



MAJALAH KEDOKTERAN

FAKULTAS KEDOKTERAN
UKI

Medical Journal of the Christian University of Indonesia

DAFTAR ISI

Editorial

Retno Wahyuningsih

Efek Asam Lemak Tak Jenuh Omega-3 Terhadap Agregasi Platelet
pada Orang Dewasa Sehat
Meilani Kumala, Carmen M.Siagian 88-94

Karakteristik Persalinan dengan Seksio Caesarea
di Rumah sakit Umum FK-UKI
Lia Anggraeni, Fatimah Zahroh, Tigor Peniel Simanjuntak 95-100

Dukungan Nutrisi Pada Penderita Kanker dalam Upaya Mencegah
Kaheksia
Meilani Kumala, Victor Tambunan, Johana Titus 101-108

Sistem Reproduksi Seksual dan Virulensi *Cryptococcus neoformans*
Serotipe A
Rudina Azimata Rosyidah, Retno Wahyuningsih 109-118

Perubahan Imunitas Orofarings pada Pasien Terinfeksi HIV
dengan Kandidosis rofarings
Forman Erwin Siagian, Retno Wahyuningsih 119-127

Biologi dan Epidemiologi Mikrosporidia
Esy Maryanti, Agnes Kurniawan 128-134

Petunjuk untuk Penulis 135-136

Penerbit :
Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Indonesia

ISSN No. 0216-4752 No.
Tahun XXV
Juli - September 2007

3

DAFTAR ISI

Editorial

Retno Wahyuningsih

Efek Asam Lemak Tak Jenuh Omega-3 Terhadap Agregasi Platelet
pada Orang Dewasa Sehat

Meilani Kumala, Carmen M.Siagian 88-94

Karakteristik Persalinan dengan Seksio Caesarea
di Rumah sakit Umum FK-UKI

Lia Anggraeni, Fatimah Zahroh, Tigor Peniel Simanjuntak 95-100

Dukungan Nutrisi Pada Penderita Kanker dalam Upaya Mencegah Kaheksia

Meilani Kumala, Victor Tambunan, Johana Titus 101-108

Sistem Reproduksi Seksual dan Virulensi *Cryptococcus neoformans*
Serotipe A

Rudina Azimata Rosyidah, Retno Wahyuningsih 109-118

Perubahan Imunitas Orofarings pada Pasien Terinfeksi HIV
dengan Kandidosis rofarings

Forman Erwin Siagian, Retno Wahyuningsih 119-127

Biologi dan Epidemiologi Mikrosporidia

Esy Maryanti, Agnes Kurniawan 128-134

Petunjuk untuk Penulis 135-136

Tinjauan Pustaka

Perubahan Imunitas Orofarings pada Pasien Terinfeksi HIV dengan Kandidosis Orofarings

Forman Erwin Siagian,* Retno Wahyuningsih*&**

*Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,
**Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia,

Abstrak :

Kandidosis orofaring (KOF) merupakan infeksi jamur oportunistik yang paling sering ditemukan pada pasien terinfeksi HIV. Penyebab utamanya adalah jamur *Candida albicans*. KOF terjadi bila kadar CD4 menurun sampai 200-400 sel/ μ l. Pada pasien terinfeksi HIV terjadi perubahan imunitas yang ditandai dengan penurunan kemampuan sistem kekebalan selular di rongga orofarings. Selain itu, gangguan pada sistem kekebalan humoral serta kemampuan fungisidal elemen kekebalan non spesifik daerah mukosa seperti keratinosit dan saliva juga berperan dalam patogenesis KOF.

Kata Kunci: imunodefisiensi, *C. albicans*, kandidosis mukosa, imunopatogenesis, Cd4⁺

Alteration of Oropharyngeal Immunity in HIV Infected Patient with Oropharyngeal Candidosis

Abstract

Oropharyngeal most predominant etiology is (OPC) candidosis is an opportunistic fungus infection which the most often could be found in the HIV patients. The is *Candida albicans*. Oropharyngeal candidosis is manifested if the CD4 concentration decrease to the range of 200 to 400 cel/ μ l. HIV patients suffer from immunity change signed by the decrease of the cellular immunity system's ability in the oropharyngeal mucouse area, especially CD4 T lymphocyte. Furthermore, the disturbance in the humoral immunity system play an important role in the pathogenesis of OPC. Finally, the fungicidal element of non specific immunity in the mucose area such as keratoninocyte and saliva also play an important role in the OPC pathogenesis.

Key words: immunodeficiency, *Candida albicans*, mucosal candidosis, immunopathogenesis, Cd4⁺

Pendahuluan

Kandidosis orofarings (KOF) adalah infeksi jamur oportunistik yang paling sering ditemukan pada penderita terinfeksi HIV. KOF terjadi ketika kadar CD4 menurun antara 200-400 sel/ μ l. Makin rendah kadar CD4 makin besar kemungkinan pasien menderita KOF.^{1,2}

Bentuk KOF yang paling sering ditemukan adalah bentuk pseudomembran yang ditandai oleh bercak putih dengan dasar kemerahan. Bercak tersebut dapat meluas keseluruh rongga mulut meliputi lidah, mukosa bukal dan orofarings. Gejalanya berbeda dari orang ke orang, sebagian mengeluh nyeri,

disfagia, rasa terbakar namun sebagian lagi tanpa keluhan. Bentuk lain adalah bentuk eritematus dan cheilitis angularis yang jarang ditemukan. KOF tidak mematikan namun menimbulkan nyeri yang menyebabkan kesulitan makan serta dapat meluas menjadi kandidosis esofagus. Hal itu menurunkan kualitas hidup dan kehilangan berat badan.^{2,3}

Penyebab utama KOF adalah *Candida albicans* yang merupakan komensal saluran cerna. Pada KOF terjadi perubahan imunitas mukosa akibat penurunan kadar CD4, yang menyebabkan perubahan sifat *Candida* dari komensal menjadi patogen.¹

Pada tulisan ini akan dibahas tentang

perubahan imunitas mukosa rongga mulut pada pasien terinfeksi HIV yang berhubungan dengan timbulnya KOF.

Jamur Penyebab Kandidosis Orofarings

C. albicans merupakan penyebab paling banyak. Spesies lain seperti *Candida dubliniensis*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida krusei* dan lain-lain ditemukan dalam jumlah yang lebih sedikit.²

C. albicans tumbuh sebagai sel elipsoidal tunggal atau blastokonidia. Pada lingkungan sesuai (pH, suhu dan nutrisi), jamur tumbuh sebagai pseudohifa/hifa. Bentuk germ tube merupakan awal perubahan blastokonidia menjadi pseudohifa/hifa.⁴ *C. albicans* merupakan komensal pada saluran cerna dan reproduksi manusia. Paparan awal pada individu sehat akan merangsang kekebalan selular spesifik *Candida* yang berfungsi melindungi tubuh terhadap infeksi sehingga tidak terjadi infeksi meskipun terdapat *Candida* dalam tubuh. Pada pasien terinfeksi HIV, *Candida* menjadi patogen dan menyebabkan infeksi mukosa simptomatik.³ Timbulnya KOF berhubungan dengan turunnya jumlah CD4⁺ sistemik yang penting dalam proteksi terhadap infeksi superfisial.¹

Imunitas Rongga Mulut

Rongga mulut adalah muara traktus respiratorius dan traktus digestivus. Permukaannya dilapisi mukosa yang mirip mukosa esofagus dan terdiri atas lapisan epitel skuamosa bertingkat dengan dasar lamina propria dan kolagen.⁵ Ketebalan dan komposisinya tergantung pada posisi dan fungsinya.^{2,5}

Mukosa normal memiliki sistem pertahanan adekuat guna mengatasi mikroorganisme patogen. Yang berperan adalah sel limfosit dan jaringan limfoid sekitar mukosa (*mucosa associated lymphoid tissue*, MALT), keratinosit dan sel Langerhans.⁵ Kelompok sel tersebut bekerja sama dengan epitel mukosa dan saliva yang berperan sebagai sawar fisik dan kimia rongga mulut. Semuanya merupakan imunitas non spesifik yang mengendalikan proliferasi mikroorganisme dan mencegah infeksi.^{5,9}

Saliva mengandung protein yang bersifat antijamur seperti lisozim, laktoferin, histatin, musin, kalprotektin dan antileukoprotease yang

mampu menghambat pertumbuhan dan perlekatan *C. albicans*.^{7,9} Konsentrasi lisozim saliva meningkat pada penderita AIDS dengan atau tanpa KOF, namun *invitro Candida* yang berasal dari penderita HIV lebih resisten terhadap lisozim. Hal itu menunjukkan daya hambat lisozim terhadap proliferasi *C. albicans* pada infeksi HIV menurun.^{2,9-11}

Musin (mucus o-linked glycoprotein) juga memiliki kemampuan fungisidal. Dibentuk dan disekresi oleh kelenjar saliva. Musin memiliki viskositas tinggi karena molekulnya besar, bersifat hidrofilik, mampu membentuk gel yang melumas permukaan epitel dan merupakan bagian sistem pertahanan.¹¹ Musin menghambat perlekatan *C. albicans* pada bagian rangka glikopeptida protein C-terminal melalui ikatan hidrofobik dan tidak dipengaruhi oleh perubahan pH rongga mulut.^{10,12}

Mekanisme pertahanan lain adalah saliva. Jumlah dan aliran saliva menjaga keseimbangan populasi *C. albicans* dan mikroorganisme komensal lain, sehingga tidak terjadi pertumbuhan berlebihan. Aliran saliva bersifat pembasuhan yang mencegah penumpukan mikroorganisme. Melalui proses menelan mikroorganisme 'disingkirkan' dari rongga mulut ke gaster dan dicerna oleh enzim pencernaan. Selain itu saliva menghambat pembentukan blastokonidia dan *germ tube C. albicans*.¹⁰

Sistem kekebalan lain adalah secretory IgA yang diproduksi jaringan mukosa dalam jumlah banyak dan kecenderungan imunitas oleh protein antigen yang menyebabkan terjadinya toleransi limfosit T terhadap antigen lain.⁶

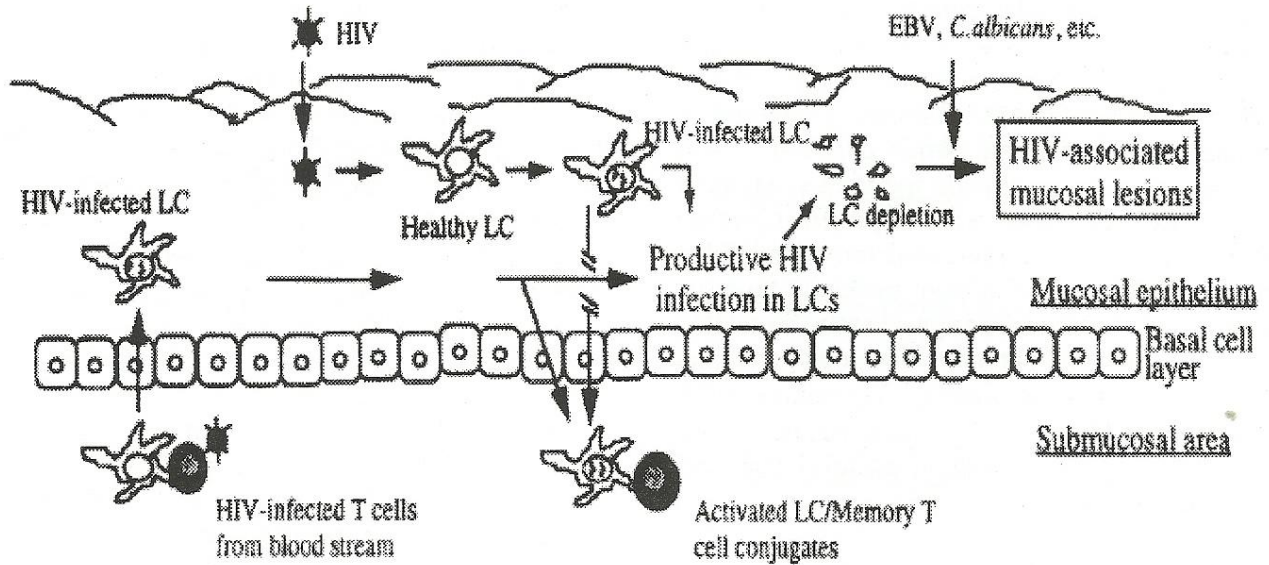
MALT adalah mekanisme pertahanan yang melindungi mukosa terhadap kolonisasi mikroorganisme berbahaya. Selain itu MALT mencegah penyerapan antigen termasuk protein asing asal makanan dan mikroorganisme komensal. MALT juga mencegah respons sistem imun berlebihan terhadap antigen jika kemudian ternyata mampu menembus *millieu internal*.¹³ Sel Langerhans (SL), salah satu jenis MALT yang dibentuk oleh *stem cell myeloid* dan merupakan salah satu dari tiga bentuk sel dendritik yang berbeda fungsi SL merupakan penghubung antara kekebalan bawaan dan didapat. Caranya dengan menjadi antigen presenting cells (APC) pada sel Th1 CD4⁺ dan sekaligus mengaktifkan sistem

kekebalan selular.¹²

SL mengenali *C. albicans* melalui receptor manosa-fukosa. Selain itu, sel tersebut juga mampu memfagositosis dan mendegradasi *C. albicans* sekaligus bertindak sebagai *antigen presenting cells* (APC) pada sel T.²

Sel lain yang memiliki kemampuan anti *Candida* adalah makrofag dan leukosit (PMN). Makrofag merupakan sel fagosit monomorf yang berasal dari monoblast sedangkan PMN berasal dari mieloblast. Dua populasi berbeda namun berasal dari *stem cell myeloid* yang sama. Pada

orang normal, sel monosit sirkulasi akan masuk ke jaringan untuk berdiferensiasi menjadi makrofag jaringan sesuai jenis jaringan. Sebaliknya PMN tetap dalam sirkulasi. Kedua jenis sel itu menjadi bagian mekanisme pertahanan awal mukosa rongga mulut terhadap mikroba. Makrofag terutama terdapat pada lamina propria sedangkan epitel hanya berespons terhadap radang. Makrofag bukan populasi sel yang homogen, melainkan terdiri atas subpopulasi yang berperan pada peradangan awal, menengah dan akhir.²



Gambar 1. Gambaran hipotetik peran sel langerhans (SL) mukosa pada infeksi HIV. SL berperan sebagai target awal infeksi HIV. Perubahan sitopatologi SL dengan infeksi HIV yang produktif menyebabkan penurunan selektif jumlah SL yang dapat mengganggu mekanisme proteksi imunologis mukosa terhadap kolonisasi oleh mikroorganisme penyebab lesi rongga mulut.

Sel makrofag diaktivasi oleh CD4 dan berperan dalam proses opsonisasi yang menentukan optimal tidaknya proses fagositosis *Candida*. Tidak semua khamir dapat diopsonisasi namun yang tidak diopsonisasi dapat dimangsa oleh makrofag melalui reseptor manose *Candida*.^{2,14,15}

Makrofag pada mukosa rongga mulut adalah APC pada CD4⁺. Sel CD4 kemudian mensekresi IFN- γ dan IL-2 yang akan kembali mengaktivasi makrofag dan CD8⁺ sitotoksik. Kedua sel itu akan menghancurkan mikroorganisme patogen intraselular.² Setelah diaktivasi, makrofag juga memproduksi TNF- α yang akan mengaktivasi PMN dan memperkuat respons imun didapat.^{14,15}

Makrofag dan PMN mampu menghancurkan blastospora dan hifa *C. albicans* melalui mekanisme oksidatif dan non oksidatif.² Mekanisme penghancuran oksidatif oleh PMN dimediasi oleh anion superoksida dan sistem mieloperoksidase hidrogen peroksida halida. Zat antara nitrogen reaktif seperti NO dan nitrit peroksida juga turut berperan. Penghancuran khamir juga membutuhkan senyawa toksik sisa pembakaran respiratorik. Senyawa toksik nitrit oksida berperan dalam aktivitas anti *Candida* makrofag sedangkan mekanisme non oksidatif bekerja melalui protein kationik, defensin dan kalprotektin.^{14,16}

Makrofag berperan sebagai penghubung antara sistem kekebalan bawaan dan didapat.

Aktivasi sel T spesifik terhadap antigen *C. albicans*, ternyata membutuhkan ekspresi MHC kelas II pada makrofag.² Aktivitas anti *Candida* makrofag diperkuat oleh *macrophage colony stimulating factor* dan sitokin.¹⁶

Keratinosit mampu menghambat pertumbuhan jamur.⁸ Sel itu tersusun atas keratin dan merupakan sawar fisik utama proses perlekatan *C. albicans* ke epitel. Sel tersebut berperan sebagai imunosit statis yang menghasilkan sejumlah senyawa terlarut dan reseptor pengaturan sistem kekebalan. Sel itu juga menghasilkan IL-1, IL-12 dan faktor pertumbuhan jaringan seperti *fibroblast growth factor*, *transforming growth factor* dan *colony stimulating factor*.¹⁷ Kebanyakan sitokin tersebut tidak diproduksi terus menerus. Ekspresi gen dan pelepasan meningkat selama proses inflamasi, melalui stimuli eksternal oleh leukosit, sel Langerhans dan keratinosit sendiri.^{2,8} Keratinosit menghambat pertumbuhan *C. albicans* secara tidak langsung melalui interaksi dengan limfosit yang menghasilkan respons sitokin Th2 dan menjadi bagian dalam presentasi antigen.⁹ Selain itu, keratinosit memiliki potensi anti *Candida* dengan menghambat pertumbuhan blastokonidia dan hifa saat kontak antara keratinosit dan jamur.⁸

Berbeda dengan limfosit dan sel Langerhans yang terletak lebih dalam, keratinosit melindungi hospes dengan menghambat pertumbuhan *Candida* pada permukaan mukosa. Pada KOF, hifa jamur biasanya terbatas pada permukaan epitel rongga mulut.²

Mekanisme Kekebalan Humoral Mukosa Mulut terhadap *C. albicans*

Secretory immunoglobulin A (sIgA) adalah isotip imunoglobulin yang dibentuk di jaringan mukosa. Berperan menghambat pertumbuhan jamur, diproduksi sangat sedikit dalam keadaan normal dan hanya berperan pada awal infeksi serta tidak bertahan lama.^{7,10}

SigA dalam saliva berikatan dengan *heat shock protein Candida*, yang terdapat pada dinding sel blastokonidia dan *germ tube*. Reaksi itu berlangsung optimal pada suhu 37°C dengan rentang pH 5,9-7,5 yang mirip dengan pH normal saliva.^{7,16,18} SIgA bukan bagian penting kekebalan humoral sistemik namun penting untuk kekebalan

mukosa. Isotip IgA secara selektif melintasi sawar mukosa masuk ke dalam lumen organ yang dilapisi mukosa. Dengan cara itu, SigA menghambat perlekatan jamur ke sel epitel.²

Mekanisme Sistem Kekebalan Selular Mukosa Mulut terhadap *C. albicans*

CD4⁺ dianggap sebagai mekanisme pertahanan selular terpenting untuk infeksi *C. albicans* di rongga mulut. Hal itu terbukti dengan meningkatnya insidens KOF pada penderita dengan CD4⁺ rendah.¹⁹

Limfosit T fungsional baik CD4⁺ maupun CD8⁺ ditemukan dalam jumlah banyak di sebagian besar jaringan mukosa.³ Sel tersebut berperan mencegah kolonisasi dan infeksi oleh *C. albicans*. Limfosit tidak menghancurkan jamur secara langsung karena fagositosis *Candida* dilakukan oleh sel fagosit neutrofil dan makrofag. Infiltrasi neutrofil pada mukosa rongga mulut menjadi petanda kelainan oleh *Candida*.¹⁵ Gangguan pada populasi dan fungsi sistem fagositosis akan menyebabkan diseminasi *C. albicans*.² Farah *et al.*¹⁵ membuktikan CD4 berperan dalam eliminasi *C. albicans* pada mencit atimik yang dibuat menderita kandidosis sistemik. Peran sitokin sel T *helper* bergantung kepada sifat infeksi, sistemik atau lokal. Pada kandidosis sistemik, sitokin Th1 berperan pada resistensi sedangkan sitokin Th2 berperan pada infeksi kronis. Pada infeksi lokal CD4 akan meningkatkan produksi IL-12 dan IFN- γ oleh sel limfosit T dan sel NK. Selain itu, ada perbedaan mekanisme fagositosis terhadap bentuk khamir dan hifa *C. albicans* yang dilakukan oleh sel Langerhans.²

Respons kekebalan selular terhadap *C. albicans* pada KOF membutuhkan pematangan dan mobilisasi sel langerhans karena pajanan langsung oleh *C. albicans* atau oleh sitokin yang dihasilkan sel T sebagai respons terhadap infeksi.² Mekanisme pertahanan normal pada KOF merupakan hasil interaksi sejumlah protein anti *Candida* dalam saliva, inhibisi pertumbuhan *C. albicans* oleh sel keratinosit oral dan sel Langerhans serta reaksi hipersensitivitas tipe lambat terhadap *C. albicans* yang dimediasi sel T.^{2,7,8,10,11}

Patogenesis Kandidosis Orofarings pada

pasien terinfeksi HIV

Kemampuan *Candida* sp, terutama *C. albicans*, untuk berkolonisasi, dan kemudian menyebabkan infeksi tergantung pada virulensi jamur dan defek kekebalan hospes.^{2,20}

Faktor virulensi *C. albicans* adalah kemampuan melekat pada sel hospes, multiplikasi, sifat dimorfik, *phenotypic switching*, kemampuan 'meniru' integrin mamalia serta sekresi enzim yang bersifat hidrolitik. Semua faktor diatas berperan dalam proses infeksi namun tidak mampu mengatasi sistem pertahanan pejamu normal.²

Enzim hidrolitik *C. albicans* adalah *secreted aspartyl proteinase* (Sap). Sap dianggap sebagai enzim penentu virulensi terpenting diantara enzim lain yang diproduksi khamir itu. Antigen Sap terdapat dipermukaan dinding sel blastokonidia dan hifa yang melekat pada permukaan mukosa.^{4,21}

Sifat enzim proteinase penting dalam proses kolonisasi dan penetrasi jaringan. Dengan enzim itu, *Candida* mampu mengatasi sistem kekebalan pejamu dengan merusak imunoglobulin dan sistem komplemen hospes.^{2,21}

Ada 10 jenis Sap, Sap1-Sap10. Aktivitasnya diatur oleh SAP, suatu multy gene family, dengan pola ekspresi yang kompleks dan dipengaruhi oleh rangsangan lingkungan dan genetik.^{2,4,21,22}

Gen SAP1-SAP10 mengekspresikan isoenzim yang berbeda dan diatur pada tingkat mRNA.^{2,4} Isoenzim tersebut berperan dalam degradasi jaringan hospes dan dalam proses perlekatan jamur pada sel inang.⁴ Enzim Sap diproduksi sesuai kebutuhan. *C. albicans* akan memproduksi Sap1-Sap3 untuk menginfeksi mukosa. Hilangnya kemampuan memproduksi enzim tersebut berakibat hilangnya kemampuan menyebabkan infeksi.²¹ Pada pasien terinfeksi HIV dengan KOF, Sap bukan hanya meningkatkan kemampuan perlekatan jamur pada mukosa bukal tetapi secara in vitro diketahui kadarnya juga meningkat jika dibanding dengan penderita KOF non HIV.²

Selain Sap, *C. albicans* juga memiliki enzim adesin yang disandi oleh gen *agglutinin like sequence1*, ALS1. Enzim itu penting pada proses perlekatan dipermukaan mukosa dan sel endotel hospes pada awal infeksi. Adesin juga berperan dalam proses pembentukan hifa yang penting saat invasi ke jaringan mukosa.²³

Defek Sistem Kekebalan

Pengaruh infeksi HIV pada populasi sel mukosa mulut tampaknya memegang posisi sentral pada patogenesis KOF. Ditemukan defek pada respons kekebalan humoral dan selular pada penderita terinfeksi HIV.

Respons Kekebalan Humoral

Pada penderita AIDS, konsentrasi SIgA saliva total dan subkelasnya biasanya tetap, menurun bahkan meningkat namun aviditasnya cenderung menurun.² Laju alir saliva cenderung menurun, namun konsentrasi SIgA spesifik *Candida* meningkat. Konsentrasinya berhubungan erat dengan jumlah muatan *Candida* dalam saliva.¹⁸ Meningkatnya konsentrasi agaknya merupakan konsekuensi infeksi.² Hal itu menunjukkan bahwa pada penderita HIV, respons kekebalan humoral mukosa terhadap infeksi tetap ada.⁷ Hal yang berbeda ditemukan oleh Myers *et al.*¹⁹ yaitu peran kekebalan humoral pada resistensi atau kerentanan terhadap infeksi *Candida* di rongga mulut hampir tidak ada karena kadar antibodi spesifik terhadap *Candida* dalam saliva penderita HIV dengan atau tanpa KOF sama.

Respons Kekebalan Selular

Defek kekebalan selular pada infeksi HIV menyebabkan timbulnya KOF. Pada penderita terinfeksi HIV sel keratinosit epitelial mengandung DNA provirus HIV terintegrasi dan RNA Tat/Rev HIV. Hal itu mungkin terjadi saat kontak antara virus dengan limfosit sub mukosa dan sel langerhans sehingga potensi anti *Candida* sel tersebut terganggu.^{2,24} Pada pasien terinfeksi HIV dengan KOF terjadi penurunan kemampuan inhibisi pertumbuhan *C. albicans* yang dimediasi epitel mulut.⁸

Sel Langerhans mukosa menjadi target awal pascakontak primer mukosa dengan virus. Pada proses tersebut terjadi transfer virus HIV ke sel CD4⁺.¹ Sel Langerhans bertugas mengikat antigen *Candida* di mukosa lalu mempresentasikannya pada CD4 di kelenjar getah bening. Sel Langerhans mengekspresikan ko-reseptor CD4 virus dan CCR5 yang dibutuhkan virus untuk masuk ke dalam sel. Secara selektif, sel itu juga diinfeksi oleh *strain* R5 (tropisme makrofag) yang memungkinkan replikasi virus secara masif

hingga beban virus meningkat (virus load).² Sel Langerhans berperan menyebarkan virus ke kelenjar getah bening dan menimbulkan respons kekebalan spesifik terhadap virus.² Gangguan pada sel Langerhans berakibat hilangnya secara progresif kemampuan proteksi kekebalan selular didapat terhadap *C. albicans*. Pada penderita terinfeksi HIV, jumlah sel Langerhans mulut dan esofagus berkurang drastis.^{2,24}

Pada pasien terinfeksi HIV, jumlah sel dendritik menurun namun mekanismenya belum diketahui. Agaknya berkaitan dengan perubahan sitopatologi akibat infeksi HIV yang progresif. Alasan kedua mungkin karena respons CD8 sitotoksik yang menyebabkan lisis sel dendritik target. Alasan ketiga ialah migrasi sel langerhans ke kelenjar getah bening tempat replikasi virus secara aktif serta yang terakhir ada *down regulation* petanda permukaan sel dendritik.^{2,3,24}

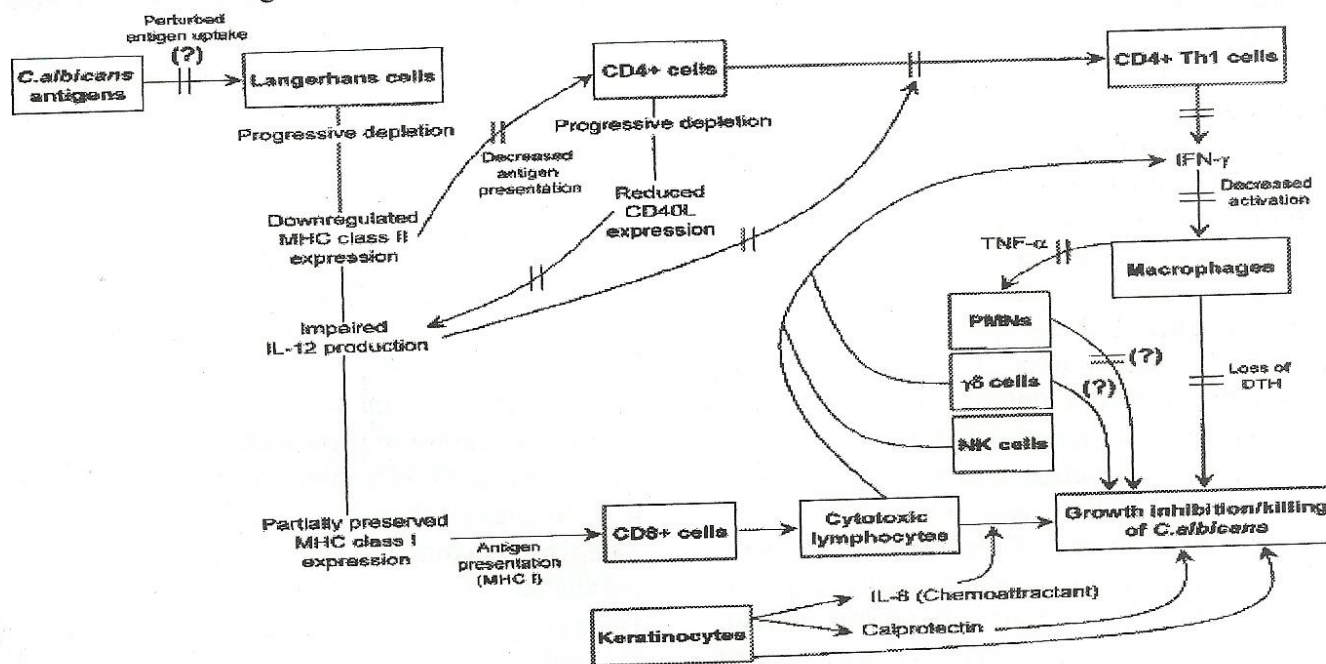
Pada monosit dan makrofag, ekspresi MHC tipe II berkurang, terbentuk kompleks antigen MHC tipe II dan kapasitas stimulasi dan presentasi antigen ke sel T CD4 berubah.² Juga terjadi defek ekspresi protein HIV gp120 pada proses APC dan terganggunya induksi CD40L-CD4 oleh antigen hingga produksi IL-12 dan IFN- γ terganggu.¹ Respons proteksi CD4 dan diferensiasi CD8 sitotoksik menjadi limfosit toksik juga terhambat.^{2,19} Menurunnya jumlah CD8 sitotoksik terjadi akibat apoptosis yang dimediasi makrofag saat berinteraksi dengan

elemen virus. Jumlah totalnya menurun namun masih mampu berakumulasi pada lapisan basal epitelium.³ Hal itu menunjukkan bahwa sel itu mampu mengorganisir diri sebagai respons terhadap kandidosis meskipun perannya masih diteliti.^{3,25} Selain CD8, jumlah CD4⁺ juga menurun dengan atau tanpa KOF.² Jumlah sel CD4 perifer spesifik *Candida* menurun seiring perburukan perjalanan penyakit saat mengalami KOF berulang.²

Pasien terinfeksi HIV memiliki profil sitokin Th2 saliva yang konsisten dengan perubahan jenis sel T helper dari Th1 ke Th2.^{19,26} Hal itu berhubungan dengan hilangnya kemampuan proliferasi limfosit saat menghadapi antigen *Candida* pada infeksi lanjut.¹³

Gangguan kekebalan selular spesifik tidak menjadi satu-satunya penyebab munculnya KOF. Menurunnya jumlah dan kematangan sel Langerhans juga berpengaruh pada presentasi antigen ke sel CD4 yang jumlahnya juga menurun pada infeksi HIV. Gangguan mekanisme proteksi itu merupakan dasar patogenesis KOF pada infeksi HIV.²

Penderita HIV masih memiliki fungsi neutrofil yang normal, namun dapat terjadi penurunan fungsi fagositik monosit (makrofag) akibat terganggunya fungsi limfosit Th1 CD4⁺ karena jumlahnya menurun.²⁶



Gambar 2. Defek sistem kekebalan hospes pada infeksi HIV dengan KOF. Berkurangnya jumlah dan disregulasi sel langerhans mukosa mengganggu penanganan dan presentasi antigen *C. albicans* ke sel Th1 CD4⁺, yang jumlahnya juga menurun. Sistem kekebalan didapat lain seperti PMN dan sel Limfosit T sitotoksik mencegah hilangnya keseluruhan sel Th1 CD4⁺.²

Hubungan Gejala Klinik dengan Perubahan Imunitas Mukosa Orofarings

Kandidosis orofarings sering dialami penderita terinfeksi HIV dengan insidens mencapai 90%. Penurunan jumlah sel limfosit CD4 <200 sel/l merupakan salah satu faktor resiko kolonisasi *Candida*.² Selain itu, penggunaan obat antijamur golongan azol secara luas dengan tujuan profilaksis ternyata berakibat timbulnya kolonisasi oleh galur yang kurang peka bahkan sampai terjadi resistensi.² Kolonisasi akan diikuti proses invasi ke jaringan yang lebih dalam sehingga menimbulkan kelainan anatomi-histologis yang berakibat pada gangguan fungsi.^{12,27}

Perubahan imunitas lokal mukosa orofarings, baik bawaan maupun didapat, memberikan kontribusi signifikan terhadap timbulnya KOF. Faktor predisposisi KOF dan kandidosis esofagus pada pasien terinfeksi HIV awalnya disebabkan gangguan fungsi dan jumlah sel T.¹⁹ Kolonisasi mukosa rongga mulut sampai terjadi manifestasi klinis erat kaitannya dengan gangguan imunitas selular yang memburuk. Lesi klinis tergantung pada virulensi jamur dan perburukan imunitas mukosa.² KOF pada pasien terinfeksi HIV terbatas pada permukaan mukosa, yaitu pada sel keratinosit dan tidak mencapai submukosa, namun infeksi di lingkungan miskin sel T ini belum seluruhnya dapat dijelaskan.

Gejala KOF berupa nyeri, sensasi terbakar, perubahan sensasi rasa dan kesulitan menelan cairan maupun makanan padat. Gambaran klinis KOF pada infeksi HIV bervariasi, namun yang terpenting adalah bentuk pseudomembran, dan eritematosa. Sedangkan kheelitis angularis, kheelitis eksfoliativa dan hiperplasia papilifer di daerah palatal lebih jarang ditemukan. Gambaran klinis KOF dibedakan berdasarkan bentuk alamiah lesi dan intensitas respons sel radang mukosa serta lokalisasi.^{2,3}

Bentuk pseudomembran ditandai oleh plak berwarna putih yang mudah lepas dan mukosa yang eritem. Diagnosis ditegakkan, dengan mengusap permukaan lesi menggunakan kapas lidi. Mikroskopis ditemukan bentuk khamir atau pseudohifa pada pemeriksaan langsung yang dapat dikonfirmasi dengan biakan.²

Bentuk eritematosa KOF tampak sebagai makula eritematosa difus dan multipel pada palatum, orofarings, mukosa pipi dan dorsum lidah. Jarang sekali ditemukan elemen jamur pada lesi. Untuk menemukan elemen jamur, sering kali perlu dilakukan biopsi dan diwarnai dengan pewarnaan PAS atau pewarnaan khas jamur lain. Pada bentuk eritematosa juga ditemukan kelompok mikroabses netrofilik luas di daerah parakeratin epitel yang tidak ditemukan pada varian pseudomembran.²

Analisis histokimia terhadap respons peradangan pada kedua bentuk KOF memperlihatkan kumpulan sel T CD8 dan sel Langerhans CD1a yang secara sitologi tidak berbeda.^{2,3,19}

KOF dapat meluas menjadi kandidosis esofagus yang menyebabkan gangguan makan dan mengakibatkan penurunan berat badan. Pada akhirnya keadaan tersebut dapat membahayakan jiwa penderita.²

Secara epidemiologis, >90 % penderita HIV di Amerika Serikat dan Eropa mengalami KOF sedikitnya sekali selama perjalanan penyakitnya.^{27,28} Penelitian Sah Bandar²⁹ di Jakarta menemukan proporsi kandidosis orofaring sebesar 63,3%. Sebagian besar ditemukan pada subyek dengan hitung CD4 <200 sel/ μ l (86,8%). Terdapat hubungan antara perburukan klinis pada infeksi HIV dengan populasi *Candida* rongga mulut. Hal itu dipengaruhi oleh spesies dan galur *Candida* yang menginfeksi, pola kekambuhan, kepekaan terhadap obat anti jamur dan taraf resistensi. Pengetahuan tersebut sangat bermanfaat bagi klinisi bukan hanya dalam menentukan terapi tetapi juga dalam menentukan perjalanan penyakit dan prognosis.^{2,13,20,27,28}

Penggunaan *highly active antiretroviral therapy* (HAART), pada penderita terinfeksi HIV menurunkan insidens KOF secara drastis.^{2,28} Dalam waktu setahun pasca pemberian HAART, (termasuk inhibitor protease), prevalensi KOF menurun dari 30-56% menjadi 1-9%. Begitu pula dengan angka kekambuhan dan jumlah *Candida* dalam rongga mulut.² Mekanisme yang mendasari perubahan dramatis tersebut adalah perbaikan fungsi pertahanan mukosa.^{2,28} HAART menyebabkan rekonstitusi imunologis lewat meningkatnya jumlah sel CD4. Terdapat tiga fase rekonstitusi sel T pasca pemberian HAART,

pertama meningkatnya jumlah sel CD4 memori, kedua membaiknya fungsi CD4 dalam mengenali antigen, dan ketiga meningkatnya jumlah sel CD4 naif.^{2,28}

KOF dapat terjadi tiap saat selama infeksi HIV yaitu saat infeksi primer HIV, pada fase asimtomatik kronik bahkan pada fase AIDS.² KOF dapat membantu memprediksi perjalanan penyakit dan prognosis pada pasien terinfeksi HIV.

Penutup

Infeksi HIV merupakan faktor dasar gangguan berat fungsi APC dan CD4 serta menurunnya fungsi fagositik makrofag terhadap *C. albicans* di rongga mulut. Infeksi HIV juga menyebabkan gangguan pada sistem pertahanan mukosa. Hal tersebut dapat menyebabkan terjadinya KOF. Sejumlah mekanisme pertahanan hospes (calprotectin, sel T CD8⁺ dan beberapa aktivitas fagositosis) yang secara terpisah maupun bersama-sama dapat membatasi proliferasi *C. albicans* pada mukosa permukaan dan mencegah terjadinya diseminasi sistemik. Gejala klinis KOF paling sering berbentuk pseudomembran dan eritematosa dengan *C. albicans* sebagai penyebab terbanyak. *Candida non C. albicans* juga ditemukan dalam jumlah lebih sedikit. Pemberiaan HAART pada penderita terinfeksi HIV secara nyata mengurangi insidens KOF.

Daftar Pustaka

- Farah CS, Elahi S, Drysdale K, Pang G, Gotjamanos T, Seymour GJ, Clancy RL, Ashman RB. Primary role for CD4⁺ T lymphocytes in recovery from oropharyngeal candidiasis. *Infect Immun* 2002;70(2):724-31
- De Repentigny L, Lewandowski D, Jolicoeur P. Immunopathogenesis of oropharyngeal candidiasis in human immunodeficiency virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2004;17(4):729-59.
- McNulty KM, Plianrunsi J, Leigh JE, Mercante D, Fidel Jr PL. Characterization of CD8⁺ T cells and microenvironment in oral lesions of human immunodeficiency virus infected persons with oropharyngeal candidiasis. *Infect Immun* 2005;73(6):3659-67.
- Wahyuningsih R. Identifikasi antigen spesifik *germ tube Candida albicans*: suatu upaya pengembangan diagnosis kandidosis sistemik (disertasi). Jakarta: Universitas Indonesia; 1999
- Abbas AK, A. H. Lichtman, J. S. Pober (eds). 1994. Functional anatomy of local and systemic immune response. In *Cellular and Molecular Immunology*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994. P232-5
- Squier CA, Kremer MJ. Biology of oral mucosa and esophagus. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;29:7-15
- Marcotte H, Lavoie MC. Oral microbiology ecology and the role of salivary immunoglobulin A. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998;62:71-109
- Steele J, Leigh J, Sloboda R, Fidel Jr PL. Growth inhibition of *Candida* by human oral epithelial cells. *J Infect Dis* 2000;182:1479-85
- Wagner DK, Sonhle PG. Cutaneous defenses against dermatophytes and yeasts. *Clin Microbiol Rev* 1995;8:317-35
- Lin AL, Shi Q, Johnson DA, Patterson TF, Rinaldi MG, Yeh CK. Further characterization of human salivary anticandidal activities in a human immunodeficiency virus-positive cohort by use of microassays. *Clin Diagn Lab Immunol* 1999;6(6):851-5
- Samaranayake YH, Samaranayake IP, Pow EH, Beena VT, Yeung KW. Antifungal effects of lysozyme and lactoferrin against genetically similar, sequential *Candida albicans* isolates from a human immunodeficiency virus infected southern Chinese cohort. *J Clin Microbiol* 2001;39(3):3290-302
- De Repentigny L, Aumont F, Bernard K, Belhumeur P. Characterization of binding candida albicans to small intestinal mucin and its role in adherence to mucosal epithelial cells. *Infect Immun* 2000;68(6):3172-9
- De Bernardis F, Boccanera M. Mucosal infection and immunity in candidiasis. In Calderone RA, Cihlar RL (eds). *Fungal pathogenesis: principles and clinical applications*. New York: Marcell Decker;2002.p.461-482
- Vazquez-Torres A, Balish E. Macrophages in resistance to candidiasis. *Microbiol Mol Biol Rev* 1997;61:170-92
- Farah CS, Elahi S, Pang G, Gotjamanos T, Seymour GJ, Clancy RL, Ashman RB. T cell augment monocyte and neutrophil function in host resistance against oropharyngeal candidiasis. *Infect Immun* 2001;69(10):6110-18
- Kapostzta R, Tree P, Marodi L, Gordon S. Characteristics of invasive candidiasis in gamma interferon and interleukin-4 deficient mice: role of macrophages in host defense against *Candida albicans*. *Infect Immun* 1998;66(4):1708-17
- Steele C, Fidel Jr PL. Cytokine and chemokine production by human oral and vaginal epithelial cells in response to *C. albicans*. *Infect Immun* 2002;70:577-83
- Wozniak KL, Leigh JE, Hager S, Swoboda RL, Fidel Jr PL. A Comprehensive study of *Candida*-specific antibodies in the saliva of human immunodeficiency virus positive individuals with oropharyngeal candidiasis. *J Infect Dis* 2002;185:1269-76
- Myers TA, Leigh JE, Arribas AR, Hager S, Clark R, Lilly E, Fidel Jr PL. Immunohistochemical evaluation of T cells in oral lesions from human immunodeficiency virus-positive persons with human oropharyngeal candidiasis. *Infect Immun*

- 2003;71(2):956-63
20. Vargas KG, Joly S. Carriage frequency, intensity of carriage, and strain of oral yeast species vary in the progression to oral candidiasis in human immunodeficiency virus positive individuals. *J Clin Microbiol* 2002;40(2):341-50
 21. De Bernardis F, Arancia S, Morelli L, Hube B, Sanglard D, Schafer W, Cassone A. Evidence that members of the secretory aspartyl proteinase gene family, in particular SAP2, are virulence factors for *Candida vaginitis*. *J Infect Dis* 1999;179:201-8
 22. Staib P, Kretschmer M, Nichterlein T, Hof H, Morschaeser J. Differential activation of *Candida albicans* virulence gene family during infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:6102-7
 23. Kamai Y, Kubota M, Kamai Y, Hosokawa T, Fukuoka T, Filler SG. Contribution of *Candida albicans* ALS1 to the pathogenesis of experimental oropharyngeal candidiasis. *Infect Immun* 2002;70(9):5256-58
 24. Barron MA, Blyveis N, Palmer BE, MaWhinney S, Wilson CC. Influence of plasma viremia on defects in number and immunophenotype of blood dendritic subsets in human immunodeficiency virus 1 infected individuals. *J Infect Dis* 2003;187:26-37
 25. Bikandi J, Moragues MD, Quindos G, Polonelli L, Ponton J. Influence of environmental pH on the reactivity of *Candida albicans* with salivary IgA. *J Dent Res* 2000;79: 1439-42
 26. Farah CS, Elahi S, Pang G, Gotjamanos T, Seymour GJ, Clancy RL, Ashman RB. T cell augment monocyte and neutrophil function in host resistance against oropharyngeal candidiasis. *Infect Immun* 2002;70:724-31
 27. Hung CC, Yang YL, Lauderdale TL, McDonald L, Hsiao CF, Cheng HH, Ho YA, Lo HJ. Colonization of human immunodeficiency virus infected outpatients in Taiwan with *Candida* species. *J Clin Microbiol* 2005;43 1600-3
 28. Yang YY, Lo HJ, Hung CC, Li Y. Effect of prolonged HAART on oral colonization with *Candida* and candidiasis. *BMC Infect Dis* 2006;6(8).
 29. Sah Bandar IN. Korelasi antara Hitung CD4 dengan Intensitas Kolonisasi *Candida* pada rongga orofaring penderita infeksi HIV/AIDS (tesis). Jakarta: Universitas Indonesia; 2005.