

**PERAN RESEPTOR DECTIN-1 DALAM MENDETEKSI
JAMUR *CANDIDA ALBICANS***

SKRIPSI

*Diajukan Kepada Universitas Hasanuddin Untuk Melengkapi Salah Satu Syarat
Mencapai Gelar Sarjana Kedokteran Gigi*



OLEH:

ESHIN USAMI NUR RAHMAN

J011191019

**DEPARTEMEN ORAL BIOLOGI
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN KEDOKTERAN GIGI
FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2022

LITERATURE REVIEW
PERAN RESEPTOR DECTIN-1 DALAM MENDETEKSI
JAMUR *CANDIDA ALBICANS*

SKRIPSI

*Diajukan untuk melengkapi salah satu syarat untuk mencapai gelar
sarjana kedokteran gigi*

OLEH :

ESHIN USAMI NUR RAHMAN

J011191019

DEPARTEMEN ORAL BIOLOGI

FAKULTAS KEDOKTERAN GIGI

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2022

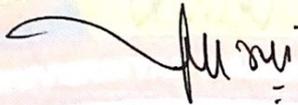
LEMBAR PENGESAHAN

Judul : Peran Reseptor Dectin-1 dalam Mendeteksi Jamur *Candida Albicans*

Oleh : Eshin Usami Nur Rahman/J011191019

**Telah Diperiksa dan Disahkan
Pada Tanggal 6 September 2022**

**Oleh :
Pembimbing**



Prof. Dr. drg. Asmawati Amin, M.Kes

NIP. 196810281998022002

Mengetahui,

**Dekan Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Hasanuddin**



Prof. Dr. drg. Eshin Machmud, Sp.Pro (K)

NIP. 196311041994011001

SURAT PERNYATAAN

Dengan ini menyatakan bahwa mahasiswa yang tercantum dibawah ini:

Nama : Eshin Usami Nur Rahman

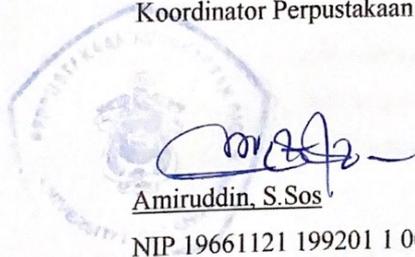
NIM : J011191019

Judul : Peran Reseptor Dectin-1 dalam Mendeteksi Jamur *Candida Albicans*

Menyatakan bahwa judul skripsi yang diajukan adalah judul baru yang tidak terdapat di Perpustakaan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.

Makassar, 6 September 2022

Koordinator Perpustakaan FKG UNHAS



Amiruddin, S.Sos
NIP. 19661121 199201 1 003

PERNYATAAN

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : Eshin Usami Nur Rahman

NIM : J011191019

Dengan ini menyatakan bahwa skripsi yang berjudul "PERAN DECTIN-1 DALAM MENDETEKSI JAMUR *CANDIDA ALBICANS*" adalah benar merupakan karya sendiri dan tidak melakukan tindakan plagiat dalam penyusunannya. Adapun kutipan yang ada dalam penyusunan karya ini telah saya cantumkan sumber kutipannya dalam skripsi. Saya bersedia melakukan proses yang semestinya sesuai dengan peraturan perundangan yang berlaku jika ternyata skripsi ini sebagian atau keseluruhannya merupakan plagiat dari karya orang lain. Demikian pernyataan ini dibuat untuk dipergunakan sebelumnya.

Makassar, 6 September 2022



ESHIN USAMI NUR RAHMAN

NIM J011191019

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur kehadiran Allah SWT, atas limpahan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi *literature review* dengan judul “**Peran Reseptor Dectin-1 dalam Mendeteksi Jamur *Candida Albicans*”**. Shalawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW, yang telah membawa kita menuju zaman yang terang benderang ini dan menjadi suri tauladan bagi kita sepanjang zaman.

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada Prof. Dr. drg. Asmawati Amin, M.Kes selaku dosen pembimbing yang senantiasa mendampingi, membimbing, dan mengarahkan penulis dalam penyusunan skripsi ini. Dalam proses menyusun skripsi ini, penulis mendapatkan banyak pelajaran, bantuan, dan bimbingan serta motivasi dari berbagai pihak baik secara langsung maupun tidak langsung. Maka dari itu, dalam kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. **Allah SWT** karena atas izin, rahmat, dan hidayah-Nya penulis diberikan kelancaran dan kemudahan dalam penyusunan skripsi ini.
2. Kedua orang tua penulis, yaitu Ayahanda **Rahman Pina**, Ibunda Hasmiati, serta Kakanda **Ainun Djalila Nur Rahman** dan Adinda **Muhammad Rafli Nur Rahman** atas doa, dukungan, nasihat, motivasi, dan perhatian yang telah diberikan kepada penulis hingga saat ini
3. **Prof. Dr. drg. Edy Machmud, Sp.Pros (K)** sebagai Dekan Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin beserta seluruh staf atas bantuan dan bimbingannya selama penulis menempuh Strata Satu Program Pendidikan Dokter Gigi
4. **Prof. Dr. drg. Fajriani, M.Si** selaku pembimbing akademik yang senantiasa memberi dukungan, motivasi dan bimbingan untuk menjadi lebih baik lagi dalam masa belajar selama perkuliahan.

5. **Prof. Dr. drg. Asmawati Amin, M.Kes** selaku dosen pembimbing yang telah dengan sabar dan selalu memberi arahan, membimbing dan senantiasa memberikan nasehat kepada penulis selama penyusunan skripsi ini.
6. **Prof. Dr. drg. Irene Edith Rieuwpassa, M.Si** dan **drg. Rafikah Hasyim, M.Biomed** selaku dosen penguji yang telah memberikan berbagai arahan, bimbingan, dan nasihat kepada penulis.
7. **Segenap Jajaran Dosen dan Staf Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin** yang telah banyak membantu penulis selama proses perkuliahan.
8. Teman seperjuangan skripsi **Nabilah Atikah Putri** dan seluruh rekan skripsi Departemen Oral Biologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin.
9. Teman-teman yang saya sayangi, yaitu **Maiym, Cadiyn, Dedo, Celo, Nayiy, Biwiy, Gadis, Koiy, Cacuw, Nounenk, Morce, Jipop, Tiaray, Faraa** setia menemani, menyemangati, menasihati, dan mendengarkan segala keluh kesah penulis sejak menjadi mahasiswa baru,
10. Teman-teman tercinta **Tehzir, Tehdil, Tehcac, Tehir, Dapo, Muflih, Noe, Bags, Ocan, Olan, Alsa, Ade** yang selalu ada dalam suka dan duka serta memberikan semangat kepada penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
11. Teman-teman yang saya kasihi **Zara, Ekal, Sabbe, Inyol, James, Agiy, Dincel, James, Naya, Sofii, Tasmel, Arqam**, atas segala bentuk dukungan, motivasi dan semangat yang diberikan kepada penulis.
12. Keluarga besar **ALVEOLAR 2019** yang telah menemani dan membantu penulis selama awal kuliah hingga skripsi ini dapat terselesaikan.
13. Pihak-pihak lainnya yang tidak dapat disebutkan satu persatu. Semoga semua bantuan yang telah diberikan kepada penulis bernilai dan Allah SWT memberikan balasan lebih dari hanya sekedar ucapan terima kasih dari penulis.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini sepenuhnya jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, penulis mohon maaf atas segala kesalahan yang disengaja maupun yang tidak disengaja dalam rangkaian penulisan skripsi ini. Penulis mengharapkan kritik dan saran yang bersifat membangun demi penyempurnaan penulisan serupa dimasa yang akan datang. Akhir kata, semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi perkembangan Ilmu Kedokteran Gigi serta bagi semua pihak yang membutuhkan.

Makassar, 6 September 2022

Penulis

ABSTRAK

Peran Reseptor Dectin-1 dalam Mendeteksi Jamur *Candida Albicans*

Eshin Usami Nur Rahman¹

¹Mahasiswa S1 Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hasanuddin, Indonesia

eshinusami12@gmail.com

Latar Belakang: Kandidiasis merupakan infeksi oportunistik yang disebabkan oleh jamur *Candida albicans*. Penyakit yang berasal dari jamur *Candida albicans* disebut Kandiadisis. Kandidiasis dapat muncul di berbagai bagian tubuh manusia seperti kulit, gastrointestinal, vagina dan rongga mulut. Namun, bagian yang paling sering mengalami infeksi adalah rongga mulut. Respon imun berbagai jenis infeksi berbeda, dalam hal ini, lingkungan host memainkan peran penting dalam memodulasi interaksi host-patogen. *Candida albicans* mampu merombak dinding sel sebagai respon terhadap kondisi lingkungan untuk menghindari mekanisme pertahanan dan membangun infeksi pada mukosa mulut. Adapun yang berperan dalam pengenalan dan pertahanan terhadap infeksi *Candida albicans* ialah fagosit yang dimediasi oleh interaksi *Pathogen Associated Molecular Pattern* (PAMP) - *Pattern Recognition Receptors* (PRRs). PRR seperti Dectin-1, DC-SIGN, dan TLR2 dan TLR4 akan berinteraksi dengan PAMP yaitu β -glukan dan N-mannan.

Tujuan: Mampu mengetahui kemampuan reseptor dectin-1 dalam mendeteksi kolonisasi jamur *Candida Albicans*. **Metode :** Desain penulisan ini adalah *literature review*. **Hasil :** Reseptor dectin-1 memiliki mekanisme reseptor pengenalan pola yang dapat mengenali pola molekuler komponen dinding sel jamur dan berperan dalam mengendalikan infeksi jamur *Candida Albicans*. **Kesimpulan :** Reseptor dectin-1 berkemampuan untuk mengenali β -glukan dan memunculkan respons imun antijamur proinflamasi. Reseptor dectin-1 merupakan garis pertama pertahanan melawan mikroba karena dapat mengenali patogen yang menyerang dan

molekul berbahaya dari sel dan jaringan yang rusak serta berperan dalam menghubungkan sistem imun spesifik dan non-spesifik

Kata Kunci : Dectin-1, *Candida Albicans*, *dectin-1 and Candida albicans colonization*

ABSTRACT

The Role of Dectin-1 Receptors in Detecting the Fungus Candida Albicans

Eshin Usami Nur Rahman¹

¹ Faculty of Dentistry, Hasanuddin University

eshinusami12@gmail.com

Background: Candidiasis is an opportunistic infection caused by the fungus *Candida albicans*. The disease that comes from the fungus *Candida albicans* is called Candidiasis. Candidiasis can appear in various parts of the human body such as skin, gastrointestinal, vaginal and oral cavity. However, the part that is most frequently infected is the oral cavity. The immune response of various types of infection is different, in this respect, the host environment plays an important role in modulating the host-pathogen interaction. *Candida albicans* is able to remodel cell walls in response to environmental conditions to avoid defense mechanisms and establish infection in the oral mucosa. Those that play a role in the recognition and defense against *Candida albicans* infection are phagocytes mediated by the interaction of Pathogen Associated Molecular Pattern (PAMP) - Pattern Recognition Receptors (PRRs). PRRs such as Dectin-1, DC-SIGN, and TLR2 and TLR4 will interact with PAMPs, namely β -glucan and N-mannan. **Objective :** To be able to determine the ability of the dectin-1 receptor in detecting the colonization of the fungus *Candida Albicans*. **Methods:** The design of this paper is a literature review. **Results:** The dectin-1 receptor has a pattern recognition receptor mechanism that can recognize the molecular pattern of fungal cell wall components and play a role in controlling *Candida Albicans* fungal infection. **Conclusion:** The dectin-1 receptor is capable of recognizing β -glucan and eliciting a proinflammatory antifungal immune response. The dectin-1 receptor is the first line of defense against microbes because it can recognize invading pathogens and harmful molecules from damaged cells and tissues and play a role in linking the specific and non-specific immune systems.

Keywords: Dectin-1, Candida Albicans, dectin-1 and Candida albicans
colonization

DAFTAR ISI

HALAMAN SAMPUL	i
HALAMAN JUDUL.....	ii
DAFTAR ISI	xiii
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR TABEL	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penulisan	3
1.4 Manfaat Penulisan	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Sistem Imun	4
2.1.1 Reseptor Imun.....	4
2.1.2 Struktur Reseptor Dectin-1	6
2.1.3 Fungsi Reseptor Dectin-1	7
2.2 Kandidiasis	9
2.2.1 Morfologi Kandidiasis	9
2.2.2 Klasifikasi Kandidiasis	10
2.2.3 Patogenesis Oral Kandidiasis.....	13
2.2.4 Faktor yang mempengaruhi kolonisasi jamur <i>Candida Albicans</i> ..	14
2.3 Kemampuan Reseptor Dectin-1 dalam mendeteksi kolonisasi jamur <i>Candida albicans</i>	16
2.4 Mekanisme reseptor dectin-1 dalam mendeteksi kolonisasi jamur <i>Candida albicans</i>	17
BAB III METODE PENULISAN.....	20
3.1 Jenis dan Pendekatan Penelitian	20
3.2 Sumber Data	20
3.3 Kriteria Penelusuran	20
3.4 Waktu Penelusuran	21
3.5 Alur Penelusuran	21
BAB IV HASIL	37
4.1 Analisis Sintesa Jurnal.....	38

4.2	Analisis Persamaan Jurnal	40
4.3	Analisis Perbedaan Jurnal	40
BAB V PENUTUP		41
5.1	Kesimpulan	41
5.2	Saran	41
DAFTAR PUSTAKA.....		42

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. : Struktur Dectin-1	7
Gambar 2. : Mikroskopi <i>Candida albicans</i> (pseudohifa) menggunakan pembesaran 400x	9
Gambar 3. : Mikroskopi <i>Candida albicans</i> (pseudohifa) menggunakan pembesaran 1000x	10
Gambar 4. : Transisi morfologis jamur <i>Candida albicans</i>	13
Gambar 5. : Adhesi, kolonisasi, penetrasi dan Invasi <i>Candida albicans</i>	14
Gambar 6. : Mekanisme deteksi kolonisasi jamur <i>Candida albicans</i>	18

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Karakteristik Artikel yang Sesuai dengan Kriteria Penelusuran	22
Tabel 2 : Sintesa Jurnal	25

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Candidiasis merupakan infeksi oportunistik yang disebabkan oleh jamur *Candida albicans*. Penyakit yang berasal dari jamur *Candida albicans* disebut Kandiadisis. Kandidiasis dapat muncul di berbagai bagian tubuh manusia seperti kulit, gastrointestinal, vagina dan rongga mulut. Namun, bagian yang paling sering mengalami infeksi adalah rongga mulut. *Candida albicans* adalah spesies yang paling banyak di seluruh dunia, mewakili rata-rata global 66% dari semua *Candida sp.*. Prevalensi Candidiasis terjadi sekitar 45% pada bayi, 45-65% pada anak-anak, 30-45% pada orang dewasa, 50-65% pada pengguna gigi tiruan, 90% pada penderita leukemia, dan 95% pada penderita AIDS.^{1,2,3}

Patogenesis dari Kandidiasis terdiri dari tiga faktor diantaranya adalah host, patogen dan lingkungan.⁴ *Candida albicans* adalah bagian dari mikroflora manusia normal. Namun apabila sistem kekebalan tubuh terganggu, maka mampu menyebabkan infeksi mukosa superfisial serta penyakit invasif.¹

Respon imun berbagai jenis infeksi berbeda, dalam hal ini, lingkungan host memainkan peran penting dalam memodulasi interaksi host-patogen. *Candida albicans* mampu merombak dinding sel sebagai respon terhadap kondisi lingkungan untuk menghindari mekanisme pertahanan dan membangun infeksi pada mukosa mulut. Adapun yang berperan dalam pengenalan dan pertahanan terhadap infeksi *Candida albicans* ialah fagosit yang dimediasi oleh interaksi *Pathogen Associated Molecular Pattern* (PAMP) - *Pattern Recognition*

Receptors (PRRs). PRR seperti Dectin-1, DC-SIGN, dan TLR2 dan TLR4 akan berinteraksi dengan PAMP yaitu β -glukan dan N-mannan.^{1,2}

Dalam sistem kerja makrofag, PRRs diklasifikasikan berdasarkan struktur dan fungsinya terdiri atas Reseptor lectin tipe C yaitu Dectin-1 dan DC-SIGN (*Dendrit Cell*) yang berperan dalam pengenalan ligan polisakarida pada dinding sel antara host dan patogen. DC-SIGN mengenali paparan N-mannan sedangkan Dectin-1 akan mengenali paparan nano dari β -glukan, TLR2 berperan untuk mengenali struktur zimosan, fosfolipomanan dan *Glukuronoxylomanan* (GXM) pada dinding sel jamur serta TLR 4 berperan dalam PAMP melalui SP-A (*Surfactant Protein -A*) dan SP- D (*Surfactant Protein -D*) untuk meningkatkan kemotaksis dan fagositosis.^{5,6}

Dectin-1 terlibat dalam modulasi sinyal regulasi berbagai respon seluler, termasuk fagositosis, autofagi, dan produksi lipid inflamasi. Banyaknya sitokin dan kemokin, termasuk sitokin polarisasi Th17 seperti interleukin (IL)–23, IL-6, dan IL-1 β . Dectin-1 memainkan peran penting fungsi dalam kekebalan anti fungal, bersama dengan Dectin-1, DC-SIGN, dan TLR2 dan TLR4. Dectin-1 terlibat dalam proses pengaturan kekebalan homeostasis, autoimunitas, alergi, dan kanker.⁷

1.2 Rumusan Masalah

1. Apa saja reseptor yang berperan dalam mendeteksi kolonisasi jamur *Candida albicans*?

2. Bagaimana kemampuan reseptor dectin-1 dalam mendeteksi kolonisasi Jamur *Candida albicans*?
3. Bagaimana mekanisme reseptor dectin-1 dalam mendeteksi kolonisasi Jamur *Candida albicans*?

1.3 Tujuan Penulisan

1. Untuk mengetahui jenis reseptor yang dapat mendeteksi kolonisasi jamur *Candida albicans*
2. Untuk mengetahui kemampuan reseptor dectin dalam mendeteksi kolonisasi Jamur *Candida albicans*
3. Untuk mengetahui mekanisme reseptor dectin-1 dalam mendeteksi kolonisasi Jamur *Candida albicans*

1.4 Manfaat Penulisan

1. Untuk ilmu pengetahuan, yakni dapat memberikan sumbangsih bagi ilmu pengetahuan kedokteran gigi terkait kesehatan gigi dan mulut yang berkaitan dengan peran reseptor dectin dalam mendeteksi kolonisasi Jamur *Candida albicans*.
2. Untuk masyarakat, yakni membangun pemahaman terkait peran reseptor dectin dalam mendeteksi kolonisasi Jamur *Candida albicans*.
3. Untuk penulis, yakni untuk menambah dasar pengetahuan terkait peran reseptor dectin dalam mendeteksi kolonisasi Jamur *Candida albicans*.

BAB II LANDASAN TEORI

2.1 Sistem Imun

2.1.1 Reseptor Imun

Sistem imun adalah bentuk pertahanan tubuh manusia terhadap patogen, sistem ini terbagi menjadi dua, yaitu sistem imun bawaan (nonspesifik) dan sistem imun adaptif (spesifik) yang terdiri dari bermacam sel khusus yang memiliki fungsi efektor yang berbeda. Pada saat terjadi serangan patogen, maka responsi imun nonspesifik akan diinduksikan oleh *Antigen presenting sel* (APC), seperti makrofag dan *Dendritic Cell* (DC).^{8,9}

Reseptor imun adalah molekul protein yang diekspresikan oleh makrofag sehingga memicu komunikasi sinyal dari berbagai molekul lainnya, baik molekul yang berada pada internal dan molekul pada eksternal sel untuk membentuk sistem pertahanan.⁸ Sinyal ini dapat berupa *germline* yang mengkode *Pattern Recognition Receptors* (PRRs). Klasifikasi dari PRRs yaitu *Toll-like Receptors* (TLRs), *Nod-like Receptors* (NLR), *Retinoic Like Receptors* (RLRs) dan *C-Type Letin Receptor* (CTLRs).⁹

TLRs adalah protein transmembran yang mengandung tiga domain struktural, yaitu *Leusin-Rich Repeats* (LRRs), domain transmembran, dan domain *Toll/IL-1 Reseptor* (TIR) sitoplasma. Reseptor pengenalan pola pada PRR ini yang memulai respon imun dengan merasakan pola molekuler pada pengenalan imun awal, LRRs bertanggung jawab untuk

pengenalan patogen, TIR dan *domain transmembran* berinteraksi dengan adaptor transduksi sinyal dan memulai pensinyalan kemudian, PRR yang memulai respon imun nonspesifik dengan. TLR terletak di permukaan sel untuk mendeteksi komponen bakteri.^{10,11}

NLRs adalah reseptor yang terlibat dalam deteksi patogen intraseluler dan produk endogen dari cedera jaringan. NLRs merupakan PRR bertindak sebagai sensor imunitas bawaan dari PAMP (*Pathogen Associated Molecular Pattern*) dan DAMP (*Damage Associated Molecular Pattern*) terletak di sitoplasma dan mengandung domain pengikatan nukleotida yang terlibat dalam penginderaan PAMP dan DAMP. NLR bertindak sebagai aktivator dari respon imun bawaan yang, setelah mendeteksi kerusakan sel dan infeksi yang membentuk aktivasi stress kinase, *interferon response factors* (IRFs) dan caspases inflamasi¹²

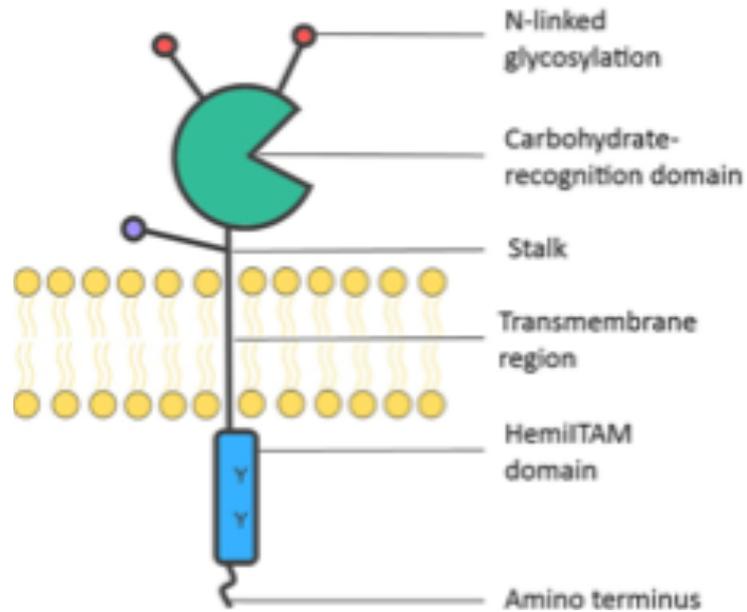
RLRs adalah sensor dari infeksi virus, memediasi induksi transkripsi interferon tipe I dan gen lain yang secara kolektif membentuk respon host antivirus. Sensor deteksi anti virus^{13,14}

CLRs adalah reseptor dengan salah satu kandungannya terdapat domain lektin tipe-C. CLR diekspresikan pada sel-sel myeloid yang diaktifkan bersama dengan makrofag, sel dendritik, atau neutrofil dalam sistem imun non-spesifik. Dectin-1 adalah bagian dari reseptor lektin tipe-C.^{7,15}

Reseptor Dectin-1 adalah reseptor pengenalan pola yang dapat mengenali pola molekuler komponen dinding sel jamur, β -glukan, dan berperan penting dalam mengendalikan infeksi *Candida albicans*.¹⁶ Dalam aktivitasnya, Dectin-1 merupakan bagian dari PRRs yang melaksanakan perannya untuk menjaga keseimbangan yang baik antara toleransi imun terhadap mikroba komensal. Dectin-1 akan memodulasi respon sitokin bawaan dari makrofag pada jamur dan mempertahankan keseimbangan host.¹⁷

2.1.2 Struktur Reseptor Dectin-1

Dectin-1 adalah reseptor pengikat karbohidrat diklasifikasikan ke dalam lektin tipe-C berdasarkan homologi filogenetik dan strukturalnya. Dectin-1 merupakan transmembran terglykosilasi yang terdiri dari dua domain diantaranya, CTLD (*C-Type Lectin Domain*) yang mengikat β -glukan polisakarida menjadi (1 \rightarrow 3)- β -glukosa polimer yang berada pada permukaan jamur. Selanjutnya yaitu domain fungsional kedua berada pada daerah ekor intraseluler, yang mirip seperti ITAM (*Immunoreceptor tyrosine-based Activation Motif*), yang disebut hemITAM Reseptor. hemITAM Reseptor berperan untuk memulai persinyalan berdasarkan motif tertentu. Setelah pengikatan ligan oleh CLTD, Src kinase memediasi fosforilasi tirosin dari domain hemITAM kemudian sel myeloid diekspresikan pada PRR, *N-linked glycosylation* berperan dalam interaksi dengan molekul lain^{18,19,20,21,22}



Gambar 1. Struktur Dectin-1²⁰

2.1.3 Fungsi Reseptor Dectin-1

1. Stimulasi

Dectin-1 menstimulasi pensinyalan intraseluler dengan melalui motif aktivasi berbasis *Immunoreceptor Tyrosine Activation Motif* (ITAM), yang berisi urutan pengulangan tandem (YXXXI/LX7YXXL, di mana Y adalah tirosin, I adalah isoleusin, L adalah leusin dan X adalah asam amino). Pengikatan ligan menyebabkan fosforilasi residu tirosin di daerah proksimal membran (YXXL) oleh Src. kinase. Fosforilasi ini selanjutnya menyebabkan registrasi dan stimulasi protein Spleen tyrosine kinase (Syk) yang mengandung domain SH2, yang selanjutnya memulai penyinyalan dengan peningkatan fagositosis dan perekrutan sel efektor.²²

2. Kolaborasi

Dectin-1 berkolaborasi dengan TLR untuk menghasilkan respons imun yang ideal dengan cara meningkatkan transmisi NFkB ke nukleus. TLR dan CLR melokalisasi pengikatannya dengan zymosan, dan membentuk semacam kompleks pensinyalan, Dectin-1 memediasi jalur Syk dengan urutan berbasis tirosin tunggal. DC-SIGN, CLR lain dengan pengulangan YXXL sitoplasma akan menginduksi generasi IL-10 di DC yang distimulasi LPS, partisipasi Syk dalam generasi IL-10 oleh kedua CLR termasuk Dectin-1 dan DC-SIGN di DC akan menentukan mekanisme kolaborasi baru dalam menanggapi patogen.²²

3. Autofagi

Autofagi adalah proses biologis homeostatik yang mengarah pada pemecahan bagian yang rusak lalu mengikat kembali strukturnya sehingga terbentuk *autophagosomes*. Pensinyalan Dectin-1 dalam sel dendritik dan makrofag memicu sintesis dan transfer LC3II ke fagosom, yang melibatkan produksi Syk, ATG5 dan ROS oleh NADPH oksidase. LC3II selanjutnya memfasilitasi perekrutan molekul MHC kelas II ke fagosom dan mendukung antigen jamur ke sel T CD4+. Sehingga terjadi proses autofagi.²²

2.2 Kandidiasis

2.2.1 Morfologi Kandidiasis

Kandidiasis merupakan infeksi jamur dengan tampak klinis seperti plak putih kekuningan yang dapat meninggalkan bekas merah, kasar, berdarah dan nyeri pada daerah dibawah mukosa apabila dikikis. Kandidiasis biasanya terletak pada mukosa bukal, lidah dan palatum.^{1,24} Pada saat dikultur, spesies *Candida albicans* tumbuh sebagai sel ragi berbentuk tunas oval (berukuran 3-6 μm). *Candida albicans* bersifat dimorfik yaitu khamir dan pseudohifa, kadang-kadang dapat menghasilkan hifa sejati. Pada media agar atau dalam waktu 24 jam pada suhu 37°C atau suhu kamar, spesies *Candida* menghasilkan koloni berwarna krem dengan bau ragi.²⁵



Gambar 2. Mikroskopi *Candida albicans* (pseudohifa)

menggunakan pembesaran 400x²⁴



Gambar 3. Mikroskopi *Candida albicans* (pseudohifa) menggunakan pembesaran 1000x²⁴

2.2.2 Klasifikasi Kandidiasis

a. Candidiasis Akut

1. Pseudomembranous candidiasis (oral trush)

Bermanifestasi sebagai plak putih yang melekat menyerupai susu kental pada permukaan mukosa labial, bukal, palatum durum dan molle, lidah, jaringan periodontal, serta orofaring. Membran jamur dapat dihilangkan dengan *swab* untuk mengekspos mukosa eritematosa yang mendasarinya. *Oral trush* merupakan salah satu bentuk paling umum dari *candidiasis orofaringeal*. Biasanya gejalanya berupa kesemutan atau rasa tidak enak pada orofaring. *Pseudomembranous candidiasis* paling sering menyerang penderita AIDS dan pasien yang menerima terapi immunosupresif.^{25,26}

2. Erythematous (atrophic) candidiasis

Bermanifestasi sebagai bentuk akut dan kronis. Sebelumnya dikenal sebagai '*antibiotic sore mouth*', karena berhubungan dengan penggunaan jangka panjang antibiotik. Bentuk ini juga berhubungan dengan kandidiasis pseudomembran. Ketika plak putih kandidiasis pseudomembran dihilangkan, seringkali mukosa atrofi merah dan nyeri tetap ada. Gejala yang sering dirasakan oleh pasien yaitu nyeri atau sensasi terbakar.²⁵

b. Kandidiasis Kronis

1. *Erythematous (atrophic) candidiasis*

Pada bentuk kronis biasanya bermanifestasi pada pasien HIV yang melibatkan dorsum lidah dan langit-langit mulut, kadang-kadang mukosa bukal. Pasien yang memakai gigi palsu terus menerus siang dan malam paling sering terkena infeksi atau disebut '*denture sore mouth*'. Penyakit ini ditandai dengan pembentukan eritema asimtomatik dan peradangan pada seluruh gigi tiruan, terutama pada mukosa palatum.²⁵

2. Kandidiasis Hiperplastik

Bermanifestasi dalam bentuk nodular atau sebagai plak keputihan dan biasanya terletak di mukosa pipi dan lidah. Dalam bentuk infeksi ini, hifa *Kandida* tidak hanya ditemukan pada tingkat permukaan epitel, tetapi juga menyerang tingkat yang lebih dalam di mana displasia epitel dapat diamati. Kandidiasis

hiperplastik dapat bertahan selama bertahun-tahun tanpa gejala apapun.²⁵

3. *Angular Cheilitis*

Angular cheilitis adalah peradangan pada salah satu atau kedua sudut mulut. Manifestasi awalnya berupa penebalan berwarna abu-abu-putih dan eritema (kemerahan) yang berdekatan. Kemudian terdapat area eritema berbentuk segitiga, edema (pembengkakan) pada tahap selanjutnya terdapat lesi dengan gejala nyeri, gatal atau terbakar.²⁵

4. *Cheilocandidiasis*

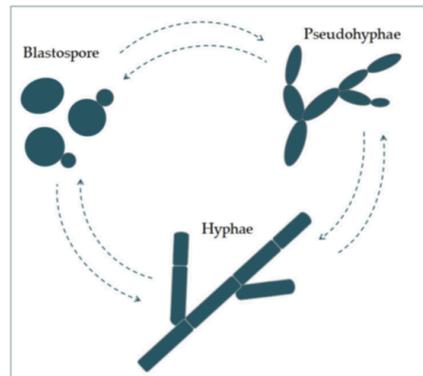
Cheilocandidiasis adalah bentuk candidiasis kronis dengan manifestasi pengerasan kulit dan ulserasi pada bibir, *Cheilocandidiasis* terjadi sebagai akibat dari kebiasaan menjilat bibir atau mengisap jempol. Hal tersebut mendorong lingkungan lembab dapat menyebabkan Angular Cheilitis meluas ke kulit perioral.²⁵

5. *Glossitis Rhomboid Median*

Dapat disebut sebagai glositis atrofi atau atrofi papiler sentral, muncul sebagai area atrofi elips atau romboid sentral dan eritema pada dorsum lidah posterior garis tengah, di depan papila sirkumvalata. Kondisi ini sering dikaitkan dengan seringnya penggunaan inhaler steroid atau rokok tembakau.²⁵

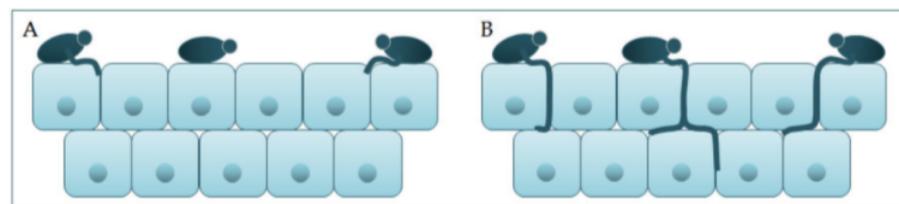
2.2.3 Patogenesis Oral Candidiasis

Spesies jamur yang paling umum terhadap infeksi invasif adalah spesies *Candida*. *Candida albicans* ada di mulut dalam tiga bentuk morfologi yang berbeda: sel ragi, juga disebut *blastophore*, bentuk filamen bersepta disebut *pseudohypha*, dan bentuk filamen non-septa disebut hifa.^{25,27}



Gambar 4. Transisi morfologis jamur *Candida albicans*³⁰

Patogenesis terjadinya infeksi jamur disebabkan oleh ketidakseimbangan sistem imun pada host yang memicu dimorfisme jamur, kemudian *Candida albicans* akan melakukan adhesi terhadap cellular epithelium, jika memungkinkan jamur akan berkolonisasi dan melakukan penetrasi lebih dalam yang difasilitasi oleh enzim hidrolitik kemudian membentuk biofilm dan memicu terjadinya infeksi.^{27,28}



Gambar 5. (A) Adhesi dan Kolonisasi (B) Penetrasi dan Invasi
Candida albicans³⁰

2.2.4 Faktor yang mempengaruhi kolonisasi jamur *Candida Albicans*

a. Faktor Lokal

1. Saliva

Kondisi yang mempengaruhi kuantitas dan kualitas sekresi saliva menyebabkan peningkatan risiko infeksi jamur. Disfungsi kelenjar ludah merupakan predisposisi dari kandidiasis oral. Konstituen air liur seperti polipeptida kaya *histidin*, *laktoferin*, *lisozim*, dan *sialoperoksidase* berinteraksi dengan mukosa mulut dan mencegah pertumbuhan berlebih dari *Candida albicans*.²⁵

2. Protesa

Protesa gigi menciptakan lingkungan mikro yang menguntungkan bagi *Candida albicans* untuk berkembang. Sekitar 65% dari pemakai gigi tiruan lengkap memiliki kecenderungan terkena infeksi *Candida albicans*, protesa yang tidak terpasang dengan baik, penurunan aliran air liur di bawah permukaan gigi tiruan atau kebersihan yang tidak memadai.²⁵

3. Obat Topikal

Faktor lokal penting lainnya yang meningkatkan risiko kandidosis oral adalah penggunaan kortikosteroid topikal atau inhalasi dan penggunaan obat kumur antimikroba yang berlebihan karena menekan kekebalan lokal dan menyebabkan perubahan pada flora mulut²⁵

4. Merokok

Merokok secara signifikan dapat meningkatkan jumlah koloni candida karena dapat menyebabkan penurunan laju aliran saliva, perubahan pH ringga mulut dan peningkatan keratinisasi epitel yang mendukung pertumbuhan candida yang dapat menimbulkan infeksi^{25,26}

5. Diet

Asupan makanan yang tidak seimbang dari glukosa, karbohidrat dan produk susu yang mengandung kandungan laktosa yang tinggi dapat menambah pertumbuhan jamur dengan mengurangi tingkat pH dan karenanya mendukung organisme *Candida* untuk berkembang.²⁵

b. Faktor Sistemik

1. Usia

Usia dapat mempengaruhi kandidiasis karena kekebalan faktor host yang cenderung melemah mengakibatkan mudahnya agen patogen untuk menyerang.²⁵

2. Status nutrisi

Di antara keadaan defisiensi nutrisi, zat besi merupakan defisiensi mikronutrien esensial yang paling umum yang terlibat dalam kolonisasi candida. Defisiensi besi mengurangi aksi fungistatik transferin dan enzim lain yang bergantung pada besi. Selain itu, nutrisi lain yang sering mengalami defisit pada

kandidiasis kronis termasuk asam lemak esensial, asam folat, vitamin A dan B6, magnesium, selenium, dan seng.²⁵

3. Penggunaan Obat Sistemik

Penggunaan obat sistemik yang berkepanjangan seperti antibiotik spektrum luas, penekan kekebalan dan obat-obatan dengan efek samping xerostomik, mengubah flora oral lokal atau mengganggu permukaan mukosa atau mengurangi aliran saliva, menciptakan lingkungan yang menguntungkan bagi kandida untuk tumbuh. Peningkatan organisme *Candida albicans* pada pasien yang menjalani terapi radiasi di daerah kepala dan leher.²⁵

4. Gangguan Endokrin

Berbagai laporan mengungkapkan bahwa kandidiasis oral dan invasif lebih sering terjadi pada pasien dengan disfungsi endokrin seperti diabetes dan *Cushing syndrome*.²⁵

5. Gangguan Kekebalan Tubuh

Kondisi defisiensi imun seperti AIDS dan sindrom *Severe Combined Immunodeficiency* (SCID) juga merupakan faktor predisposisi kandidiasis karena lemahnya pertahanan imun terhadap patogen.²⁵

2.3 Kemampuan Reseptor Dectin-1 dalam mendeteksi kolonisasi jamur *Candida albicans*

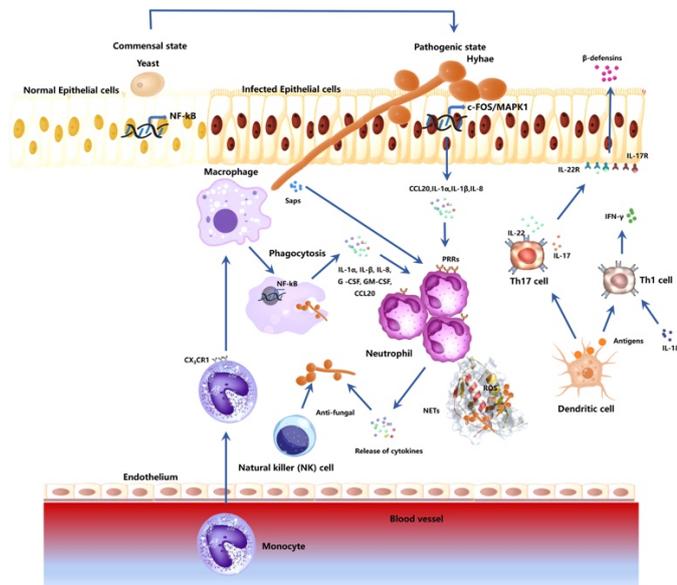
Reseptor dectin-1 berkemampuan untuk mengenali β -glukan dan memunculkan respons imun proinflamasi antijamur. Reseptor dectin-1

merupakan garis pertama sistem pertahanan melawan mikroba karena dapat mengenali patogen yang menyerang dan molekul bahaya endogen yang dilepaskan dari sel dan jaringan yang rusak serta berperan dalam menghubungkan sistem imun spesifik dan non-spesifik¹⁷

Dalam aktivitasnya, reseptor dectin-1 dapat membuat ikatan pola molekuler terkait patogen seperti *mannans* dan 1,3 β -glukan yang ditemukan di dinding sel sehingga dikenali oleh PRR termasuk reseptor lektin tipe C dan TLR berbagai pola molekuler terkait bahaya DAMPs dan memicu sinyal inflamasi dengan merekrut molekul Syk.^{15,25} Sel dendritik terkait C-type lectin-1 (Dectin-1) diidentifikasi diekspresikan pada tipe sel yang berbeda selama inflamasi, termasuk DC, neutrofil, monosit, sel T, dan sel epitel.

2.4 Mekanisme reseptor dectin-1 dalam mendeteksi kolonisasi jamur *Candida albicans*

Dectin-1 adalah reseptor lektin tipe-C (CLR) yang diekspresikan pada permukaan berbagai sel myeloid. Dectin-1 memiliki kemampuan untuk mengenali β -glukan dan memunculkan respons imun proinflamasi antijamur.¹⁸



Gambar 6. Mekanisme deteksi kolonisasi jamur *Candida albicans*

Dinding sel *Candida albicans* dapat dibagi menjadi dua lapisan, yaitu lapisan luar dan lapisan dalam. Lapisan luar terutama terdiri dari glikoprotein terkait-C seperti *mannan* (80-90%). Lapisan dalam mengandung kitin, β -1,3-glukan, dan β -1,6-glukan. *Candida albicans* dapat dikenali melalui berbagai PRR diantaranya yaitu TLR, CLR, NLR, dan RLR yang terlibat dalam proses pengenalan jamur.^{18,19}

TLRs akan merasakan pola molekuler dari patogen awal, yang kemudian akan diproses oleh NLRs sebagai sensor terhadap PAMP dan DAMP yang akan bertindak untuk mendeteksi infeksi yang masuk, kemudian akan dimediasi oleh RLRs yang akan dilanjutkan oleh CRL, yang didalamnya terdapat Dectin-1 mendorong aktivasi non-kanonik NF- κ B dengan memanfaatkan serin-treonin kinase dan menginduksi fagosit. Akan terjadi pembentukan fagositosis oleh makrofag yang diproduksi oleh Reactive Oxygen Species (ROS) sehingga menonaktifkan sel dendritik untuk

memproduksi IL-12 yang dibutuhkan untuk diferensiasi sel T helper. Dengan demikian, pensinyalan Dectin-1 berfungsi sebagai tautan yang menghasilkan respons adaptif yang sesuai setelah pengenalan pertahanan yang dilanjutkan oleh sel *Natural Killer* untuk eliminasi patogen.^{10,11,12,13,20}