

## PERAN FAKTOR VIRULENSI PADA PATOGENESIS INFEKSI *Candida albicans*

Pujiana Endah Lestari

Bagian Ilmu Biomedik Laboratorium Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

### Abstract

*Candida albicans* infection is a fungal infection that most often encountered in the clinic and often recurrent. *C. albicans* infection remains a significant clinical problem. *C. albicans* can cause severe infection in mucosal and systemic, especially in patients with immunological disorders. Pathogenesis of *C. albicans* infection through the development of the virulence factors and specific strategies for success in colonization, infection of the host tissue. The purpose of this paper is to describe the role of virulence factors in pathogenesis of *C. albicans* infection. In *C. albicans* infection, the role of virulence factors are very important, in addition to the role of an impaired immune status. Some virulence factors involved in infection of *C. albicans* are phenotypic switching, dimorphic morphology, adhesion, secretion of hydrolytic enzymes and others.

Key words: virulence factors, infection, *Candida albicans*.

**Korespondensi** (correspondence): Pujiana Endah Lestari, Bagian Ilmu Biomedik Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Jl. Kalimantan No. 37 Kampus Tegal Boto, Jember 68121, Indonesia.

Jamur *Candida albicans* merupakan bagian dari flora normal dan dapat bersifat patogen invasif. Infeksi *C. albicans* adalah infeksi jamur oportunistik yang paling umum. Infeksi ini dapat bervariasi dari infeksi membran mukosa superficial sampai penyakit invasif seperti candidiasis *hepatosplenic* dan candidiasis sistemik. Infeksi yang berat biasanya dikaitkan dengan keadaan *immunocompromised* termasuk keganasan, disfungsi organ, atau terapi immunosupresif. Pasien dengan defisiensi imunitas sel T seperti infeksi HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) juga rentan terhadap infeksi *C. albicans* yang dikenal dengan candidiasis *oropharyngeal*.<sup>1</sup>

Kemajuan dalam teknologi kedokteran, kemoterapi, terapi kanker, dan transplantasi organ bermanfaat untuk menurunkan morbiditas dan mortalitas dari penyakit yang mengancam jiwa. Tetapi pasien-pasien dengan perawatan ICU (*Intensive Care Unit*) medis dan bedah menjadi target utama untuk infeksi jamur oportunistik nosokomial, terutama karena spesies *Candida*. Isolat *Candida* positif dapat diperoleh dengan mudah dari berbagai struktur anatomi. Daerah yang berisiko tinggi untuk infeksi *Candida* antara ICU neonatus, pediatrik, dan dewasa, baik medis maupun bedah.<sup>2</sup>

Infeksi *C. albicans* dapat juga terjadi di rongga mulut yang dikenal dengan *oral candidiasis*. Beberapa penemuan diklinis yang berkaitan dengan infeksi *C. albicans* antara lain; *pseudomembran candidiasis*, *erythematous candidiasis*, *candidal leukoplakia*, *denture stomatitis*, *angular cheilitis*, *median rhomboid glossitis* dan *oral candidiasis* yang terkait HIV. Daerah di rongga mulut yang paling sering terlibat adalah lidah, palatum, dan mukosa bukal.<sup>3,4</sup>

Jamur *C. albicans* dapat menyebabkan penyakit infeksi candidiasis

dan membanjiri sistem pertahanan host karena memiliki beberapa faktor virulen yang terlibat dalam patogenesisnya. Memahami peran faktor virulensi *C. albicans* penting untuk pengembangan pengobatan infeksi candida yang lebih efektif dengan adanya peningkatan resistensi terhadap obat antijamur.<sup>5</sup> Tujuan dari penulisan makalah ini adalah untuk menelaah peran faktor virulen pada pathogenesis infeksi *C. albicans*.

### TINJAUAN PUSTAKA

#### PATOGENESIS INFEKSI *Candida albicans*

Jamur *C. albicans* merupakan mikroorganisme endogen pada rongga mulut, traktus gastrointestinal, traktus genitalia wanita dan kadang-kadang pada kulit. Secara mikroskopis ciri-ciri *C. albicans* adalah yeast dimorfik yang dapat tumbuh sebagai sel yeast, sel hifa atau pseudohyphae. *C. albicans* dapat ditemukan 40- 80 % pada manusia normal, yang dapat sebagai mikroorganisme komensal atau patogen.<sup>6</sup>

Infeksi *C. albicans* pada umumnya merupakan infeksi oportunistik, dimana penyebab infeksi dari flora normal *host* atau dari mikroorganisme penghuni sementara ketika *host* mengalami kondisi *immunocompromised*.<sup>7</sup> Dua faktor penting pada infeksi oportunistik adalah adanya paparan agent penyebab dan kesempatan terjadinya infeksi. Faktor predisposisi meliputi penurunan imunitas yang diperantarai oleh sel, perubahan membran mukosa dan kulit serta adanya benda asing.<sup>8</sup>

Selain *host* mengalami kondisi *immunocompromised*, *C. albicans* juga mengandung faktor virulensi yang dapat berkontribusi terhadap kemampuannya untuk menyebabkan infeksi. Faktor virulensi utama meliputi; permukaan molekul yang memungkinkan adheren organisme pada permukaan sel *host*, asam protease dan

fosfolipase yang terlibat dalam penetrasi dan merusak dinding sel, serta kemampuan untuk berubah bentuk antara sel *yeast* dengan sel hifa.<sup>2</sup>

Infeksi *Candida* dapat dikelompokkan menjadi tiga meliputi; candidiasis superfisial, candidiasis mukokutan dan candidiasis sistemik. Infeksi candidiasis superfisial dapat mengenai mukosa, kulit dan kuku. Candidiasis mukokutan melibatkan kulit dan mukosa rongga mulut atau mukosa vagina. Pada candidiasis sistemik dapat melibatkan traktus respirasi bawah dan traktus *urinary* dengan menyebabkan candidaemia. Lokasi yang sering pada endokardium, meninges, tulang, ginjal dan mata. Penyebaran penyakit yang tidak diterapi dapat berakibat fatal.<sup>6</sup>

#### FAKTOR VIRULENSI *C. albicans*

Selain penurunan faktor pertahanan *host*, faktor virulen juga bertanggung jawab menyebabkan suatu penyakit. Faktor virulen *C. albicans* terdiri-dari *phenotypic switching*, dimorfisme morfologi, adhesi, sekresi enzim hidrolitik dan lainnya.

#### *Phenotypic Switching*

*Phenotypic switching* merupakan bagian yang sangat penting pada jamur untuk beradaptasi terhadap perubahan lingkungan selama invasi pada *host*. Kemampuan untuk menginfeksi beberapa jaringan sangat penting dalam keberhasilan invasi dan penyebaran pada *host*. Kadang-kadang beberapa subpopulasi sel *C. albicans* dapat berubah secara morfologi, sifat permukaan sel, gambaran koloni, sifat biokimia dan metabolisme untuk menjadi lebih virulen dan lebih efektif selama infeksi.<sup>9</sup> Koloni-koloni dapat berubah fenotif meliputi; halus, kasar, berkerut, berbumbai atau berbintik dengan frekuensi yang tinggi yaitu sekitar satu koloni berubah per 10-10<sup>4</sup> koloni.<sup>10</sup> Proses *phenotypic switching* secara molekuler, masih belum jelas, kemungkinan karena *rearrangement* kromosom dan regulasi gen *SIR2* (*Silent Information Regulator*) dalam proses ini.<sup>9</sup> Contoh yang paling umum pada perubahan koloni adalah koloni berwarna putih berubah menjadi kusam. Koloni berwarna putih, berbentuk oval dan halus juga dapat berubah menjadi koloni yang berwarna abu-abu dan kasar.<sup>11</sup> Sel-sel yang berwarna kusam menghasilkan *SAP1* (*Secrete Aspartyl Proteinase*) dan *SAP3* dan bersifat kurang virulen, sedangkan sel-sel yang berwarna putih menghasilkan *SAP2* dan lebih bersifat virulen selama infeksi sistemik. *Phenotypic switching* kemungkinan besar merupakan sinyal proses perubahan beberapa sifat molekuler dan biokimia pada patogen, yang berguna untuk pertahanan hidup jamur dalam organisme *host*.<sup>9</sup>

#### Dimorfisme Morfologi

Kemampuan untuk berubah bentuk antara sel *yeast* uniseluler dengan sel

berbentuk filamen yang disebut hifa dan pseudohifa dikenal sebagai dimorfisme morfologi. Transisi diantara bentuk morfologi yang berbeda ini merupakan respon terhadap rangsangan yang beragam dan sangat penting bagi patogenisitas jamur.<sup>12</sup> Morfologi dapat berubah mengikuti berbagai kondisi lingkungan, termasuk respon terhadap suhu fisiologis 37 °C, pH sama atau lebih tinggi dari 7, konsentrasi CO<sub>2</sub> 5,5 %, adanya serum atau sumber karbon yang merangsang pertumbuhan hifa. Produksi bentuk uniseluler dirangsang oleh suhu yang lebih rendah dan pH yang lebih asam, dan tidak adanya serum dan konsentrasi glukosa tidak tinggi. Sel *yeast* dianggap bertanggung jawab untuk penyebaran ke dalam lingkungan dan menemukan *host* baru, sedangkan hifa diperlukan untuk merusak jaringan dan invasi. Proses molekuler pada dimorfisme morfologi *C. albicans* masih kurang jelas. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa faktor transkripsi *Cph1p* dan *Efg1p* diperlukan untuk membentuk hifa selama infeksi.<sup>9</sup>

#### Adhesi

Perlekatan pada sel *host* dan jaringan sangat penting untuk *C. albicans* dalam memulai invasi, kemudian penyebaran ke dalam organisme *host*. Pada permukaan dinding sel *C. albicans* menyediakan reseptor yang bertanggung jawab untuk adhesi pada sel epitel dan endotel, protein serum dan protein matriks ekstraseluler.<sup>12</sup> Adhesi dan pembentukan biofilm saat ini menjadi masalah serius dalam pengobatan, karena sering terjadi resistensi terhadap agen antijamur dan peningkatan patogenisitas diantara sub-populasi dari sel-sel yang membentuk *biofilm*. Selama pembentukan biofilm sekresi *SAP* lebih tinggi.<sup>13</sup> Sel *C. albicans* membentuk biofilm selalu terkait dengan matriks polisakarida yang mengandung residu mannosa dan glukosa.<sup>14</sup> Produksi matriks *biofilm* berperan sangat penting dalam resistensi obat pada *biofilm C. albicans*, tetapi perkembangan resistensi dapat multifaktorial.<sup>15</sup>

Kemampuan *Candida* untuk menginvasi pada lingkungan yang berbeda dalam organisme *host* merupakan hasil adaptasi jamur. Selain itu karena adanya *adhesin* yang memfasilitasi perlekatan dengan permukaan sel *host*, yang penting pada tahap pertama infeksi. *Adhesin* ini meliputi familia protein *Als* (*Agglutinin-like sequence*), *Hwp1p* (*Hyphae specific adhesion*), *Eap1p* (*Enhanced adhesion to polystyrene*), *Csh1p* (*Contribution of cell surface hydrophobicity protein*) dan reseptor permukaan sel lainnya yang kurang dikenal. Semua reseptor yang telah dikenal berhubungan dengan dinding sel jamur.<sup>12</sup>

#### Sekresi Enzim Hidrolitik

Produksi dan sekresi enzim hidrolitik seperti protease, lipase dan fosfolipase merupakan faktor virulensi yang sangat

penting. Enzim ini berperan dalam nutrisi tetapi juga merusak jaringan, penyebaran dalam organisme *host*, dan sangat berkontribusi terhadap patogenisitas jamur. Aktivitas fosfolipase sangat tinggi terjadi selama invasi jaringan, karena enzim ini bertanggung jawab untuk menghidrolisis ikatan ester dalam gliserofosfolipid yang menyusun membran sel. Sel-sel *C. albicans* yang diisolasi dari darah menunjukkan aktivitas fosfolipase ekstraseluler lebih tinggi daripada strain komensal.<sup>16</sup> Ada empat jenis sekresi fosfolipase meliputi; A, B, C dan D, yang khusus menghidrolisis ikatan ester dalam gliserofosfolipid. Fosfolipase yang sangat penting bagi virulensi jamur adalah aktivitas PLB (Phospholipase B), yang mempunyai dua aktivitas yaitu hidrolase dan lisofosfolipase-transasilase.<sup>17</sup> PLB dapat melepaskan asam lemak dari fosfolipid dan asam lemak yang tersisa dari lisofosfolipid, dan kemudian mentransfer asam lemak bebas ke lisofosfolipid dan menghasilkan fosfolipid.<sup>18</sup> Selain fosfolipase, *C. albicans* dapat menghasilkan lipase yang dapat menghidrolisis ikatan ester dari mono-, di-, dan triasilgliserol.<sup>9</sup>

Kelompok sekresi enzim hidrolitik *C. albicans* yang paling terkenal adalah SAP (*Secreted Aspartyl Proteinase*). Familia gen SAP mencakup setidaknya 10 gen yang berbeda *SAP1-SAP10* yang menyandi enzim dengan fungsi dan karakter yang serupa, tetapi berbeda sifat molekul, seperti massa molekul, titik isoelektrik dan pH untuk aktivitas yang optimal.<sup>5</sup> Ekspresi gen SAP diatur pada tingkat transkripsi, dan preproprotein diproses oleh sinyal peptidase dalam retikulum endoplasmic dan oleh *Kex2-like proteinase* dalam aparatus Golgi.<sup>19</sup> Kemungkinan *SAP1 - SAP3* hanya disekresikan oleh sel *yeast* dan *SAP 4 - SAP6* oleh sel hifa. Sedangkan produksi *SAP 9* dan *SAP10* dihubungkan dengan dinding sel jamur. Sintesis dan fungsi dari *SAP 7* dan *SAP8* masih belum diketahui. Banyak protein *host* terhidrolisis oleh SAP meliputi; kolagen, laminin, fibronektin, musin, laktoferin saliva, makroglobulin  $\alpha_2$ , hampir semua imunoglobulin, interleukin- $1\beta$  sitokin proinflamasi, laktoperoksidase, *cathepsin D*, *complement*, *cystatine A*, dan beberapa prekursor faktor koagulasi darah. Spektrum pH optimal untuk aktivitas SAP adalah dari 2,0 - 7,0 sehingga enzim ini dapat berkontribusi untuk patogenesis jamur dan infeksi berkembang di berbagai tempat pada organisme *host*. Selain aspartyl proteinase, *C. albicans* juga mensekresi protease yang lain yaitu; metallopeptidase dan peptidase serin. Peptidase serin aktif dalam berbagai pH (5,0-7,2) dan menghidrolisis banyak substrat *host* termasuk protein matriks ekstraseluler dan protein serum.<sup>9</sup>

#### Faktor Virulensi yang Lain

Kemampuan mikroorganisme patogen untuk mendapatkan zat besi dari lingkungan selama infeksi merupakan faktor

virulen yang sangat penting. Kemampuan untuk mengatasi sistem *host* dihubungkan dengan transport dan akumulasi zat besi yang sangat penting untuk bertahan hidup selama invasi pada aliran darah. Pada anggota *C. albicans* membutuhkan hemoglobin dan hemin untuk memperoleh zat besi. Tanpa protein hemoglobin dan hemin metabolisme zat besi *C. albicans* sangat terganggu. Selama infeksi sel *Candida* yang terkena oksigen reaktif yang diproduksi oleh sel imun, mengatasi mekanisme respon ini dengan beberapa faktor virulensi meliputi; katalase, superoksida dismutase dan *heat shock protein*.<sup>9</sup> Ekspresi beberapa faktor virulensi sering tergantung pada kondisi lingkungan, oleh karena itu jamur harus memiliki sensor terhadap perubahan lingkungan. Kemungkinan *calcineurin* berperan seperti sensor. *Calcineurin* adalah protein yang terlibat dalam respon stres jamur, yang terdiri dari dua subunit, subunit A dengan aktivitas katalitik dan subunit B dengan fungsi regulasi.<sup>20</sup>

#### DISKUSI

Status fisiologi *host* merupakan faktor utama yang mengatur etiologi candidiasis. Perubahan dalam *host* dapat mengubah *C. albicans* komensal yang tidak berbahaya secara normal menjadi agen yang mampu menimbulkan penyakit. Perubahan dari komensal yang tidak berbahaya menjadi patogen merupakan salah satu yang disebabkan oleh faktor virulensi yang diekspresikan dalam kondisi predisposisi yang sesuai.<sup>5</sup>

Infeksi jamur *C. albicans* merupakan masalah yang serius terutama pada penderita dengan penurunan imunologi yang parah. Pasien dengan penurunan imunitas seluler dapat mengalami penurunan pertahanan terhadap infeksi jamur. Pasien terinfeksi HIV, leukemia, berisiko berkembangnya penyakit infeksi jamur. Terapi antibiotik atau steroid berkepanjangan mengganggu keseimbangan flora normal yang memungkinkan *C. albicans* endogen dapat mengatasi pertahanan *host*. Prosedur invasif, seperti operasi jantung dan kateter, mengakibatkan perubahan fisiologi *host* dan pada beberapa pasien dapat berkembang menjadi infeksi *Candida*.<sup>6</sup>

Semua mikroorganisme mengembangkan mekanisme yang memungkinkan kolonisasi dan infeksi terhadap *host* dapat berhasil. Termasuk *C. albicans* mengembangkan faktor virulen dan strategi khusus supaya dapat berkolonisasi pada jaringan *host*. Faktor virulensi yang dibutuhkan *Candida* dalam menyebabkan infeksi dapat bervariasi tergantung jenis infeksi misalnya infeksi pada superfisial atau sistemik, lokasi, tahap infeksi dan respon *host*. Tampak jelas bahwa faktor virulensi terlibat dalam proses infeksi, tetapi tidak ada faktor virulensi tunggal pada *C. albicans* dan tidak semua

ekspresi faktor virulensi diperlukan untuk tahap infeksi tertentu. Banyak faktor yang berperan dalam patogenesis infeksi *C. albicans* sebagai faktor virulensi seperti; *phenotypic switching*, dimorfisme morfologi, adhesi, sekresi enzim hidrolitik dan lainnya.<sup>5</sup>

Infeksi *C. albicans* pada *host* dengan mengembangkan faktor virulensi dan mempunyai strategi khusus. Dalam menghadapi perubahan lingkungan untuk dapat bertahan hidup *C. albicans* mengembangkan factor virulensi *phenotypic switching* selama invasi.<sup>9</sup> Morfologi sel juga dapat berubah mengikuti berbagai kondisi lingkungan yang dikenal dengan faktor virulensi dimorfisme morfologi yang dapat berubah bentuk antara sel yeast dan sel hifa.<sup>12</sup> Dalam memulai invasi dan penyebaran pada *host* memerlukan adhesi yang diperankan oleh adhesin. Selama infeksi *C. albicans* merusak jaringan melalui proses hidrolisis dengan mensekresi enzim hidrolitik seperti; protease, lipase dan fosfolipase.<sup>9</sup> Sedangkan faktor virulensi yang lain seperti kemampuan memperoleh zat besi untuk metabolisme candida selama proses infeksi, faktor virulensi untuk mengatasi oksigen reaktif yang dihasilkan sel imun (meliputi; katalase, superoksida dismutase dan *heat shock protein*),<sup>9</sup> serta faktor virulensi *calcineurin* sebagai sensor terhadap perubahan lingkungan.<sup>20</sup>

#### KESIMPULAN

Pada patogenesis infeksi *C. albicans*, peran dari faktor virulensi sangat penting, selain peran dari status imun yang terganggu. Beberapa faktor virulensi yang berperan pada patogenesis infeksi *C. albicans* adalah *phenotypic switching*, morfologi dimorfisme, adhesi, sekresi enzim hidrolitik dan lainnya.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Hedayati, T., Ghazal S., Candidiasis in Emergency Medicine, *Medscape*, 2010. <http://emedicine.medscape.com/article/781215-overview#a0101>
- Hidalgo JA, Jose AV, Candidiasis, *Medscape*, 2010. <http://emedicine.medscape.com/article/213853-overview#a0199>
- Burket, LW, Greenberg MS, Glick M., Ship J.A., *Burket's Oral Medicine*, Eleventh Edition, India: BC Decker Inc. 2008: 79-84.
- Srivastava G., *Essentials of Oral Medicine*. First Edition, New Delhi India: Jaypee Brothers Medical Publisher (P) Ltd., 2008: 99-102.
- Naglik, J.R., Challacombe S.J., Hube B., *Candida albicans* Secreted Aspartyl Proteinases in Virulence and Pathogenesis, *Microbiol Mol Biol Rev.*, 2003; 67: 400-428.
- Samarayanake, L.P., *Essential Microbiology for Dentistry*, Second Edition, Edinburgh Et Al.: Churchill Livingstone, 2002: 142-147.
- Levinson W., *Medical Microbiology Pathogenesis and Immunology: Examination & Board Review*, Eight Edition. United States of America: The Mcgrow-Hill Companies, 2004: 496-497.
- Mclane, B.A., Timothy A.M., *Microbial Pathogenesis: A Principles-Oriented Approach*. First Edition. United States Of America: Blackwell Science Inc., 1999: 421-422.
- Kuleta, J.K., Maria R.K., and Andrzej K., Fungi Pathogenic To Humans: Molecular Bases of Virulence of *Candida Albicans*, *Cryptococcus Neoformans* and *Aspergillus Fumigates*, *Act Biochim Pol.*, 2009; 56: 211-224.
- Slutsky, B., Buffo J., Soll D.R., High-Frequency Switching of Colony Morphology in *Candida Albicans*, *Science*, 1985; 230: 666-69.
- Slutsky, B., Staebell M., Anderson J., Risen L., Pfaller M., Soll D.R., White-Opaque Transition: A Second Highfrequency Switching System in *Candida Albicans*. *J Bacteriol*, 1987; 169: 189-197.
- Chaffin, W.L., Lopez-Ribot J.L., Casanova M., Gozalbo D., Martinez J.P., Cell Wall and Secreted Proteins of *Candida Albicans*: Identification, Function, and Expression. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998, 62: 130-180.
- Mendes, A., Mores A.U., Carvalho A.P, Rosa R.T., Samarayanake L.P., Rosa E.A., *Candida albicans* Biofilms Produce more Secreted Aspartyl Protease than The Planktonic Cells, *Biol Pharm Bull.*, 2007; 30: 1813-15.
- Chandra, J., Kuhn D.M., Mukherjee P.K., Hoyer L.L., McCormick T., Ghannoum M.A., Biofilm Formation by The Fungal Pathogen *Candida albicans*: Development, Architecture, and Drug Resistance, *J Bacteriol*, 2001; 183: 5385-94.
- Al-Fattani, M.A., Douglas L.J., Biofilm Matrix Of *Candida albicans* and *Candida Tropicalis*: Chemical Composition and Role in Drug Resistance, *J Med Microbiol*, 2006; 55: 999-1008.
- Ibrahim, A.S., Mirbod F., Filler S.G., Banno Y., Cole G.T., Kitajima Y., Edwards J.J., Nozawa Y., Ghannoum M.A., Evidence Implicating Phospholipase as A Virulence

- Factor of *Candida albicans*, *Infect Immun.*, 1995; 63: 1993-98.
17. Ghannoum M.A., Potential Role of Phospholipases in Virulence and Fungal Pathogenesis. *Clin Microbiol Rev.*, 2000; 13: 122-43.
18. Theiss, S., Ishdorj G., Brenot A., Kretschmar M., Lan C.Y., Nichterlein T., Hacker J., Nigam S., Agabian N., Kohler G.A., Inactivation of The Phospholipase B Gene PLB5 in Wild-Type *Candida albicans* Reduces Cell-Associated Phospholipase A2 Activity and Attenuates Virulence, *Int J Med Microbiol.*, 2006; 296: 405-20.
19. Newport, G., Agabian N., KEX2 Influences *Candida albicans* Proteinase Secretion and Hyphal Formation, *J Biol Chem.*, 1997; 272: 28954-61.
20. Blankenship, J.R., Wormley F.L., Boyce M.K., Schell W.A., Filler S.G., Perfect J.R., Heitman J., Calcineurin is Essential for *Candida albicans* Survival in Serum and Virulence, *Eukaryot Cell*, 2003; 2: 422-30