BAB IX
INFEKSI FUNGAL ORAL

Candida adalah genus fungi yang merupakan salah satu flora normal mulut namun dapat berubah sifat menjadi patogenik dalam kondisi tertentu. Insiden real dari kadidosis oral diperkirakan antara 35 dan 55% dari individu yang sehat. Fungi jenis lain seperti *Saccharomyces spp., Geotrichum spp.* dan *Cryptococcus spp*. juga sering ditemua pada lingkungan oraltetapi kejadian patogenik akibat spesies ini jarang dan ini tidak secara umum menyebabkan infeksi mulut. Candida biasanya adalah commensals yang tidak berbahaya. Hanya ketika kondisi di mulut berubah dan mendukung proliferasi Candida, pergeseran ke keadaan patogenik dapat terjadi. Dengan demikian, infeksi Candida selalu merupakan salah satu infeksi oportunistik yang bergantung pada beberapa bentuk predisposisi tuan rumah yang mendasari.

Spesies Candida Patogenik

Terdapat lebih dari 200 spesies Candida yang berbeda yang tersebar secara cosmopolitan dan hanya beberapa di antaranya yang terlibat dalam infeksi manusia. Spesies Candida yang paling umum ditemukan di lingkungan oral, baik sebagai komensal maupun pada kasus kandidosis oral, adalah *Candida albicans*. Spesies ini diperkirakan menyusun lebih dari 80% dari semua isolat ragi oral. Dalam hal prevalensi di lingkungan oral, *C. glabrata, C. krusei, C. tropicalis, C. guilliermondii C. kefyr* dan *C. parapsilosis* merupakan spesies lain yang dapat ditemui. Candida non-albicans telah diteliti secara ekstensif dan terdapat bukti-bukti yang semakin banyak yang mendukung peranan organisme ini dalam penyakit manusia. Secara khusus, *Candida glabrata* dan

C. krusei adalah spesies mendapat perhatian karena adanya perkembangan resistensi terhadap agen antijamur tertentu. *Candida dubliniensis* adalah spesies patogen yang baru diidentifikasi dan pertama kali dijelaskan pada tahun 1995 ketika diisolasi bersama dengan *C. albicans* dari kasus kandidosis oral pada penderita HIV.

Tabel 9.1. Jenis-jenis fungi yang telah diisolasi dari mulut manusia

Spesies Jamur yang diisolasi dari mulut manusia	
Spesies Candida	**Spesies Lainnya**
Candida albicans	*Paracoccidioides brasiliensis*
Candida glabrata	*Aspergillus* spp.
Candida tropicalis	*Cryptococcus neoformans*
Candida krusei	*Histoplasma capsulatum*
Candida lusitaniae	*Mucor* spp.
Candida dubliniensis	*Saccharomyces* spp.
Candida kefyr	*Geotrichum* spp.
Candida guilliermondii	*Rhizopus* spp.
Candida parapsilosis	

Faktor Virulensi Candida

Transisi Candida dari komensal tidak berbahaya menjadi organisme patogenik adalah proses yang kompleks dan mungkin berhubungan dengan perubahan lingkungan yang mengarah pada induksi atau peningkatan ekspresi berbagai faktor virulensi (Tabel 9.2). Sangat mungkin bahwa terdapat efek gabungan dari faktor host dan patogen yang akhirnya berkontribusi pada pengembangan kandidosis oral.

Tabel 9.2 Faktor-faktor virulensi candida

Faktor Virulensi Candida	Mekanisme
Adherensi	**Retensi pada permukaan mukosa mulut**
Hidrofobisitas relatif permukan sel	Adhesi non-spesifik
Ekspresi adhesin pada permukaan sel	Adhesi spesifik
Evasi dari sistem imunitas	**Retensi pada permukaan mukosa mulut**
Pergantian fenotipik	Modifikasi antigenik dari pergantian molekul permukaan yang sering
Pembentukan hifa	Menurunkan fagositosis
Sekresi aspartyl protease	Degradasi IgA
Pengikatan faktor komplemen	Masking antigenik
Invasi dan perusakan jaringan host	**Meningkatkan Patogenisitas**
Pembentukan hifa	Invasi mukosa oral
Sekresi aspartyl protease	Kerusakan sel-sel host dan matriks ekstraseluler
Produksi fosfolipase	Kerusakan sel host

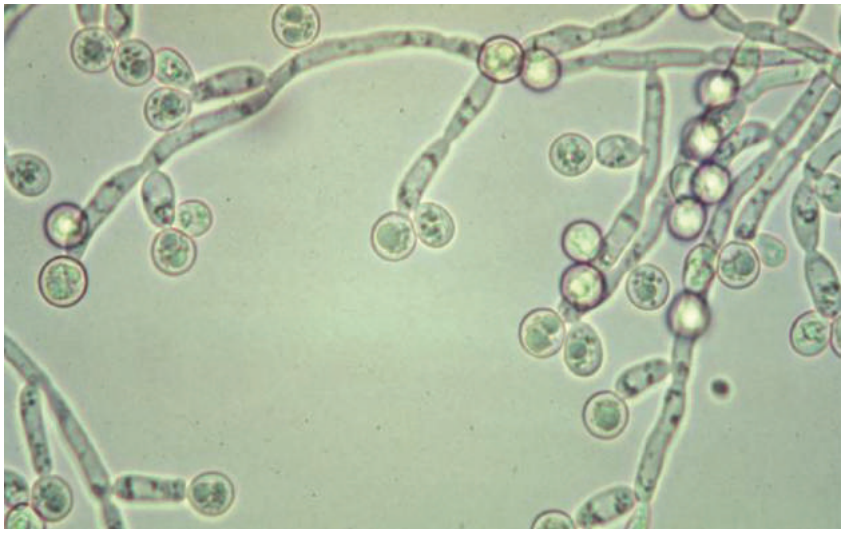
Perlekatan (Adherence)

Salah satu faktor virulensi utama *Candida spp*. adalah kemampuan untuk melekat (adherence) pada permukaan mukosa host. Hal ini memungkinkan organisme ini untuk menghindari eleminasi melalui efek aliran saliva dan menelan. Perlekatan dapat terjadi pada jaringan epitel oral atau biomaterial dari perangkat prostetik seperti gigi palsu. Perlekatan pada permukaan mulut tersebut dapat spesifik atau tidak spesifik dimana mekanisme tidak spesifik melibatkan interaksi elektrostatik atau hidrofobik, bersama dengan interaksi fisik dengan mikroorganisme lainnya di lokasi tertentu di mulut.

Molekul permukaan sel pada Candida yang terlibat dalam perlekatan spesifik Candida juga dikenal sebagai adhesins. Komponen sel inang yang berinteraksi dengan adhesin ini, disebut sebagai reseptor. Berbagai macam adhesin telah diidentifikasi pada *C. albicans* dan termasuk mannoprotein, adhesins fibrillar yang berikatan dengan reseptor fucosyl dan protein yang mengikat secara komplementer pada reseptor sel host. Perlekatan Candida adalah proses yang kompleks dan multifactorial serta sangat tergantung pada karakteristik host dan Candida itu sendiri.

Morfologi

Candida memiliki kemampuan untuk tumbuh dalam beberapa bentuk morfologi seperti tunas sel ragi, pseudohifa (rantai panjang sel ragi), dan hifa filamen yang sebenarnya (Gambar 9.1). Pseudohyphae dan hifa dapat dibedakan dengan ada tidaknya konstriksi pada septa filamen. Setelah melekat pada permukaan host, peralihan morfologi dari bentuk ragi ke bentuk filamen dapat mendorong penetrasi epitel dan meningkatkan resistensi sel terhadap fagositosis oleh sel-sel imun host.



Gambar 9.1. Struktur dari Candida yang memperlihatkan tunas dan hifa

Candida glabrata terkenal karena ketidakmampuannya membentuk filamen sementara spesies Candida non-albicans lainnya dapat membentuk pseudohifa. Perkembangan hifa sebenarnya adalah karakteristik khusus *C. albicans* dan *C. dubliniensis* yang dikontrol oleh beberapa gen seperti HGC1 yang mengkode protein sitoplasma (hyphae-specific G1 cyclin). Tanpa ekspresi gen ini, morfologi hifa tidak dapat terbentuk. Penelitian pada mutan *C. albicans* yang tidak dapat mengekspresikan HGC1 menunjukkan bahwa galur non-filamen bersifat kurang virulen.

Pergantian Fenotip (Phenotypic Switching)

Fenomena pergantian fenotipik telah dievaluasi secara in vitro dan digambarkan sebagai perubahan reversibel dalam morfologi koloni yang disebabkan oleh paparan berbagai rangsangan lingkungan. Switching memiliki beberapa efek pada sel Candida dan berhubungan dengan perubahan ekspresi gen yang mempengaruhi antigenisitas permukaan, perlekatan, kerentanan obat, dan ketahanan terhadap fagositosis oleh leukosit polimorfonuklear. Model switching yang tinggi adalah sifat yang bergantung pada regangan dan dapat secara jelas memengaruhi virulensi Candida.

Enzim Hidrolitik

Penghancuran jaringan host oleh Candida dapat difasilitasi oleh pelepasan enzim hidrolitik ke lingkungan lokal seperti aspartil proteinase (SAP) dan fosfolipase. Kedua ensim ini merupakan enzim yang paling sering terlibat pada virulensi C. albicans.

1. *Secreted aspartyl proteinases (SAPs)*

Ekspresi gen SAP dapat diinduksi dalam kondisi yang berbeda dan tiga dari gen ini (SAP4, SAP5 dan SAP6) diekspresikan selama perkembangan hifa. Semua SAP menunjukkan sejumlah karakteristik umum termasuk aktivitas terbatas pada lingkungan yang sangat asam dan penghambatan oleh pepstatin A (hexa-peptida yang diisolasi dari spesies Actinomycete). Peran pasti dari enzim-enzim ini dalam virulensi masih belum jelas, namun kemampuan enzim ini dalam mendegradasi protein matriks ekstraseluler host menjadi faktor patogenik yang signifikan seperti juga degradasi protein host yang terlibat dalam imunitas.

2. *Phospholipases (PLs)*

Selain SAP, enzim yang tergolong dalam fosfolipase (PL) sering dianggap sebagai faktor virulensi dalam patogenisitas Candida. Fosfolipase adalah enzim yang menghidrolisis fosfolipid menjadi asam lemak dan terdapat empat kelas fosfolipase (A, B, C, dan D) yang telah dikarakterisasi

dengan baik. Semua kelas fosfolipase diekspresikan oleh semua jenis Cadida dan berkontribusi terhadap kerusakan membran sel host yang dapat meningkatkan lisis sel atau mengekspos reseptor perlekatan.

Candidosis Oral

Candidosis adalah infeksi oportunistik yang menyoroti pentingnya faktor-faktor host pada pengembangan kandidosis oral. Hal ini paling jelas dicontohkan oleh tingginya insiden kandidosis oral pada individu yang terinfeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV) dan penderita Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Namun, transisi dari kondisi oral yang sehat ke keadaan patogenik dapat dipicu oleh perubahan yang kurang ekstrim dalam lingkungan mulut dan banyak faktor lain yang telah terlibat (Tabel 9.3). Terdapat beberapa jenis kandidosis oral yang akan dijabarkan lebih lanjut pada uraian di bawah ini.

Candidosis Pseudomembran

Kandidosis Pseudomembran (Gambar 9.2) ditandai oleh adanya lesi seperti plak putih pada mukosa mulut dan paling sering ditemukan di mulut neonatus dan pada orang tua. Pseudomembran terjadi di permukaan labial dan mukosa bukal, palatum keras dan lunak, dan lidah. Lesi dapat dihilangkan dengan pengikisan lembut yang memperlihatkan mukosa eritematosa yang mendasari dan merupakan fitur klinis diagnostik dari infeksi. Evaluasi mikroskop cahaya menunjukkan bahwa pseudomembran terdiri dari sel-sel epitel dan elemen-elemen fungi yang mengalami desquamasi. Kandidosis pseudomembran sering digambarkan sebagai ‘oral thrush’ dan umumnya dianggap sebagai infeksi akut yang dihasilkan dari predisposisi host yang mendasari. Penanganan dan koreksi dari setiap faktor yang terkait host umumnya menghasilkan perbaikan kondisi ini dan menghilangkan oral thrush. Namun, dalam dekade terakhir dan dengan munculnya infeksi HIV serta peningkatan insiden AIDS, varian yang lebih kronis dari candidosis pseudomembran telah ditemukan dan mampu bertahan selama beberapa bulan hingga beberapa tahun. Lebih lanjut, pada individu dengan gangguan

imunitas, perkembangan infeksi oral ke arah esofagus sering terlihat dan dapat menyebabkan komplikasi tambahan seperti disfagia dan *heart burn*. Meningkatnya prevalensi penggunaan inhaler steroid, terutama pada orang dewasa muda dengan asma, telah diasosikan dengan kasus kandid pseudomembran di langit-langit lunak yang lebih sering.

Gambar 9.2 Candidosis pseudomembran

Candidosis Eritematosa Akut

Candidosis eritematosa akut (Gambar 9.3) ditandai dengan adanya bercak memerah yang menyakitkan pada mukosa mulut yang umumnya pada dorsum lidah. Kondisi ini paling sering dikaitkan dengan pemberian antibiotik spektrum luas terutama jika pasien juga menggunakan inhaler steroid. Diyakini bahwa antibiotik mengurangi komunitas bakteri dalam mikroflora mulut sehingga memungkinkan peningkatan populasi Candida. Penghentian penggunaan antibiotik umumnya akan menghasilkan resolusi lesi sehingga kondisi ini juga dikenal sebagai 'penyakit oral antibiotik'.

Gambar 9.3 Candidosis Eritematosa Akut

Candidosis Hiperplastik Kronis

Candidosis hiperplastik kronis (CHC; Gambar. 9.4) adalah bentuk kandidosis oral yang relatif jarang dengan prevalensi tertinggi pada pria paruh baya perokok tembakau. Kondisi ini umumnya tidak bergejala namun jika tidak ditangani, pada beberapa kasus (5-10%) dapat mengarah menjadi displasia dan berkembang menjadi kanker mulut pada lokasi lesi. Tidak seperti bentuk-bentuk lain dari candidosis oral, CHC ditandai dengan invasi epitel mulut oleh bentuk-bentuk hifa Candida. Kondisi ini dapat terjadi pada lokasi manapun pada mukosa mulut tetapi paling sering ditemui sebagai bercak putih bilateral pada daerah komisura bukal. Lesi tidak dapat dihilangkan dengan gesekan lembut tanpa perdarahan dan dua jenis lesi telah dijabarkan berdasarkan penampilan klinis. Lesi homogen halus dan putih yang berbeda dengan lesi heterogen di mana area eritema dapat terlihat sehingga memberikan tampilan nodular atau berbintik-bintik pada situs yang terinfeksi. Lesi heterogen cenderung lebih rentan terhadap terhadap transformasi malignan dibandingkan dengan lesi homogen.

Gambar 9.4 Candidosis Hiperplastik Kronis

Kandidosis Eritematosa Kronis

Bentuk kandida oral yang paling sering ditemui adalah kandidosis eritematosa kronis atau 'Stomatitis Candida terkait denture' (Gambar 9.5). Seperti namanya, infeksi ini muncul sebagai lesi kemerahan pada mukosa di bawah permukaan berbatasan langsung dengan gigi palsu. Diketahui sekitar 65% pengguna gigi palsu memiliki tanda-tanda klinis dari kondisi ini meskipun seringkali bersifat subklinis. Kondisi ini dapat berkembang di bawah gigi palsu akrilik atau alat intra-oral tetapi hampir selalu terlihat pada langit-langit daripada pada mukosa mandibula. Kebersihan mulut yang tidak adekuat atau keberadaan gigi tiruan yang kurang pas sangat berterkaitan dengan kondisi ini.

Gambar 9.5 Kandidosis Eritematosa Kronis

Bentuk sekunder lainnya dari kandid oral

1. *Cheilitis angular*

Cheilitis angular memiliki ciri khas sebagai lesi eritematosa pada sudut mulut. Kondisi ini sering dikaitkan dengan bentuk lain dari kandidosis oral, biasanya kandida eritematosa kronis. Walaupun Candida dapat ditemukan dari lokasi lesi, peranan dari organisme ini masih belum diketahui dan dipastikan karena spesies bakteri *Staphylococcus aureus* atau *streptococci* juga seringkali ditemukan.

2. *Glossitis rhomboid median*

Glutoid rhomboid median umumnya bermanifestasi sebagai area berbentuk simetris di garis tengah dorsum lidah. Kondisi ini bersifat kronis dan menyebabkan atrofi papila filiform. Candida dalat diisolasi dalamjumlah tinggi dari daerah ini dan kondisi ini sangat terkait dengan merokok dan penggunaan steroid inhalasi.

3. *Candidosis mukokutan kronis*

Chronic mucocutaneous candidosis (CMC) adalah suatu kondisi yang terdiri dari sekelompok infeksi candida yang sebagian besar terbatas pada kulit, selaput lendir dan kuku seseorang. Sejumlah kondisi kongenital yang relatif jarang telah dikaitkan dengan CMC dan faktor predisposisi kunci pada kondisi ini terkonsentrasi pada gangguan imunitas seluler terhadap Candida.

Masih belum jelas mengapa genus organisme yang sama dapat memunculkan fenotip penyakit yang berbeda. Aspek host tampaknya merupakan determinan penting dengan infeksi yang berbeda bervariasi dalam prevalensi antara kelompok pasien yang berbeda. *C. albicans* sendiri adalah spesies yang sangat heterogen yang strainnya sangat berbeda, baik secara fenotipe maupun genotip. Dengan demikian, variasi strain candida juga dapat menjadi faktor dalam menentukan jenis infeksi yang berkembang, apakah host dapat mengontrol pertumbuhan koloni strain Candida dan/atau apakah strain dipertahankan sebagai komensal. Sangat mungkin bahwa variasi strain dapat mendukung patogenesis melalui ekspresi determinan virulensi yang tinggi dan dengan mempengaruhi sifat respon imun host.

Respon Host Terhadap Kandidosis Oral

Imunitas pejamu yang sesuai sangat penting dalam pencegahan kandidosis oral. Imunitas bawaan pertama kali dijabarkan dalam rongga mulut dalam bentuk peptida antimikroba (AMPs) yang dikenal juga sebagai *host defense peptide* (HDPs; Ch. 2) yang ditemukan dalam air liur atau dilepaskan oleh sel-sel epitel mulut. Pelepasan molekul-molekul ini dari sel-sel epitel diyakini dipicu ketika Candida berinteraksi dengan sekelompok reseptor tertentu pada permukaan sel epitel. Reseptor-reseptor ini sering disebut sebagai reseptor pengenalan pola (pattern recognition receptor/PRR) dan Toll-Like Receptor (TLRs) adalah kelas utama dari keluarga molekul ini. Pada manusia, TLR2 dan TLR4 bertanggung jawab terhadap patogen jamur yang mengakibatkan aktivasi jalur intraseluler yang mengarah ke produksi sitokin, aktivasi respon imun bawaan dan pelepasan AMP.

Contoh AMP diantaranya laktoferin, α- dan β-defensin, histatin,

lisozim, imunoglobulin A sekretori, mucins, sialoperoxidase dan transferrin. Fungsi utama dari molekul-molekul ini adalah membunuh koloni Candida atau mencegah perlekatan fungal pada permukaan oral. Histatin sangat spesifik untuk mulut dan memiliki aktivitas anti-candida. Kadar histatin yang berkurang telah dikaitkan dengan peningkatan kolonisasi Candida pada mukosa mulut.

Juga penting dalam pertahanan inang awal adalah fagositosis *C. albicans* oleh sel polimorfonuklear (PMN) dan monosit. Stimulasi makrofag dapat terjadi melalui kontak langsung dengan berbagai molekul komponen dinding sel candidal. Setelah fagositosis, eleminasi *C. albicans* terjadi dengan melibatkan oksigen reaktif dan intermediet nitrogen radikal. Imunitas yang dimediasi fagosit host dapat diditingkatkan atau ditekan oleh sitokin-sitokin yang diproduksi oleh sel T-helper (Th). Pentingnya respon Th yang tepat dalam melindungi kolonisasi oral dibuktikan dengan tingginya insiden kandidosis oral pada penderita HIV-positif yang mengalami penurunan aktivitas sel-T. Jenis respon Th yang dihasilkan dapat dipengaruhi oleh efek organisme yang menginfeksi pada *antigen-presenting cells* (APCs) seperti dentritic cells (DCs) yang melakukan peran sentinel dalam mukosa mulut. Setelah kontak dengan Candida, atau produknya, DC bermigrasi ke kelenjar getah bening di sel ini mengalami maturasi dan mengarahkan diferensiasi sel T CD4 + menjadi sel Th1 atau Th2 melalui presentasi antigen Candida dan produksi sitokin. Respons tipe Th1 merupakan respon imun seluler dan dianggap protektif sementara respons Th2 diyakini mengarah pada patologi terkait Candida.

Bukti menunjukkan bahwa kondisi lingkungan dimana stimulasi awal DC terjadi berperan penting dalam menentukan jenis respon Th. Produksi sitokin proinflamasi seperti interferon-γ (IFN-γ) dan tumor necrosis factor-α (TNF-α) oleh makrofag, dan interleukin-12 (IL-12) oleh DC diketahui berperan penting dalam mengarahkan pematangan Th menjadi tipe Th1. Sebaliknya, IL-4 dan IL-10 berperan besar dalam diferensiasi Th2. Strain *C. albicans* yang berbeda dapat mempengaruhi proses ini dengan merangsang jaringan untuk menghasilkan profil sitokin tertentu atau mempengaruhi fenotipe DC dan dengan demikian memodulasi pengaruh

DC pada pematangan sel Th naif. Bukti-bukti ilmiah menunjukkan bahwa bentuk morfologi dari C. albicans berperan penting dalam menentukan profil sitokin yang terbentuk dimana bentuk ragi menyebabkan diferensiasi Th1 sementara bentuk hyphal C. albicans menginduksi respon Th2. Peranan munculnya T regulator (CD4 + CD25 + limfosit T; Treg) dalam respon imun terhadap *C. albicans* karena terdapat peningkatan produksi IL-10 dan TGFβ yang mendorong diferensiasi Treg yang menekan respons Th1 yang bersifat protektif.

Antibodi (kekebalan humoral) yang bersifat protektif terhadap candidosis oral pertama kali dijabarkan oleh efek IgA sekretorik yang dianggap sebagai inhibitor penting dari adhesi Candida (dan mikroba oral lainnya) ke permukaan mulut. Antibodi serum lebih mengarah sebagai garis pertahanan sekunder dan penting dalam kondisi infeksi invasive atau sistemik.

Diagnosis Kandidosis Oral

Diagnosis candosis oral sering ditegakkan berdasarkan presentasi klinis meskipun spesimen mikrobiologi harus diambil jika mungkin untuk mengidentifikasi dan mengkuantifikasi Candida yang mungkin ada dan juga berfungsi sebagai isolat untuk pengujian kepekaan antijamur. Identifikasi strain penginfeksi adalah penting sejak munculnya spesies dengan kepekaan berkurang untuk antijamur sering diberikan menjadi semakin jelas.

Isolasi Candida dari rongga mulut

Sampel oral dapat diperoleh dengan berbagai metode dengan pendekatan yang paling umum adalah swab, kultur imprint, bilas mulut, dan kultur saliva. Setiap metode memiliki kelebihan serta kekurangannya dan metode yang paling tepat sebagian besar diatur oleh presentasi lesi. Jika lesi yang dapat diakses dan didefinisikan adalah jelas, pendekatan sampling langsung seperti penggunaan swab lebih dipilih karena memberikan informasi dari organisme hadir di lesi itu sendiri. Dalam kasus di mana tidak ada lesi yang

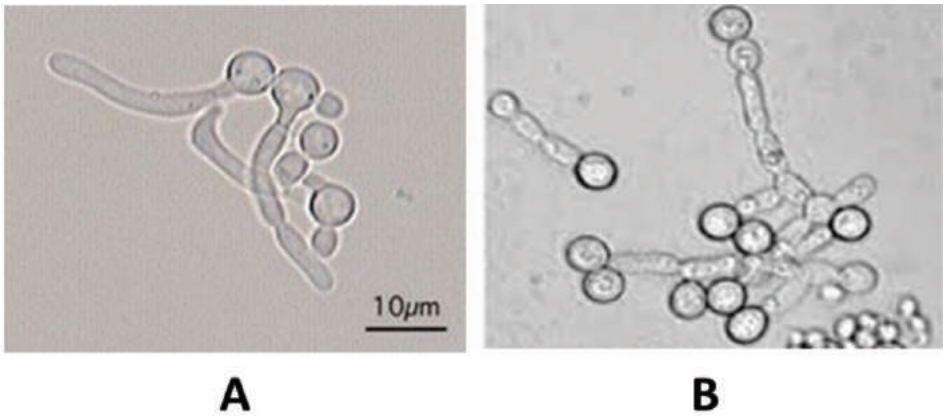
jelas atau dalam kasus di mana lesi sulit untuk diakses, sampel tidak langsung berdasarkan spesimen kultur saliva atau bilas oral dapat digunakan.

Dalam kasus kandidosis hiperplastik kronis, biopsi lesi diperlukan untuk deteksi berikutnya terhadap invasi Candida dengan pewarnaan histologis menggunakan asam Schiff atau pewarnaan perak methenamine periodik. Estimasi kuantitatif dari beban jamur pada lesi telah divalidasi sebagai cara untuk membedakan antara karier komensal dan Candida oral patogenik bilamana individu memiliki beban candida yang lebih tinggi. Atas dasar ini, kultur imprint dan bilas mulut dianggap lebih unggul dibandingkan yang lainnya.

Sampel oral untuk deteksi Candida umumnya dikultur pada Sabouraud Dextrose Agar (SDA) yang mendukung pertumbuhan semua spesies Candida oral dengan manfaat tambahan menekan pertumbuhan bakteri karena pH yang relatif rendah. Antibiotik dapat ditambahkan untuk meningkatkan selektivitas medium. Dalam beberapa tahun terakhir, media diferensial lainnya seperti CHROMagar® Candida, telah dikembangkan yang memungkinkan identifikasi spesies Candida tertentu berdasarkan tampilan dan warna koloni setelah kultur primer. Keuntungan dari media tersebut adalah bahwa keberadaan beberapa spesies Candida dalam satu infeksi dapat ditentukan yang penting dalam memilih opsi pengobatan selanjutnya.

Identifikasi dugaan ragi berdasarkan media kultur primer dapat dikonfirmasi melalui berbagai tes tambahan secara tradisional berdasarkan karakteristik morfologi dan fisiologis dari isolat. Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, *C. albicans* dan *C. dubliniensis* adalah satu-satunya spesies yang menghasilkan pertumbuhan hifa yang nyata dan sifat ini dapat dieksploitasi untuk identifikasi melalui pertumbuhan 'tabung germinal'. Dalam tes ini, organisme disubkultur dalam serum kuda pada suhu 37 ° C selama 2–4 jam, setelah itu biakan diperiksa dengan mikroskop cahaya untuk melihat tabung-tabung dari mikroorganisme (Gambar 9.6).

Candida albicans dan *C. dubliniensis* juga dapat diidentifikasi dari spesies lain berdasarkan kemampuannya dalam membentuk fitur morfologi yang dikenal sebagai klamidospora. Klamidospora bersifat refraktil dan



Gambar 9.6. A. Pertumbuhan tabung germinal pada *C. albicans*; B. Klamidospora pada organisme yang sama

berbentuk bola yang terbentuk pada termina hifa yang mengikuti kultur isolat pada media yang miskin nutrisi seperti agar-agar jagung. Isolat diinokulasi dalam pola penetasan silang pada agar dan dilapis dengan penutup steril. Agar diinkubasi selama 24-48 jam pada 37 ° C dan kemudian diperiksa secara mikroskopis untuk mengidentifikasi keberadaan klamidospora.

Identifikasi biokimia spesies Candida sebagian besar didasarkan pada pemanfaatan karbohidrat dan berbagai sistem komersial sekarang tersedia untuk memfasilitasi tes tersebut. Identifikasi isolasi ditentukan oleh profil karbohidrat yang dapat dimanfaatkan oleh organisme uji. Pengujian tradisional akan menggunakan kultur isolat pada agar basal yang kekurangan sumber karbon. Larutan karbohidrat kemudian akan ditempatkan di dalam sumur dari agar benih atau pada disk kertas saring yang terletak di permukaan agar-agar. Pertumbuhan di sekitar sumber karbon akan menunjukkan pemanfaatan. Sistem komersial seperti sistem API 32C didasarkan pada prinsip yang sama tetapi karbohidrat uji ditempatkan dalam sumur plastik yang terletak di strip uji. Pertumbuhan di setiap sumur dibaca oleh perubahan kekeruhan atau perubahan warna dalam sistem kit tertentu. Kode numerik yang diperoleh dari hasil tes digunakan untuk mengidentifikasi organisme uji berdasarkan perbandingan basis data.

Semakin banyak, metode identifikasi berbasis molekul digunakan dalam laboratorium diagnostik dan polymerase chain reaction (PCR) juga telah digunakan untuk mengidentifikasi spesies spesifik. Beberapa gen target telah digunakan untuk mendiskriminasi spesies Candida namun yang paling sering digunakan adalah amplifikasi dari operon RNA ribosom. Identifikasi dapat diperoleh berdasarkan ukuran produk PCR yang diperoleh setelah pemisahan dengan elektroforesis atau variasi urutan produk PCR yang ditentukan baik dengan pengurutan langsung atau melalui analisis fragmen restriksi setelah pemotongan sekuens PCR dengan endonuklease restriksi. Teknologi berbasis molekuler juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi strain spesies Candida meskipun penggunaan teknik seperti Pulsed Field Gel Electrophoresis (PFGE), Random Amplified Polymorphic DNA (RAPD) analisis dan REP (pengulangan urutan amplifikasi) PCR sebagian besar disediakan untuk epidemiologi investigasi dalam penelitian kandidosis oral.

Penanganan Kandidosis Oral

Mengingat fakta bahwa kandidosis oral adalah infeksi oportunistik, identifikasi dan eleminasi faktor predisposisi host yang mendasari adalah terpenting dalam penanganan pasien. Pertimbangan riwayat medis pasien sangat berperan dalam menentukan pilihan penanganan untuk penderita kandidosis oral. Faktor predisposisi perlu diidentifikasi dan diatasi misalnya dengan meningkatkan kebersihan mulut pada pemakai gigi tiruan yang memiliki kandidiasis eritemik kronis. Berhenti merokok untuk penderita CHC atau glositis rhomboid median sangat penting dilakukan sebagaimana juga mengedukasi penderita asma yang menggunakan inhaler steroid tentang pentingnya membilas mulut mereka setelah pemberian inhaler. Tes hematologis juga dapat digunakan untuk mengetahui defisiensi vitamin atau mineral tertentu yang dapat segera ditangani melalui modifikasi diet dan / atau penggunaan suplemen. Diabetes yang tidak terdiagnosis atau tidak terkontrol juga merupakan faktor predisposisi untuk kandidosis oral dan oleh karena itu evaluasi kadar gula darah juga diperlukan. Walaupun begitu, dalam beberapa kasus, faktor predisposisi tidak dapat diselesaikan, seperti pada individu yang mengalami imunosupresi oleh karena agen

imunosupresan yang diperlukan untuk pengobatan kanker atau untuk menghindari penolakan organ setelah operasi transplantasi.

Intervensi Antifungal

Klasifikasi obat antijamur saat ini didasarkan pada target obat tersebut (Tabel 9.3) dan penggunaan agen ini sering bervariasi dengan jenis kandidosis oral dan kondisi pasien. Resistensi terhadap obat antijamur adalah fenomena yang semakin dikenal dan dapat didefinisikan secara klinis sebagai persistensi tanda dan gejala infeksi meskipun dengan administrasi dosis terapeutik yang biasanya tepat dan dapat ditoleransi. Tergantung pada obat dan spesies ragi, mekanisme resistensi antijamur dapat bersifat intrinsik (hadir tanpa paparan sebelumnya terhadap antijamur) atau didapat di mana resistensi berkembang pada organisme yang sebelumnya rentan setelah terjadinya paparan.

Tabel 9.3 Agen anti-fungal yang umum digunakan dalam tatalaksana Candidosis

Agen Anti-fungal	Mekanisme Kerja	Administrasi
Polyene	Disrupsi membran sel fungi	
Nystatin		Topikal
Amphotericin		Topikal
Azole	Menghambat sintesis ergosterol	
Fluconazole		sistemik
Miconazole		topikal
Ketoconazole		topikal/sistemik
Clotrimazole		topikal
itraconazole		Sistemik
5-flucytosine	Menghambat sintesis DNA dan Protein	Sistemik
Echinocandin	Menghambat sintesis ß 1, 3 D-glucan	Sistemik
Caspofungin		
Micofungin		
anidulafungin		

1. *Antifungal Polyene*

Antifungal Polyene bersifat fungisida karena kemampuannya untuk berinteraksi dengan komponen ergosterol dalam membran sel jamur dan membentuk pori-pori di dalam membran yang menyebabkan kebocoran sel dan hilangnya komponen sitoplasma. Antifungal Polyene utama adalah amfoterisin B dan nistatin dan agen ini umumnya memiliki spektrum aktivitas antijamur yang paling luas. Agen ini sering digunakan secara topikal dan dapat diberikan dalam berbagai formulasi oral dalam pengobatan kandidosis oral termasuk suspensi, pelega tenggorokan dan pastiles. Antifungal Polyene diabsorpsi di usus dan karena itu penggunaannya relatif terbatas. Dalam kasus infeksi Candida invasif yang serius, pemberian amfoterisin B secara intravena sering dilakukan untuk pasien yang dirawat di rumah sakit.

2. *Antifungal Azole*

Antifungi Azole menghambat biosintesis ergosterol dengan menghambat enzim lanosterol demethylase. Fungsi utama dari enzim ini adalah untuk mengubah lanosterol menjadi ergosterol dan hambatan pada enzim ini menyebabkan penipisan sterol dalam membran sel jamur. Antijamur Azole lebih bersifat fungistatik daripada fungisida pada Candida dan oleh karena itu penting untuk juga mengatasi kondisi host yang mendasari selama terapi azole untuk meningkatkan kemungkinan resolusi penyakit. Dua agen azole yang paling sering digunakan untuk mengobati kandidosis oral adalah flukonazol dan itrakonazol. Manfaat utama dari obat ini adalah dapat diberikan secara oral dan diserap dengan baik dari usus. Flukonazol sangat efektif karena disekresikan dalam saliva dan konsentrasi saliva hampir sama dengan yang dicapai dalam darah. Sebaliknya, itraconazole adalah obat berbasis lipid yang mencapai tingkat jaringan yang sangat baik. Munculnya resistensi Candida terhadap azoles telah dijelaskan dan dapat berupa resistensi inheren atau diperoleh. Beberapa mekanisme resistensi azol diketahui dan termasuk (a) overekspresi atau mutasi dalam enzim demethylase yang ditargetkan oleh azoles; (B) eleminasi azol dari sitoplasma melalui transporter multiagen; atau (c) kompensasi oleh enzim sintesis sterol lain yang terlibat dalam sintesis membran.

3. *5-Flucytosine (5-FC)*

The 5-FC awalnya disintesis pada tahun 1957 dan awalnya digunakan sebagai pengobatan analog sitosin pada pasien leukemia namun sifat antifungal obat ini menjadi jelas beberapa tahun setelah ditemukan. Obat ini memasuki sel jamur melalui permease sitosin dan kemudian diubah oleh jamur menjadi 5-fluorourasil. Analog nukleosida ini diinkorporasi ke dalam molekul RNA sehingga dapat mengganggu sintesis DNA dan protein dalam sel jamur. Sel manusia tidak terpengaruh karena kurangnya permitabilitas sitosin pada membran sel.

DAFTAR PUSTAKA

Li L, Redding S, Dongari-Bagtzoglou A 2007 Candida glabrata: an emerging oral opportunistic pathogen. J Dent Res 86:204-215.

Mahon CR. Lehman DC, Manusenis G. 2010. Textbook of diagnostic microbiology. 4th ed. Philadelphia, USA: Saunders.

Marsh PD, Martin MV, Lewis MA, and Williams D. 2009. Oral Microbiology E-Book. 5th ed. UK: Churchill Livingstone Inc, Elsevier health sciences.

Marsh, P. and Martin, M. (2010). Oral microbiology. Edinburgh: Elsevier.

Nasidze I, Li J, Quinque D, Tang K, and Stoneking M. 2009. Global diversity in the human salivary microbiome. Genome Res. 19(4): 636–643. doi:10.1101/gr.084616.108.

Patil S, Rao RS, Amrutha N, Sanketh DS. 2013. Oral Microbial Flora in Human Health. World J Dent; 4(4): 262-266

Sakamoto M, Umeda M, Benno Y 2005 Molecular analysis of human oral microbiota. J Periodont Res 40:277-285.

Tanner ACR, Izard J 2006 Tannerella forsythia, a periodontal pathogen entering the genomic era. Periodontology 2000 42:88-113.

Williams DW, Lewis MA 2000 Isolation and identification of Candida from the oral cavity. Oral Dis 6:3-11.