen dan mengimbangi transduksi sinyal pada sel NK, yaitu VCRs (*Natural Cytotoxicity Receptors*), KIRs (*Killer-Cell-Ig-Like Receptors*) dan TLRs, juga terdapat reseptor NKp30 yaitu salah satu kelompok NCRs yang berperan untuk pengenalan pathogen fungi dan aktivitas antifungi sitotoksik. Polarisasi pada reseptor sel NK selanjutnya diikuti dengan degranulasi, pelepasan perforin, granzim, granulosin dan molekul efektor lainnya. Perforin berperan dalam proses antifungi secara langsung dengan cara memporosasi atau melubangi membran sel dan akhirnya menginduksi lisis sel target (Qin *et al*, 2016).

#### **KESIMPULAN**

Infeksi *C. albicans* menyebabkan beban kesehatan yang cukup besar bagi

manusia, namun terdapat beberapa kemajuan nyata pada pemahaman terhadap interaksi *C. albicans* dan sistem imun. Peran sistem imun diantaranya mengenali, merespon dan akhirnya mengeliminasi fungi tersebut. Sistem imun *innate* merupakan sistem imun pertahanan awal yang terbagi atas sistem imun humoral dan seluler. Patogen fungi dalam menimbulkan kondisi patologi mengembangkan faktor virulensi yang bahkan dapat menjadi targer dalam pengembangan vaksin atau anti *candida* sehingga dapat mengurangi jumlah pasien kandidiasis kelak.

Fungi *Candida* mengekspresikan molekul asing (antigen) PAMPs yang dikenali secara spesifik oleh PRRs yang selanjutnya memerlukan kerjasama dengan sistem imun seluler termasuk sel epitel, neutrophil, makrofag dan monosit, sel dendritik dan sel *Natural Killer* untuk menjalankan fungsinya dalam mempertahankan sistem imun dan mengeliminasi pathogen fungi. Eliminasi fungi melalui sistem imun *innate* antara lain melibatkan fagositosis, pelepasan mediator sitotoksik, mekanisme stress oksidatif dengan pembentukan ROS, maupun produksi antifungi yang lain.

Infeksi *Candida albicans* baik infeksi superfisial maupun sistemik, memerlukan penanganan yang cepat dan

tepat, dikarenakan tahap akhir infeksi yaitu pembentukan biofilm dapat berdampak sistemik yang mengancam nyawa. Infeksi sistemik ini dapat terjadi ketika sistem imun *host* mengalami kerentanan, defisiensi sistem imun, ataupun peningkatan faktor virulensi fungi. Pemberian antifungi saat ini bukan tidak menemui kendala, ancaman resistensi antifungi menjadi *issue* yang berkembang di masyarakat. Untuk itu perlu pemahaman yang lebih luas terhadap respon imun terutama imunitas *innate* dalam pengembangan antifungi generasi selanjutnya atau bahkan vaksin anti *Candida*.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Arita GS, Meneguello JE, Sakita KM, Faria DR, Pilau EJ *et al*, 2019. Serial systemic *Candida albicans* infections highlighted by proteomics. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 9:1-8
- Anshour SM, Kheiralla ZM, Maklad SS, Ameen MR and Zaki SS, 2015. Relationship between virulence factors of *Candida* species with candiduria and myeloperoxidase concentrations. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 4(1): 108-123

- Brand A, 2012. Hyphal growth in human fungal pathogens and its role in virulence. *International Journal of Microbiology*, 2012:1-9
- da Silva-Rocha WP, de Brito Lemos VL, Svidizisnki E, Milan EP, and Chaves GM, 2014. *Candida* species distribution, genotyping and virulence factors of *Candida albicans* isolated from the oral cavity of kidney transplant recipients of two geographic regions of Brazil. *BMC Oral Health*, 14(20): 1-9
- Deepa K, Jeevitha T, and Michael A, 2015. *In vitro* evaluation of virulence factors of *Candida* species isolated from oral cavity. *Journal of Microbiology and Anthimicrobials*, 7(3): 28-32
- Deorukhkar SC, 2017. Immunity to *Candida* infection: An overview. *MOJ Immunology*, 5(1): 1-4
- Forstythe P and Bienenstock J, 2010. Immunomodulation by commensal and probiotic bacteria. *Immunological Investigations*, 39: 429-228
- Gazendam RP, van de Geer A, van Hamme JL, Tool ATJ, van Rees DJ, Aasrts CEM, et al, 2016. Impaired killing of *Candida albicans* by granulocytes mobilized for transfusion purposes: a role for granule components. *Haematologica*, 101(5): 587-596
- Kiyoura Y and Tamai R, 2015. Innate immunity to *Candida albicans*. *Japanese Dental Science Review*, 51: 59-64
- Li Y, Shan M, Yan M, Yao H, Wang Y, et al, 2019. Anticandidal Activity of Kalopanaxsaponin A: Effect on Proliferation, Cell Morphology, and Key Virulence Attributes of *Candida albicans*. *Front. Microbiol*, 10: 1-9
- Mayer FL, Wilson D, and Hube B, 2013. *Candida albicans* pathogenicity mechanism. *Virulence*, 4(2): 119-128
- Masfufatun, AT Putu Oky, R Loo Hariyanto, Baktir A, 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
- Moyes DL and Naglik JR, 2011. Mucosal immunity and *Candida albicans* infection. *Clinical and Developmental Immunology*, 2011; 1-9
- Naglik JR, Richardson JP, Moyes DL, 2014. *Candida albicans* pathogenicity

- and epithelial immunity. *PLOS Pathogens*, 10(8): 1-4.
- Nasution AI, 2013. Virulence factor and pathogenicity of *Candida albicans* in oral candidiasis. *World Journal of Dentistry*, 4(4): 267-271
- Qin y, Zhang L, Xu Z, Zhang J, Jiang Yuan-ying, Cao Y, Yan T, 2016. Innate immune cell response upon *Candida albicans* infection. *Virulence*, 7(5): 512-526
- Pal M, 2017. Morbidity and Mortality Due to Fungal Infections. *Journal of Applied Microbiology and Biochemistry.*, 1(12):1-3
- Raz-Pasteur A, Ullmann Y, and Berdicevsky I, 2011. The pathogenesis of *Candida* infections in a human skin model: scanning electron microscope observations. *ISRN Dermatology*, 11;1-6
- Romani L, 2000. Innate and adaptive immunity in *Candida albicans* infections and saprophytism. *Journal of Leukocyte Biology*, 68: 175-179
- Rudkin FM, Bain JM, Walls C, Lewis LE, Gow NAR, and Erwig LP, 2013. Altered dynamics of *Candida albicans* phagocytosis by macrophages and PMNs when both phagocytes subsets are present. *mbio*, 4(6): 1-10
- Sardi JCO, Scorzoni L, Bernadi T, Fusco-Almeida AM and Mendes Giannini MJS. *Candida* Species: Current Epidemiology, Pathogenicity, Biofilm Formation, Natural Antifungal, Products and New Therapeutic Options. *Journal of Medical Microbiology*. 2013; 62: 10-24
- Schmidt S, Tramsen L, and Lehrnbecher T, 2017. Natural killer cells in antifungal immunity. *Frontiers in Immunology*, 8, 1623: 1-10
- Seleem D, Chen E, Benso B, Pardi V, and Murata RM, 2016. In Vitro Evaluation of Antifungal Activity of Monolaurin against *Candida albicans* Biofilms. *PeerJ*. 4: e2148
- Small AG, King JR, Rathjen DA, and Ferrante A, 2018. The role of phagocytes in immunity to *Candida albicans*. Chapter 5. *intechOpen*.
- Soloviev DA, Jawhara S, and Fonzi WA, 2011. Regulation of innate immune response to *Candida albicans* infections by  $\alpha\text{M}\beta\text{2}$ -Pra1p interaction. *Infection and Immunity*, 79(4): 1546-1558
- Spampinato C and Leonardi D, 2013. *Candida* infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and

- alternative antifungal agents. *Candida* infections. *J. Fungi*, 2013:1-13  
3(60): 1-15
- Tsui C, Kong EF, and Jabra-Rizl MA, 2016. Pathogenesis of *Candida albicans* biofilm. *Pathogens and Disease*, 74(4):1-13
- Verma A, Gaffen SL, Swidergall M, 2016. Zipfel PF and Skerka C, 2012. Complement, Candida and Cytokines: The role of C5a in host response to fungi. *Eur. J. Immunol*, 42: 822-825
- Innate immunity to mucosal