

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kandidiasis oral adalah infeksi yang diakibatkan jamur *Candida* spesies (*Candida sp.*) yang tumbuh komensal di rongga mulut dan bersifat patogen oportunistik (Parihar *et al.*, 2011; Tarçın, 2011; Khandekar *et al.*, 2013). Etiologi kandidiasis oral yang terbanyak (80%) adalah *Candida albicans* (*C. albicans*) (Costa *et al.*, 2013; Khandekar *et al.*, 2013; Mayer *et al.*, 2013; Nasronudin, 2014). *C. albicans* yang berubah menjadi virulen pada rongga mulut berhubungan erat dengan adanya defek pada sistem imun. Hal tersebut menunjukkan bahwa kandidiasis oral pada kondisi imunokompromais merupakan hal yang sangat penting karena merupakan petunjuk terjadinya infeksi jamur dalam rongga mulut individu tersebut (Martinez *et al.*, 2001; Vinh, 2011). Kemajuan di bidang Kedokteran Gigi dan Farmasi yang semakin pesat serta semakin meningkatnya kesadaran masyarakat seharusnya prevalensi kejadian kandidiasis oral semakin menurun, tetapi faktanya prevalensi kandidiasis oral cenderung meningkat (20-75%) karena meningkatnya populasi penderita imunokompromais yang menderita kandidiasis oral sebesar 50-95% (diabetes melitus, penggunaan obat immunosupresi atau antibiotik dalam waktu lama, *Human Immunodeficiency Virus* (HIV)/ *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS), penerima organ transplan, dan hiposalivasi) (Gaona-Flores *et al.*, 2013; Miramón *et al.*, 2013; Murata *et al.*, 2013; Smeekens *et al.*, 2013; Nasronudin, 2014). Di samping hal tersebut, peningkatan prevalensi kandidiasis oral juga dapat disebabkan karena banyaknya

kasus resistensi terhadap obat anti jamur yang dipicu oleh banyaknya penggunaan obat anti jamur golongan *azole* pada kandidiasis oral sebesar 32 - >50% (Arindah *et al.*, 2011; Mulu *et al.*, 2013; Abrantes *et al.*, 2014; Das *et al.*, 2014; Nasronudin, 2014). Hal ini menyebabkan peningkatan kegagalan terapi obat anti jamur (*azole*) sehingga diperlukan terapi komplementer untuk meningkatkan efektivitas obat anti jamur (van de Veerdonk *et al.*, 2010; Das *et al.*, 2014; Nasronudin, 2014). Terapi komplementer tersebut antara lain dengan memanfaatkan obat-obatan yang berbahan dasar herbal, salah satunya teh hijau (*Camellia sinensis*) yang dinyatakan aman untuk dikonsumsi atau *generally recognized as safe* (GRAS) oleh *Food and Drug Administration Safety* (FDA) dari Amerika Serikat (FDA, 2007).

Pada kondisi imunokompeten, semua mikroorganisme termasuk jamur dapat dikendalikan oleh respons imun melalui respons imun nonspesifik dan spesifik. Pada kondisi tertentu, terutama kondisi imunokompromais, upaya eliminasi kehadiran *Candida sp.* tidak mampu dikendalikan oleh respons imun sehingga memicu terjadinya infeksi oleh *Candida sp.* yaitu kandidiasis oral. Infeksi semula bersifat lokal yang cenderung menuju ke arah sistemik dan dapat memperparah keadaan penderita. Bila hal ini tidak diantisipasi dan dikendalikan, maka akan menjadi kandidiasis sistemik dengan rerata mortalitas sekitar 30-50% (Shareck & Belhumeur, 2011; Williams & Lewis, 2011; Cheng *et al.*, 2012; Mayer *et al.*, 2013; Nasronudin, 2014). Studi terkini menunjukkan bahwa *Dendritic cell-associated C-type lectin-2* (Dectin-2) sebagai *pattern-recognition receptor* (PRR) lebih berperan penting pada respons imun nonspesifik protektif pada *host* terhadap jamur, yang berfungsi untuk mengenali *pathogen-associated*

molecular patterns (PAMPs) yaitu α -mannans pada *C. albicans* dalam bentuk hifa, daripada PRR lainnya (Saijo *et al.*, 2010; Engelhardt & Grimbacher, 2012; Hernández-Santos & Gaffen, 2012). Pengenalan Dectin-2 terhadap α -mannans memegang peranan penting dalam memicu respons imun nonspesifik yang selanjutnya memicu respons imun spesifik pada *host* melalui aktivitas Th17 (Saijo & Iwakura, 2011; Hernández-Santos & Gaffen, 2012; Shibata *et al.*, 2012). *Retinoic acid receptor-related orphan receptor gamma t* (ROR γ t) sebagai faktor transkripsi penting dalam menghasilkan IL-17A (Osorio *et al.*, 2008; Beriou *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2013). Limfosit T merupakan komponen pertahanan *host* yang penting melawan infeksi jamur, dibuktikan dengan penderita AIDS yang kekurangan sel T CD4+ sangat rentan terhadap jamur patogen, terutama *C. albicans* (van de Veerdonk & Netea, 2010). IL-17A menginduksi sel epitel melalui IL-17R yang mengaktifasi β -defensin 2, bila terjadi penurunan ekspresi β -defensin 2 akan menyebabkan *C. albicans* meningkat sehingga terjadi kandidiasis oral (Dejima *et al.*, 2011; Cheng *et al.*, 2012; Engelhardt & Grimbacher, 2012; Kurebayashi *et al.*, 2013; Zhu *et al.*, 2013).

Sampai saat ini, penatalaksanaan terapi kandidiasis oral tersebut, masih memerlukan suatu pemahaman dan pembuktian melalui penelitian. Indonesia merupakan negara yang memiliki sekitar 30.000 jenis tanaman dari total 40.000 jenis tumbuhan di dunia dan 940 jenis diantaranya merupakan tanaman berkhasiat obat. Berdasarkan hasil penelitian, hanya 20-22% jenis tanaman obat yang telah dibudidayakan (Masyhud, 2010). Teh hijau sejauh ini dikenal mempunyai banyak manfaat untuk kehidupan manusia, salah satunya sebagai imunomodulator dan anti jamur. Komponen polifenol yang utama (50-80%) dan paling poten dari teh

hijau adalah (-)-*Epigallocatechin-3-gallate* (EGCG) (Zaveri, 2006; Huo *et al.*, 2008; Bansal *et al.*, 2012; Steinmann *et al.*, 2013; Das *et al.*, 2014). Selama ini, penelitian tentang ekstrak teh hijau sebagai anti jamur, hanya berdasarkan pada daya hambatnya melalui *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC), *C. albicans dihydrofolate reductase* (DHFR), biofilm dan *C. albicans proteasomol chymotrypsin-like* (Kassem *et al.*, 2007; Braun & Calabrese, 2009; Arindah *et al.*, 2011; Wijaya *et al.*, 2011; Steinmann *et al.*, 2013). Sampai saat ini mekanisme EGCG teh hijau dalam menghambat terjadinya kandidiasis oral secara molekuler masih belum dapat dijelaskan secara tuntas (Navarro-Martínez *et al.*, 2006; Steinmann *et al.*, 2013). Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mengungkap mekanisme EGCG teh hijau dalam menghambat kandidiasis oral pada kondisi imunokompromais melalui peningkatan ekspresi Dectin-2 dan ekspresi IL-23, peningkatan ekspresi ROR γ t sehingga terjadi peningkatan ekspresi IL-17A, peningkatan kadar IL-17A, ekspresi β -defensin 2, dan penurunan sel yang terinfeksi *C. albicans*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan kajian di atas, maka rumusan masalah penelitian adalah sebagai berikut:

1. Apakah pemberian EGCG teh hijau dapat meningkatkan ekspresi Dectin-2 sebagai reseptor α -mannans pada proses hambatan kandidiasis oral dengan kondisi imunokompromais?
2. Apakah pemberian EGCG teh hijau dapat meningkatkan ekspresi IL-23 pada proses hambatan kandidiasis oral dengan kondisi imunokompromais?

3. Apakah pemberian EGCG teh hijau dapat meningkatkan ekspresi ROR γ t pada proses hambatan kandidiasis oral dengan kondisi imunokompromais?
4. Apakah pemberian EGCG teh hijau dapat meningkatkan ekspresi IL-17A pada proses hambatan kandidiasis oral dengan kondisi imunokompromais?
5. Apakah pemberian EGCG teh hijau dapat meningkatkan kadar IL-17A pada proses hambatan kandidiasis oral dengan kondisi imunokompromais?
6. Apakah pemberian EGCG teh hijau dapat meningkatkan ekspresi β -defensin 2 pada proses hambatan kandidiasis oral dengan kondisi imunokompromais?
7. Apakah pemberian EGCG teh hijau dapat menurunkan sel yang terinfeksi *C. albicans* pada proses hambatan kandidiasis oral dengan kondisi imunokompromais?

1.3 Tujuan

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis mekanisme EGCG teh hijau dalam menghambat kandidiasis oral pada kondisi imunokompromais.

1.3.2 Tujuan khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. Menganalisis dan membuktikan bahwa pemberian EGCG teh hijau dapat meningkatkan ekspresi Dectin-2 sebagai reseptor α -mannans pada proses hambatan kandidiasis oral dengan kondisi imunokompromais.

2. Menganalisis dan membuktikan bahwa pemberian EGCG teh hijau dapat meningkatkan ekspresi IL-23 pada proses hambatan kandidiasis oral dengan kondisi imunokompromais.
3. Menganalisis dan membuktikan bahwa pemberian EGCG teh hijau dapat meningkatkan ekspresi ROR γ t pada proses hambatan kandidiasis oral dengan kondisi imunokompromais.
4. Menganalisis dan membuktikan bahwa pemberian EGCG teh hijau dapat meningkatkan ekspresi IL-17A pada proses hambatan kandidiasis oral dengan kondisi imunokompromais.
5. Menganalisis dan membuktikan bahwa pemberian EGCG teh hijau dapat meningkatkan kadar IL-17A pada proses hambatan kandidiasis oral dengan kondisi imunokompromais.
6. Menganalisis dan membuktikan bahwa pemberian EGCG teh hijau dapat meningkatkan ekspresi β -defensin 2 pada proses hambatan kandidiasis oral dengan kondisi imunokompromais.
7. Menganalisis dan membuktikan bahwa pemberian EGCG teh hijau dapat menurunkan sel yang terinfeksi *C. albicans* pada proses hambatan kandidiasis oral dengan kondisi imunokompromais.

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat teoritis

Temuan ini akan memberikan kontribusi keilmuan dalam mengungkap mekanisme EGCG teh hijau dalam menghambat kandidiasis oral pada kondisi

imunokompromais sehingga diharapkan EGCG dapat memodulasi respons imun pada kondisi imunokompromais.

1.4.2 Manfaat praktis

1. Dengan ditemukannya dosis efektif dan ditemukannya faktor yang paling dominan terhadap penurunan sel yang terinfeksi *C. albicans* setelah pemberian EGCG teh hijau maka dapat digunakan sebagai terapi komplementer pada penderita kandidiasis oral pada kondisi imunokompromais.
2. Temuan ini dapat digunakan sebagai *biomarker* terhadap kejadian kandidiasis oral pada kondisi imunokompromais.

