

Hubungan antara Sifat dan Metabolit *Candida* spp. dengan Patogenesis Kandidiasis

Endah Tyasrini, Triswaty Winata, Susantina

Bagian Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha

Abstrak

Candida spp. adalah jamur penyebab infeksi oportunistik tersering pada manusia. Pada individu yang *immunocompromised*, organisme ini dapat menyebabkan kandidiasis sistemik yang parah.

Candida spp. tumbuh optimal pada suhu 37°C dengan pH yang relatif netral, yaitu sesuai dengan kondisi di dalam tubuh manusia. Organisme ini juga bersifat dimorfik, serta memiliki kemampuan untuk melakukan adhesi dan membentuk biofilm. *Candida* spp. dapat menghasilkan enzim *secreted aspartyl proteinase* (Sap) yang membantu organisme ini dalam melakukan kolonisasi dan menyebabkan infeksi. *Candida* spp. juga dapat menghasilkan enzim fosfolipase, lipase, hialuronidase, *chondroitin sulfatase* dan *enolase*, yang berperan sebagai faktor virulensinya. Dalam proses metabolismenya, *Candida* spp. menghasilkan formaldehida, asetaldehida, arabinitol dan arabitol, yang merupakan senyawa toksik bagi sel-sel sistem saraf. Tingginya kadar etanol, yang merupakan salah satu metabolit organisme ini, dapat menyebabkan intoksikasi alkohol di dalam tubuh inang.

Terdapat hubungan antara sifat dan metabolit *Candida* spp. dengan patogenesis kandidiasis. Terjadinya kandidiasis tidak terlepas dari peran faktor virulensi *Candida* spp., termasuk sifat dan metabolitnya, serta faktor predisposisi yang terdapat pada tubuh inang untuk terjadinya kandidiasis. *Candida* spp. tidak selalu merugikan manusia, karena organisme ini merupakan flora normal dalam tubuh manusia, selain itu, juga dapat menghasilkan metabolit yang bermanfaat bagi industri makanan, seperti xilitol, eritritol, manitol.

Kata kunci: *Candida*, sifat, metabolit, kandidiasis.

Abstrak

Candida spp. is the most frequent fungi which causes opportunistic infections in humans. In 'immunocompromised' hosts, severe systemic candidiasis may occurred.

Candida spp. grows optimally at 37°C and a relatively neutral pH, the condition which is similar to that of the human body. *Candida* spp. is a dimorphic fungus and has the ability to adhere to certain surfaces and to form biofilms. *Candida* spp. produced 'secreted aspartyl proteinase' (Sap) which assist this organism in colonization and infecting the host. *Candida* spp. also secreted phospholipase, lipase, hyaluronidase, chondroitin sulfatase and enolase, which are responsible as its virulence factors. Through its metabolism, *Candida* spp. produces neurotoxins such as formaldehyde, acetaldehyde, arabinitol and arabitol. High concentration of ethanol, one of *Candida*'s metabolite, may cause alcohol intoxication in the host.

Functional characteristics and metabolites of Candida spp. apparently play an important role in the pathogenesis of candidiasis. The presence of Candida spp. is not always harmful to humans. Candida spp. is a normal flora in human body. This organism also produces useful metabolites for food industry, such as xylitol, erythritol, mannitol and ethanol.

Key words: Candida, functional characteristic, metabolite, candidiasis.

Pendahuluan

Candida spp. merupakan jamur yang paling sering menyebabkan infeksi oportunistik pada manusia. *Candida* spp. adalah salah satu jamur patogen yang paling sering diisolasi dari tubuh manusia¹. *United States National Nosocomial Infections Surveillance System* menyatakan *Candida* spp. sebagai penyebab dari 50% infeksi jamur². Lembaga ini juga menyatakan bahwa *Candida* spp. adalah penyebab tersering keempat infeksi pada darah, setelah *Staphylococcus* spp., *Staphylococcus aureus* dan *Enterococcus*³. Sebagai jamur yang dapat menyebabkan infeksi nosokomial, *Candida* spp. tercatat sebagai penyebab dari 31% infeksi saluran kemih di seluruh Unit Gawat Darurat (UGD) di Amerika Serikat. Angka kematian yang disebabkan oleh kandidemia, yaitu terdapatnya *Candida* spp. dalam darah, mencapai 30%¹.

Candida spp. adalah patogen yang potensial dan diduga merupakan mata rantai yang terlupakan dalam berbagai penyakit saat ini. Organisme ini dapat memproduksi toksin yang dapat mengganggu sistem imun. Bila infeksi ini tidak segera ditangani, dapat menurunkan imunitas penderita dan menimbulkan komplikasi. Kebanyakan orang tidak menyadari bahwa mereka terinfeksi oleh organisme ini sampai mereka menderita kandidiasis yang parah⁴.

Morfologi dan Reproduksi *Candida* spp.

Pada umumnya *Candida* spp. tumbuh baik pada medium agar Sabouraud dekstroza. Pada medium tersebut, organisme ini membentuk koloni seperti ragi (*yeast-like colony*) yang berbentuk bulat dengan diameter 2-4 mm, berwarna putih kekuningan, dengan permukaan yang halus⁵. Secara mikroskopik, *Candida* spp. merupakan organisme eukariot uniseluler. Sel ragi dan sel tunas umumnya berbentuk bulat, oval, sampai hampir silindris, dengan ukuran 2-7 x 3-8,5 µm^{6,7}.

Candida spp. mempunyai dua morfologi. Pada keadaan normal, *Candida* spp. berada dalam bentuk ragi, yang merupakan sel tunggal^{5,8}. Dalam bentuk ini, *Candida* spp. bereproduksi dengan membentuk blastospora, yaitu spora yang dibentuk dengan pembentukan tunas. Dalam proses ini, sel ragi *Candida* spp. membentuk tunas yang kemudian tumbuh semakin besar dan akhirnya melepaskan diri melalui proses *budding*^{9,10}. Pada pengamatan secara mikroskopik, sel ragi *Candida* spp. dapat terlihat dalam bentuk bertunas tunggal ataupun multipel⁷.

Pada kondisi tertentu, termasuk pada saat menginfeksi, organisme ini dapat mengalami perubahan morfologi menjadi lebih bersifat invasif, yaitu bentuk hifa atau miselial atau *filamentous*⁵. Transisi morfologi ini merupakan bentuk adaptasi *Candida* spp. terhadap lingkungan sekitarnya¹¹. Dalam bentuk miselial, *Candida* spp. membentuk hifa dan pseudo-hifa⁶. Hifa berbentuk tabung⁶.

Hifa terbentuk dari blastospora yang terus menerus mengalami pertumbuhan pada apeksnya, yang pada stadium awal terlebih dahulu membentuk *germ tube*, sehingga tidak terdapat septum antara blastospora dan bagian sel yang tumbuh^{5,10}. Pseudohifa terbentuk dari sel tunas, seperti blastospora, yang bermultiplikasi, tetapi sel anak tidak lepas dari sel induknya dan terus menerus memanjang sehingga menyerupai hifa, sehingga terdapat septum antara blastospora dan bagian sel yang tumbuh, serta pada bagian ini terdapat bagian yang menyempit^{11,5}.

Bila *Candida* spp. berada di lingkungan yang tidak optimal untuk melakukan pertumbuhan atau pun ditanam di medium tertentu, seperti medium agar *Cornmeal Tween 80* yang diinkubasi pada suhu 25 °C ataupun medium *Rice cream Agar Tween* (RAT) yang diinkubasi pada suhu 28 °C, organisme ini dapat membentuk klamidospora, yaitu spora aseksual yang terbentuk dari suatu sel atau segmen hifa yang membulat dan membesar, serta dindingnya mengalami penebalan^{11,9,12,10,8}. Klamidospora dibentuk di sepanjang hifa berseptum ataupun di terminal, dan semakin lama semakin banyak, sehingga hifa tersebut akhirnya tertutup dan tidak lagi terlihat jelas. Klamidospora biasanya dihasilkan dari pseudohifa setelah *Candida* spp. dibiakkan selama 24 jam. Kondisi yang semianaerob diduga merupakan faktor yang sangat mendukung dalam pembentukan klamidospora. Faktor-faktor yang dapat menghambat pembentukan klamidospora adalah cahaya, kloramfenikol dan obat antijamur^{8,7}.

Dinding sel *Candida* spp. memiliki struktur yang unik dan dinamik, yang terdiri dari beberapa lapisan. Komponen utama dinding sel *Candida* spp. adalah *glucans*, kitin, manoprotein, yaitu

manan yang berikatan dengan protein, serta protein lain, sedangkan komponen minornya adalah lemak dan garam anorganik. Komposisi dinding sel pada sel ragi dan hifa relatif sama^{2,11}.

Lapisan-lapisan *β-glucans* dan kitin tersusun lebih padat di bagian dalam dinding sel. Kompleks *β-glucans* dan kitin yang terbentuk dari ikatan glikosidik antara kedua polimer tersebut, terletak berbatasan dengan membran plasma dan ruang periplasmik¹¹. *Glucans* memiliki beberapa peran berbeda dalam fisiologi *Candida* spp., namun yang terpenting adalah fungsi strukturalnya. Kitin hanya terdapat dalam jumlah sedikit pada sel *Candida* spp., namun memiliki peran penting dalam menjaga integritas struktur dinding sel². Manoprotein dan protein lain tersusun dominan di lapisan luar dinding sel dan sebagian terdistribusi di seluruh lapisan dinding sel, termasuk di bagian dalam. Manoprotein menempel secara kovalen pada rangka *β-glucans* dan protein¹¹. Manoprotein merupakan pencetus respon imun pada inang selama kandidiasis dan diduga terlibat dalam menentukan morfologi sel. Manoprotein mempunyai aktivitas imunomodulasi terhadap respon imun tubuh inang sehingga dapat mengatur seluruh sistem imun, termasuk *natural killer cell*, sel fagositik (makrofaga), respon imun seluler dan respon imun humoral^{2,11}.

Lapisan luar dinding sel dapat membentuk fimbria, yang terutama tersusun oleh glikoprotein. Fimbria terdapat pada bentuk ragi dan miselium. Fimbria dapat menjadi perantara dalam adhesi *Candida* spp. pada reseptor glikosfingolipid di permukaan sel epitel manusia¹¹.

Sifat *Candida* spp.

Candida spp. tumbuh optimal pada suhu 37°C dengan pH netral¹³. *Candida* spp. merupakan organisme dimorfik^{10,8,14}. Organisme ini dapat berada dalam bentuk miselium pada lingkungan dengan suhu 37-40°C dan pH yang relatif netral, sedangkan umumnya berada dalam bentuk ragi pada lingkungan dengan pH yang relatif lebih rendah¹⁵. Dinding sel *Candida* spp. tersusun dari manoprotein dan protein-protein spesifik, seperti *chitinase*, *enolase*, *helicase* dan HSP70, yang menempel pada lapisan-lapisan *glucans* dan kitin. Protein-protein tersebut dapat mengatur penggabungan komponen dinding sel yang lain, karena protein-protein tersebut membawa sebagian kode morfogenetik yang bertanggung jawab dalam pembentukan morfologi sel, sehingga bertanggung jawab juga dalam pembentukan morfologi alternatif pada dimorfisme *Candida* spp.². Dimorfisme *Candida* spp. tergantung pada temperatur, konsentrasi CO₂ dan pH^{8,14}. Transisi morfologi dari bentuk ragi ke bentuk miselium dirangsang oleh suhu yang berkisar antara 37-40°C, pH yang relatif netral, serta adanya beberapa senyawa, seperti asam amino, biotin, komponen *heme* dalam hemoglobin, seng dan serum^{15,16}.

Protein pada permukaan dinding sel *Candida* spp. juga berperan penting dalam interaksi sel dengan lingkungan, termasuk proses adhesi¹⁷. Adhesi adalah tahap awal untuk kolonisasi dan infeksi¹¹. Proses adhesi berhubungan dengan hidrofobisitas suatu permukaan¹⁷. Penempelan *Candida* spp. pada sel epitel mukosa diperantarai oleh interaksi antara glikoprotein pada permukaan dinding sel *Candida* spp. Proses penempelan ini terjadi minimal pada pH 3-4 dan terjadi optimal pada pH 6¹⁸. Struktur yang berperan dalam penempelan sel *Candida* spp. yaitu adhesin,

fimbria, kitin dan molekul yang menyerupai integrin. Bentuk miselium lebih bersifat adhesif dan mensekresi enzim hidrolitik dalam jumlah yang lebih banyak. Kemampuan *Candida* spp. untuk berikatan dengan konstituen inang dapat berfungsi sebagai suatu mekanisme untuk menghindari dari pengenalan oleh sistem imun. Konstituen-konstituen pada sel inang yang berperan dalam proses adhesi *Candida* spp., yaitu fibrinogen yang dapat berikatan dengan manoprotein pada dinding sel *Candida* spp., fibronektin yang dapat berikatan dengan glikoprotein permukaan pada dinding sel *Candida* spp., laminin, trombosit dan komponen komplemen iC3b¹⁷.

Candida spp. dapat membentuk biofilm. Karakteristik biofilm pada *Candida* spp. adalah adanya matriks material polimerik ekstraseluler yang di dalamnya terdapat sel-sel *Candida* spp. Penempelan pertama sel *Candida* spp. pada suatu permukaan terjadi setelah 3-6 jam dengan pembentukan *germ tube*³. Biofilm yang matur, yang terdiri dari sel ragi, hifa dan pseudohifa yang tersusun padat, terbentuk setelah 24-48 jam¹⁹. Biofilm tersebut terdiri dari dua lapisan berbeda, yaitu lapisan basal tempat sel-sel ragi tersusun padat dan lapisan hifa yang lebih tebal dan lebih terbuka³. Lapisan basal mempunyai peran penting dalam penempelan biofilm pada suatu permukaan¹⁹. Matriks biofilm tersusun dari 41% karbohidrat, 5% protein, fosfor dan heksosamin. Biofilm juga mengandung lebih banyak glukosa dibandingkan dengan manosa dan galaktosa³. Sel-sel dalam biofilm tumbuh lebih lambat karena nutrisi yang tersedia terbatas sehingga metabolisme sel menurun¹⁹. Keberadaan biofilm berperan dalam timbulnya resistensi *Candida* spp. terhadap beberapa golongan obat antijamur dan antimikroba namun mekanismenya ma-

sih belum jelas³. Biofilm berperan melindungi sel dari faktor lingkungan¹⁹.

Metabolit *Candida* spp.

Metabolit adalah setiap bahan yang dihasilkan dalam metabolisme atau dalam proses metabolik suatu organisme. Beberapa metabolit *Candida* spp. dapat bermanfaat bagi manusia. *Candida* spp. juga menghasilkan metabolit yang berperan sebagai faktor viruensinya¹¹. Xilitol adalah suatu polialkohol dengan lima karbon²⁰. Metabolit *Candida* spp. ini merupakan pemanis nonkariogenik yang memiliki *high negative heat of solution* dan dapat ditoleransi oleh penderita diabetes melitus karena dimetabolisme tanpa menggunakan insulin²¹. Eritritol adalah suatu alkohol polihidrat dengan empat karbon²². Metabolit *Candida* spp. ini merupakan pemanis nonkariogenik rendah kalori yang dapat ditoleransi oleh penderita diabetes melitus, karena senyawa ini tidak mengubah kadar glukosa darah dan kadar insulin setelah pemberian per oral²³. Formaldehida merupakan zat toksik bagi tubuh, terutama bagi sistem saraf²⁴. Asetaldehida yang merupakan senyawa antara dalam proses fermentasi alkohol merupakan zat toksik bagi tubuh^{12,10}. Metabolit *Candida* spp. ini dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan mempengaruhi sintesis asetilkolin dan *neurotransmitter* lain sehingga mengganggu fisiologi sistem saraf serta menimbulkan gejala gangguan saraf dan mental, seperti nyeri kepala, depresi dan agitasi²⁵. Etanol juga dihasilkan oleh *Candida* spp. dalam proses fermentasi alkohol^{12,10}. Bila senyawa ini terdapat dalam tubuh dalam kadar yang tinggi dapat mengakibatkan terjadinya intoksikasi alkohol dan kerusakan hepar. Arabinitol merupakan metabolit *Candida* spp. yang bersifat toksik bagi sistem saraf²⁵. Kadar arabinitol di jaring-

an tubuh dan cairan tubuh meningkat bila terjadi infeksi sistemik oleh *Candida* spp., sehingga pemeriksaan kadar arabinitol dalam serum dapat digunakan untuk mendiagnosis kandidiasis sistemik²⁶. Arabitol merangsang pembentukan *plaque* di jaringan otak dan menyebabkan demyelinasi sel saraf sehingga mengganggu fisiologi sistem saraf²⁷. Pemeriksaan kadar arabitol dalam serum dapat digunakan dalam diagnosis kandidiasis sistemik²⁶. Manitol adalah suatu alkohol dengan enam karbon yang merupakan pemanis rendah kalori²⁹. Farnesol mencegah transisi morfologi dari bentuk ragi ke bentuk miselium dan juga mencegah pembentukan biofilm, namun mekanismenya belum diketahui^{1,16}.

Enzim *secreted aspartyl proteinase* (Sap) berperan sebagai faktor virulensi yang potensial pada *Candida* spp. karena berperan dalam proses kolonisasi dan infeksi, terutama infeksi sistemik^{11,30}. Sap disekresi selama proses infeksi¹¹. Enzim ini meningkatkan kemampuan *Candida* spp. untuk melakukan kolonisasi, melakukan penetrasi ke jaringan tubuh inang dan menghindar dari sistem imun inang. Sap diduga merangsang pelepasan manan dari dinding sel yang akan menginhibisi dan memodulasi sistem imun seluler inang. Sap juga diduga dapat menghancurkan beberapa protein inang seperti imunoglobulin dan komplemen^{11,31}. Sap dapat menghidrolisis mukus pada saluran pencernaan sehingga memberikan akses langsung *Candida* spp. ke sel mukosa¹¹. Enzim ini juga disekresi oleh *Candida* spp. saat berada di dalam makrofaga setelah difagositosis dan mencegah penghancuran sel ragi³⁰. Enzim ini aktif pada pH 2-7, namun aktivitasnya optimum pada pH 2,5-4,5, tergantung pada jenis substratnya. Enzim fosfolipase diduga berperan dalam adhesi *Candida* spp. pada sel inang, pe-

netrasi *Candida* spp. ke jaringan tubuh inang dan merusak membran sel inang, sehingga enzim ini diduga merupakan faktor virulensi pada *Candida* spp. Enzim ini juga diduga memiliki peran yang penting dalam patogenesis infeksi hematogen oleh *Candida* spp. Lipase, hialuronidase dan *chondroitin sulfatase* adalah faktor virulensi penting pada *Candida* spp. dan memiliki peran yang penting dalam patogenesis kandidiasis oral. Enolase adalah enzim yang berperan dalam proses glikolitik. Enzim ini juga merupakan antigen yang dapat merangsang respon imun humoral inang dan dapat merangsang alergi¹¹.

Kandidiasis

Keberadaan *Candida* spp. di dalam tubuh dapat menyebabkan keadaan patologik berupa infeksi, yang disebut kandidiasis atau kandidosis. Kandidiasis dapat terjadi karena infeksi endogen maupun eksogen. Infeksi endogen disebabkan oleh *Candida* spp. yang terdapat dalam tubuh sebagai flora normal, sedangkan infeksi eksogen disebabkan oleh *Candida* spp. yang masuk ke dalam tubuh dari lingkungan¹⁴. Kandidiasis dapat dibagi menjadi kandidiasis superfisialis, kandidiasis lokal invasif dan kandidiasis sistemik¹⁸.

Kandidiasis superfisialis adalah bentuk infeksi *Candida* spp. yang paling sering terjadi. Bentuk kandidiasis ini ditandai dengan infeksi yang terjadi terbatas di permukaan kulit atau mukosa¹⁸. Permukaan lesi tampak seperti beludru (*velvety appearance*) karena dilapisi oleh lapisan *plaque* berwarna putih yang kurang menempel pada permukaan kulit atau mukosa. Lesi ini biasanya tidak nyeri kecuali kalau lapisan *plaque* dirobek atau berusaha diangkat^{18,5}. Daerah kulit atau mukosa yang berdekatan dengan lesi ini tampak berwarna merah

gelap dan agak membengkak¹⁸. Kandidiasis superfisialis biasanya terjadi di daerah kulit yang sering basah dan lembab, seperti daerah kulit genital (*genital candidiasis*), daerah kulit bayi yang tertutup popok (*diaper dermatitis*), aksila (*Candida intertrigo*) dan kuku (*onychia, paronychia*)^{18,5}. Lesi di rongga mulut disebut *thrush* dan biasanya terdapat di permukaan lidah, palatum dan mukosa bukal. Kandidiasis di vagina, menimbulkan rasa gatal disertai dengan dihasilkan sekret vagina yang berwarna putih dan kental. Pada individu dengan kerusakan sel limfosit T yang spesifik dapat terjadi kandidiasis mukokutaneus kronis (*chronic mucocutaneous candidiasis*)⁵.

Kandidiasis yang bersifat lokal dan invasif ditandai dengan adanya ulkus pada mukosa. Ulkus ini berbatas jelas serta dasarnya tampak granuler. Seluruh atau sebagian ulkus diselubungi oleh lapisan eksudat yang berwarna kuning tua¹⁸. Kandidiasis di esofagus memiliki gejala yang sama dengan kandidiasis di rongga mulut dan disertai ulkus soliter maupun multipel sehingga dapat menyebabkan rasa nyeri saat menelan serta rasa nyeri di daerah substernal⁵.

Kandidiasis sistemik adalah infeksi *Candida* spp. yang mengenai parenkim beberapa organ dalam, seperti jantung, ginjal, hepar, limpa, paru-paru, mata dan otak^{18,5}. Bentuk kandidiasis ini ditandai dengan terbentuknya abses di parenkim organ¹⁸.

Kandidiasis dapat terjadi dari infeksi oportunistik *Candida* spp. Infeksi ini terjadi pada individu yang *immunocompromised*. Infeksi ini biasanya merupakan infeksi nosokomial, yaitu infeksi yang berhubungan dengan atau berasal dari rumah sakit. Infeksi oportunistik oleh *Candida* spp. biasanya bersifat pro-

gresif, parah dan sulit untuk didiagnosis maupun diterapi. Manifestasi klinik yang timbul dapat berupa kandidiasis superfisial, kandidiasis lokal dan invasif serta kandidiasis sistemik³².

Pembahasan

Timbulnya kandidiasis tidak terlepas dari faktor virulensi yang dimiliki oleh *Candida* spp., termasuk sifat dan metabolitnya, dan faktor predisposisi yang terdapat pada tubuh inang untuk terjadinya kandidiasis.

Pada individu yang *immuno-competent* dengan sistem imun yang normal, *Candida* spp. terdapat dalam jumlah tertentu di dalam tubuh sebagai flora normal pada kulit dan permukaan mukosa, saluran pencernaan, saluran kemih dan saluran genital. Sebagai flora normal, *Candida* spp. bersama dengan flora normal lainnya berperan dalam mengatur keseimbangan kondisi di tempat organisme ini berkoloni, sehingga pertumbuhan mikroorganisme patogen dapat dicegah dan keseimbangan pH dapat dipertahankan. Organisme ini berada di dalam tubuh dalam jumlah tertentu yang tidak menimbulkan keadaan patologik dalam tubuh karena adanya kontrol dari sistem imun dan juga dari flora normal yang lain. *Candida* spp. dan flora normal yang lain saling berkompetisi dalam memperebutkan tempat menempel dan nutrisi, sehingga organisme-organisme ini tetap berada dalam jumlah dan perbandingan yang seimbang.

Peningkatan jumlah *Candida* spp. di dalam tubuh dapat terjadi bila terjadi kelemahan sistem imun, keseimbangan jumlah dan perbandingan flora normal terganggu, ataupun terdapat faktor-faktor lain yang merangsang pertumbuhan organisme ini. Keadaan-keadaan tersebut merupakan faktor predisposisi untuk terjadinya kandidiasis.

Kandidiasis merupakan infeksi oportunistik sehingga infeksi ini biasanya terjadi pada individu yang *immunocompromised*.

Kandidiasis dapat terjadi secara eksogen dan endogen. Kandidiasis yang bersifat eksogen (Gambar 1) disebabkan oleh infeksi *Candida* spp. yang berasal dari luar tubuh. *Candida* spp. yang berasal dari lingkungan dapat masuk ke dalam tubuh melalui mulut, dan selanjutnya masuk ke organ saluran cerna yang lain. Sebelum melakukan adhesi di permukaan mukosa saluran pencernaan, organisme ini mensekresi enzim Sap. Enzim ini berfungsi menghidrolisis mukus pada permukaan mukosa saluran pencernaan sehingga memberikan akses langsung *Candida* spp. pada permukaan sel epitel mukosa. Selanjutnya organisme ini melakukan adhesi pada permukaan sel epitel mukosa. Proses ini dipertahankan oleh glikoprotein dan adhesin yang terdapat pada permukaan dinding sel *Candida* spp., termasuk fimbria. Fimbria dapat menjadi perantara dalam proses adhesi *Candida* spp. pada reseptor glikosfingolipid di permukaan sel epitel mukosa. Sel ragi *Candida* spp. kemudian membentuk koloni di permukaan sel epitel mukosa dan terus bereplikasi, serta menghasilkan metabolit-metabolit.

Candida spp. bersifat dimorfik. Setelah melakukan kolonisasi, organisme ini menginvasi jaringan tubuh inang. Proses invasi diawali dengan perubahan morfologi *Candida* spp. dari bentuk ragi ke bentuk miselium. Transisi morfologi ini didukung oleh suhu di dalam tubuh inang yang berkisar 37°C. Blastospora membentuk *germ tube* yang selanjutnya terus mengalami pertumbuhan memanjang pada apeksnya sehingga terbentuk hifa. Hifa terus menerus mengalami pertumbuhan dan menginvasi ke jaringan tubuh inang sekitarnya. Selama melau-

kukan invasi, hifa menghasilkan enzim Sap dan enzim fosfolipase yang membantu hifa dalam melakukan penetrasi ke jaringan tubuh inang. Hifa juga dapat menginvasi pembuluh darah yang terdapat pada saluran pencernaan, sehingga akhirnya terbentuk lubang-lubang mikroskopik pada saluran pencernaan yang menyebabkan masuknya molekul-molekul makanan yang belum tercerna secara sempurna, dan terutama blastospora *Candida* spp. serta metabolit-metabolit *Candida* spp. dari saluran pencernaan ke dalam aliran darah. Molekul-molekul makanan yang belum tercerna secara sempurna, yang masuk ke dalam peredaran darah, tidak dapat digunakan dalam metabolisme sel inang sehingga dapat menyebabkan keadaan malnutrisi pada inang.

Molekul-molekul makanan ini juga dapat menyebabkan emboli pada pembuluh darah kapiler. Metabolit-metabolit *Candida* spp. yang masuk ke dalam peredaran darah, seperti formaldehida, asetaldehida dan arabinitol, merupakan zat yang bersifat toksik bagi sel-sel pada sistem saraf. Senyawa-senyawa ini dapat mengakibatkan kerusakan jaringan dan mempengaruhi sintesis asetilkolin dan *neurotransmitter* lain sehingga mengganggu fisiologi sistem saraf, serta menimbulkan gejala gangguan saraf dan mental, seperti nyeri kepala, depresi dan agitasi. Metabolit *Candida* spp. yang lain, yaitu arabitol, dapat merangsang pembentukan *plaque* di jaringan otak dan menyebabkan demyelinasi sel saraf sehingga mengganggu fisiologi sistem saraf. Dengan bertambahnya jumlah *Candida* spp. yang terdapat di dalam tubuh berarti kadar metabolit yang dihasilkan oleh organisme ini di dalam tubuh inang juga bertambah banyak. Tingginya kadar etanol,

yang merupakan salah satu metabolit organisme ini, di dalam darah dapat menimbulkan intoksikasi alkohol. Keadaan ini mengakibatkan hepar, sebagai organ yang berperan dalam mekanisme kompensasi terhadap intoksikasi, harus bekerja lebih berat sehingga hepar dapat mengalami perlemakan (*fatty liver*). Dengan masuknya blastospora *Candida* spp. ke dalam peredaran darah, berarti organisme ini mulai menginfeksi darah dan menyebabkan kandidemia.

Kandidemia merupakan langkah awal dari kandidiasis sistemik. Di aliran darah, blastospora mulai membentuk *germ tube*, yang merupakan awal dari pembentukan hifa, untuk mempermudah proses adhesi dan invasi ke jaringan tubuh inang yang lain, karena hifa memiliki kemampuan untuk melakukan adhesi yang lebih besar dan menghasilkan enzim hidrolitik dalam jumlah yang lebih banyak daripada sel ragi. Suhu darah yang berkisar 37°C, pH darah yang relatif netral, serta adanya beberapa senyawa di dalam darah, seperti asam amino, komponen *heme* dalam hemoglobin dan serum, mendukung terjadinya transisi morfologi ini. Interaksi antara glikoprotein yang terdapat pada permukaan dinding sel *Candida* spp. dan sistem imun inang menyebabkan timbulnya reaksi inflamasi dan pembentukan radikal bebas. Manoprotein yang tersusun dominan di permukaan dinding sel *Candida* spp. dan enzim *enolase* yang merupakan salah satu metabolitnya merupakan antigen yang dapat merangsang respon imun humoral inang dan dapat menimbulkan alergi. Enzim Sap, yang disekresi sendiri oleh *Candida* spp., merangsang pelepasan manoprotein dari dinding sel.



Gambar 2 Patogenesis kandidiasis eksogen yang berhubungan dengan penggunaan keteter atau bahan prostetik lain.

Selanjutnya manoprotein memodulasi respon imun inang, sehingga mencegah *Candida* spp. diopsonisasi dan difagositosis. Bila *Candida* spp. dapat difagositosis oleh makrofaga, organisme ini akan menghasilkan enzim Sap yang dapat mencegah penghancuran sel organisme ini. Mekanisme lain yang dimiliki oleh *Candida* spp. untuk menghindari pengenalan oleh sistem imun inang adalah dengan melakukan adhesi dengan konstituen inang, termasuk trombosit dan komponen komplemen iC3b, dengan bantuan enzim fosfolipase yang dihasilkan sendiri oleh organisme ini. Dalam aliran darah dengan pH yang relatif netral, organisme ini dapat melakukan adhesi dengan optimal. Blastospora *Candida* spp. yang sudah membentuk *germ tube* dapat juga melakukan adhesi pada permukaan sel endotel pembuluh darah, untuk selanjutnya membentuk hifa dan melakukan invasi ke jaringan tubuh inang sekitarnya sehingga menimbulkan abses pada parenkim organ dan mengakibatkan kerusakan organ. Pada tahap ini, infeksi yang terjadi bersifat sistemik

Sel ragi *Candida* spp. dapat melakukan adhesi dan masuk ke dalam sel epitel dengan terlebih dahulu mensekresi enzim fosfolipase untuk merusak membran sel epitel tersebut. Di dalam sel epitel tersebut, sel ragi *Candida* spp. membentuk *germ tube* dan terus mengalami pertumbuhan. Tunas dan organisme yang baru terbentuk kemudian keluar dari sel tersebut untuk melanjutkan invasi ke jaringan tubuh inang lainnya dengan mengakibatkan kerusakan pada organel sel dan sitoplasma sel epitel tersebut.

Infeksi oleh *Candida* spp. secara eksogen juga dapat terjadi dengan masuknya organisme ini ke dalam tubuh melalui kateter ataupun bahan prostetik yang dipasang dalam jangka waktu yang relatif lama (Gambar 2). Infeksi ini biasanya merupakan infeksi nosokomial. *Candida* spp. dapat melakukan adhesi pada permukaan kateter dengan bantuan glikoprotein pada permukaan dinding selnya, kemudian organisme ini membentuk koloni dan bereplikasi. Permukaan kateter dan bahan prostetik lain yang biasanya basah dan lembab men-

dukung adhesi dan kolonisasi organisme ini. *Candida* spp. dapat membentuk biofilm yang tersusun oleh matriks material polimerik ekstraseluler yang di dalamnya terdapat sel ragi, hifa dan pseudohifa. Biofilm yang terbentuk menyebabkan organisme ini terus menempel pada permukaan kateter dan sulit dilepaskan. Setelah terbentuk biofilm yang matur, sebagian sel terlepas dan masuk ke dalam tubuh inang, melakukan adhesi pada permukaan sel epitel mukosa dengan bantuan enzim Sap, melakukan perubahan morfologi, melakukan invasi ke jaringan tubuh inang sekitarnya dengan bantuan enzim Sap dan enzim fosfolipase, menghasilkan metabolit-metabolit serta menimbulkan infeksi sistemik. Keberadaan biofilm juga berperan dalam timbulnya resistensi organisme ini terhadap beberapa golongan obat antijamur sehingga infeksi yang terjadi lebih sulit diatasi. Keadaan ini mungkin dapat dihindari dengan sering mengganti kateter yang digunakan, menghindari penggunaan kateter dalam jangka waktu yang lama, serta menjaga kebersihan pasien, personel medis dan lingkungan tempat pasien dirawat.

Pemberian obat antijamur, seperti *amphotericin B* dan *echinocandin*, pada permukaan kateter mungkin dapat mengurangi insidensi kandidiasis yang berkaitan dengan penggunaan kateter.

Infeksi oleh *Candida* spp. secara eksogen sering terjadi pada pasien dengan luka bakar yang luas. Kerusakan lapisan kulit yang merupakan pelindung jaringan di bawahnya menyebabkan *Candida* spp. lebih mudah melakukan adhesi dan invasi.

Pada individu yang *immunocompromised*, seperti pada pasien penderita AIDS, biasanya infeksi secara endogen terjadi lebih dahulu daripada infeksi

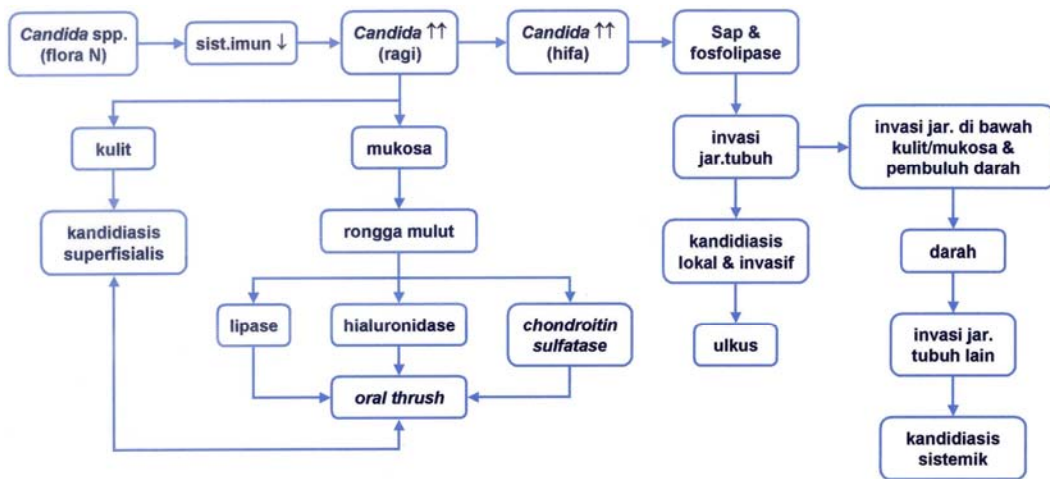
secara eksogen. Infeksi secara endogen dapat disebabkan oleh *Candida* spp. yang secara normal terdapat pada permukaan kulit dan mukosa sebagai flora normal (Gambar 3). Kelemahan dari sistem imun, yang merupakan salah satu faktor pengontrol *Candida* spp., menyebabkan proliferasi berlebihan dari sel ragi *Candida* spp. yang berkoloni di permukaan kulit dan mukosa sehingga jumlah *Candida* spp. bertambah banyak. Peningkatan jumlah *Candida* spp. di permukaan kulit dan mukosa menyebabkan timbulnya kandidiasis superfisial yang ditandai dengan adanya lapisan plak berwarna putih pada permukaan kulit atau mukosa sehingga tampak seperti beludru (*velvety appearance*). Kandidiasis superfisial paling sering terjadi di rongga mulut atau *thrush*, yaitu di permukaan lidah, palatum dan mukosa bukal. *Candida* spp. menghasilkan enzim lipase, hialuronidase dan *chondroitin sulfatase* yang berperan dalam patogenesis kandidiasis oral namun mekanismenya masih belum jelas. Selanjutnya organisme ini mengalami perubahan morfologi menjadi bentuk miselium dan mulai menginvasi jaringan tubuh inang di bawahnya dengan bantuan enzim Sap dan enzim fosfolipase sehingga menimbulkan kandidiasis yang bersifat lokal dan invasif, yang ditandai dengan pembentukan ulkus. Bila organisme ini terus menginvasi ke jaringan tubuh inang di bawah lapisan kulit dan mukosa, sampai masuk ke dalam aliran darah dan menginvasi jaringan tubuh inang yang lain, maka timbul kandidiasis sistemik. Pada individu yang *immunocompromised*, proses-proses tersebut dapat berlangsung relatif lebih cepat karena perlawanan dari sistem imun relatif lemah. Sistem imun yang lemah biasanya terdapat pada neonatus dan orang tua yang berusia lebih dari 65 tahun, sehingga pada go-

longan umur ini sering terjadi kandidiasis.

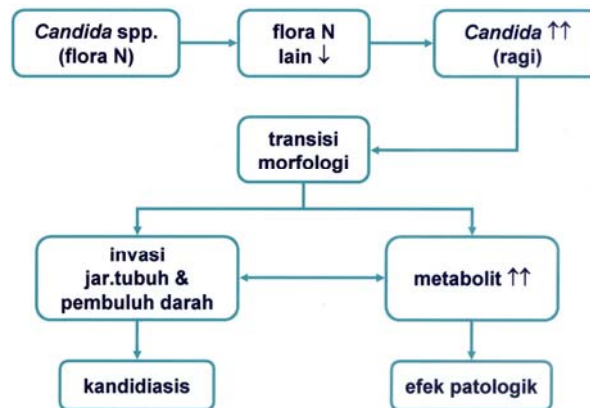
Infeksi secara endogen juga dapat terjadi karena ketidakseimbangan flora normal (Gambar 4). Penggunaan obat antibiotik dengan spektrum luas, kortikosteroid dan antineoplasma dalam jangka waktu yang panjang, menyebabkan banyak bakteri yang merupakan flora normal pada saluran pencernaan mati. Hal ini menyebabkan tekanan terhadap pertumbuhan *Candida* spp. berkurang. Organisme ini memperoleh tem-

pat menempel dan nutrisi lebih banyak, sehingga terjadi proliferasi yang berlebihan dan jumlahnya pun bertambah banyak. Organisme ini kemudian akan melakukan transisi morfologi ke bentuk miselium dan mulai menginvasi jaringan tubuh inang, sambil terus menghasilkan metabolit.

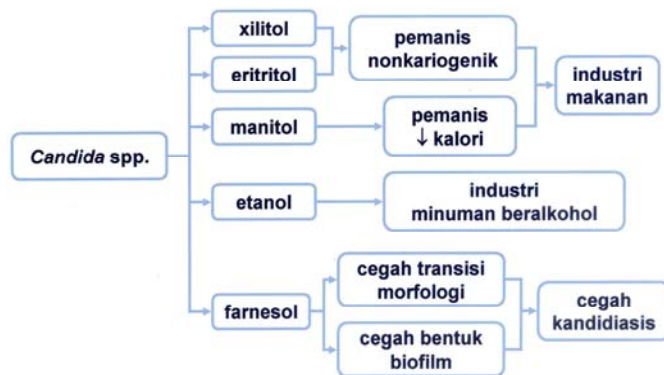
Jumlah *Candida* spp. yang bertambah banyak menyebabkan peningkatan kadar metabolit organisme ini di dalam tubuh inang, sehingga dapat menyebabkan kerusakan jaringan.



Gambar 3 Patogenesis kandidiasis endogen yang disebabkan oleh penurunan sistem imun inang.



Gambar 4 Patogenesis kandidiasis endogen yang disebabkan oleh ketidak-seimbangan flora normal tubuh inang.



Gambar 5. Metabolit *Candida spp.* yang bermanfaat bagi manusia.

Xilitol dan eritritol, yang merupakan pemanis nonkariogenik yang dapat ditoleransi oleh penderita diabetes melitus, dihasilkan oleh *Candida spp.* dalam metabolismenya. *Candida spp.* juga dapat menghasilkan manitol yang merupakan pemanis rendah kalori. Dengan kemampuannya untuk menghasilkan senyawa-senyawa tersebut, mungkin *Candida spp.* dapat digunakan dalam industri makanan. Kemampuan *Candida spp.* untuk menghasilkan etanol dalam proses fermentasi membuka kemungkinan penggunaan organisme ini dalam industri minuman beralkohol.

Farnesol, yang merupakan salah satu metabolit *Candida spp.*, dapat mencegah transisi morfologi organisme ini dari bentuk ragi ke bentuk miselium. Farnesol juga dapat mencegah pembentukan biofilm oleh organisme ini. Senyawa ini mungkin dapat digunakan dalam pencegahan kandidiasis, terutama pada individu yang *immunocompromised*. (Gambar 5)

Kesimpulan

1. Terdapat hubungan antara sifat dan metabolit *Candida spp.* dengan patogenesis kandidiasis.

2. Sifat *Candida spp.* yang berperan dalam patogenesis kandidiasis adalah kemampuan organisme ini untuk tumbuh optimal pada suhu 37°C dan pH netral, dimorfik, kemampuan untuk melakukan adhesi serta kemampuan untuk membentuk biofilm.
3. Metabolit yang dihasilkan oleh *Candida spp.* yang merupakan faktor virulensinya adalah formaldehida, asetaldehida, arabinitol, arabitol, etanol, enzim *secreted aspartyl proteinase* (Sap), enzim fosfolipase, enzim *enolase*, enzim lipase, enzim hialuronidase dan enzim *chondroitin sulfatase*.
4. Keberadaan *Candida spp.* tidak selalu merugikan manusia.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai:

1. Mekanisme kerja beberapa enzim yang merupakan metabolit *Candida spp.* yang juga berperan sebagai faktor virulensinya, untuk digunakan sebagai dasar dalam penemuan obat-obat antikandidiasis baru dan

- teknik pengobatan kandidiasis yang lebih efektif.
- Mekanisme kerja farnesol dalam mencegah transisi morfologi dan pembentukan biofilm oleh *Candida* spp., untuk pemanfaatan metabolit *Candida* spp. ini dalam pencegahan kandidiasis.
 - Proses metabolisme *Candida* spp. dalam menghasilkan metabolit yang bermanfaat bagi manusia, seperti xilitol, eritritol, manitol, dan etanol, untuk pemanfaatan organisme ini dalam bidang industri.
- ### Daftar Pustaka
- Hornby J.M., Kebaara B.W., Nickerson K.W. 2003. Farnesol biosynthesis in *Candida albicans*: cellular response to sterol inhibition by zaragozic acid b. <http://aac.asm.org/cgi/content/full/47/7/2366?view=full&pmid=12821501>, 22 Februari 2004.
 - Marcilla A., Valentin E., Sentandreu R. 1998. The cell wall structure: developments in diagnosis and treatment of candidiasis. <http://www.im.microbios.org/02june98/05%20Marcilla.pdf>, 27 Maret 2004.
 - Douglas L.J. 2002. Medical importance of biofilms in *Candida* infections. <http://www.reviveroammicol.com/2002-19/139143.pdf>, 27 Maret 2004.
 - Candida Wellness Center. 2000. *Candida* destroys your health. <http://candidayeastinfections.com/description.htm>, 7 Februari 2004.
 - Ryan K.J. 1994. Sherris medical microbiology an introduction to infectious diseases. 3rd ed. Connecticut: Appleton & Lange. p. 591-597.
 - McDonald W. 2002. *Yeasts*. http://labmed.ucsf.edu/CP/Education/fung_morph/fungal_site/yeast_page.html, 21 Februari 2004.
 - DayJo. 2003. *Candida* species. <http://www.mold.ph/candida.htm>, 21 Februari 2004.
 - Volk W.A., Brown J.C. 1997. *Basic Microbiology*. 8th ed. California: Addison-Wesley Educational Publishers Inc. p. 323-328, 344-345, 604.
 - Dujardin L., Duriez T., Afchain D. 2002. *Candida*. <http://arachosia.univlille2.fr/labos/parasio/Candida.html>, 7 Februari 2004.
 - Deacon J.W. 1997. *Modern microbiology*. 3rd ed. London: Blackwell Science Ltd. p. 29-46, 66-69, 104-108, 254-291.
 - Chaffin W.L., López-Ribot J.L., Casanova M., Gozalbo D., Martinez J.P. 1998. Cell wall and secreted proteins of *Candida albicans*: identification, function, and expression. <http://mmb.asm.org/cgi/content/full/62/1/130>, 27 Maret 2004.
 - Tortora G.J., Funke B.R., Case C.L. 1998. *Microbiology an introduction*. 6th ed. California: Addison Wesley Longman, Inc. p. 112-134.
 - Hopfer R.L. 1985. Mycology of *Candida* infection. In: Bodey G.P. *et al.*, editor: *Candidiasis*. New York: Raven Press. p. 1-27.
 - McGinnis M.R., Tying S.K. 1998. General concepts of mycology. <http://www.md.huji.ac.il/microbiology/book/mycogenc.htm>, 28 Februari 2004.
 - Molero G., Díez-Orejas R., Navarro-García F., Monteoliva L., Pla J., Gil C. *et al.* 1998. *Candida albicans*: genetics, dimorphism and pathogenicity. <http://www.im.microbios.org/02june98/04%20Molero.pdf>, 28 Mei 2004.
 - Ramage G., Saville S.P., Wickes B.L., López-Ribot J.L. 2002. Inhibition of *Candida albicans* biofilm formation by farnesol, a quorum-sensing molecule. <http://aem.asm.org/cgi/reprint/68/11/5459>, 28 Mei 2004.
 - Senet J.M. 1998. *Candida* adherence phenomena, from commensalism to pathogenicity. www.im.microbios.org/02june98/06%20Senet.pdf, 20 Maret 2004.
 - Smith C.B. 1985. Candidiasis: pathogenesis, host resistance, and predisposing factors. In: Bodey G.P. *et al.*, editor:

- Candidiasis*. New York: Raven Press. p. 53-70.
19. **Jabra-Rizk M.A., Falkler W.A., Meiller T.F.** 2004. Fungal biofilms and drug resistance. <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no1/pdfs/03-0119.pdf>, 28 Mei 2004
 20. **Winkelhausen E., Pittman P., Kuzmanova S., Jeffries T.W.** 1996. Xylitol formation by *Candida boidinii* in oxygen limited chemostat culture. <http://www.fpl.fs.fed.us/documnts/PDF1996/winke96a.pdf>, 21 Februari 2004.
 21. **Furlan S.A., de Castro H.F.** 2001. Xylitol production by *Candida parapsilosis* under fed-batch culture. <http://www.scielo.br/pdf/babt/v44n2/a03v44n2.pdf>, 22 Februari 2004.
 22. **Lee D.Y., Park Y.C., Kim H.J., Ryu Y.W., Seo J.H.** 2003. Proteomic analysis of *Candida magnoliae* strains by two-dimensional gel electrophoresis and mass spectrometry. http://www.proteomix.org/resource/proteomics_special_dec/pdf/09.pdf, 22 Februari 2004.
 23. **Yang S.W., Park J.B., Han N.S., Ryu Y.W., Seo J.H.** 1999. Production of erythritol from glucose by an osmophilic mutant of *Candida magnoliae*. <http://mst.ajou.ac.kr/essay/6/vyw/05.pdf>, 27 Maret 2004.
 24. **Shea S.** 1999. *Candida- a blessing in disguise!*. <http://www.sheilas.com/candida.html>, 22 Februari 2004.
 25. **Vitamin Research Products Inc.** 2001. *Candida* yeast protection program-part1 a yeast infection. http://intelegen.com/nutrients/candida_yeast_protection_program.htm, 21 Februari 2004.
 26. **Wong B., Baughman R.P., Brauer K.L.** 1989. Levels of the *Candida* metabolite D-arabinitol in sera of steroid-treated and untreated patients with sarcoidosis. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=240200&action=stream&blobtype=pdf>, 28 Februari 2004.
 27. **Ahmed Z.** 2001. Production of natural and rare pentoses using microorganisms and their enzymes. <http://www.ejbiotechnology.info/content/vol4/issue2/full/7/7.pdf>, 3 April 2004.
 28. **Wong B., Murray J.S., Castellanos M., Croen K.D.** 1993. D-arabitol metabolism in *Candida albicans*: studies of the biosynthetic pathway and the gene that encodes NAD-dependent d-arabitol dehydrogenase. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/pagerender.fcgi?artid=206728>, 28 Mei 2004.
 29. **Song K.H., Lee J.K., Song J.Y., Hong S.G., Baek H., Kim S.Y., et al.** 2001. Production of mannitol by a novel strain of *Candida magnoliae*. <http://library.kribb.re.kr/research/pdf-2002/3990.pdf>, 15 Mei 2004.
 30. **Zepelin M.B., Beggah S., Boggian K., Sanglard D., Monod M.** 1998. The expression of the secreted aspartyl proteinases Sap4 to Sap6 from *Candida albicans* in murine macrophage. http://www.dmip.ecb.epm.br/arquivos/rosana/zepelin98sap_macrophage.pdf, 3 April 2004.
 31. **Naglik J.R., Challacombe S.J., Hube B.** 2003. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?holding=npg&cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12966142&dopt=Abstract, 7 Februari 2004. *Abstract*.
 32. **Fridkin S.K., Jarvis W.R.** 1996. Epidemiology of nosocomial fungal infections. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=172907&action=stream&blobtype=pdf>, 8 Mei 2004.

