

RESEARCH ARTICLE

Derajat Displasia Epitel pada Lidah yang Diinduksi *Candida Albicans* dengan Kondisi Imunosupresi

*(Degrees of Epithelial Dysplasia in Tounge induced by *Candida albicans* in Immunosupressed Condition)*

Dwi Andriani*, Agni Febrina Pargaputri*, Syamsulina Revianti*

*Biologi Oral Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah Surabaya Indonesia

ABSTRACT

Background: *Candida albicans* is a common opportunistic pathogen that play a significant role in Oral candidiasis and mucosal carcinogenesis. Several studies found that *Candida* sp. associated with dysplastic alteration in the epithelium. *Candida* present in oral cavity with epithelial change is one of predisposing factor of candida infection and lead to atypia to dysplasia. Immunosuppression condition is predisposition factor of oral candidal infection. **Objective:** To investigate the degree of epithelial dysplasia in tounge induced by *Candida albicans* in immunosupressed condition. **Methods:** This study was true experimental with posttest-only control group design. Sixteen healthy male *Rattus novergicus* (Wistar), 12 weeks and 200-250 g weight, were immunosuppressed through oral administration of dexamethasone and tetracycline for 21 days and induced with *C.albicans* (ATCC-10231) 1-Mc.Farland. The subjects were divided into 4 groups (n=4/group): healthy (HG), immunosuppressed (IG), Immunosupressed+*Candida albicans* (ICG), and nystatin treatment(NG). The subjects were treated for 14 days, later the rats were euthanized and their tongue being biopsied. Epithelial dysplasia was subjected to HE examination, observed under a microscope (400x magnification) and statistically analyzed (Kruskall wallis, Mann withey, $p < 0.05$). **Result:** Epithelial dysplasia of IG was the heaviest than other group. No eptithelial change were found in group HG. Significant differences existed between HG with other groups; IG with ICG; ICG with NG ($p < 0.05$). No significant differences was present between IG and NG ($p > 0.05$). **Conclusion:** There was epithelial change in the tongue both in immunosupressed condition with or without induction *Candida albicans*. Degree of epithelial dysplasia in tounge induced by *Candida albicans* in immunosupressed condition group was the heaviest than other group.

Keywords: Epithelial dysplasia, immunosuppressed condition, Oral candidiasis

Correspondence: Dwi Andriani, Bagian Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah, Jl Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Indonesia. Ph 031-71536336, e-mail address: dwi.andriani@hangtuah.ac.id.

ABSTRAK

Latar Belakang: *Candida albicans* merupakan oportunistik patogen yang berperan dalam Oral candidiasis dan karsinogenesis mukosa. Beberapa studi menemukan adanya hubungan *Candida* Sp. dengan perubahan displastik pada epitel. Kehadiran *Candida* di rongga mulut bersama dengan perubahan epitel dapat menjadi predisposisi infeksi *candida* dan dapat menyebabkan atypia epitel dan displasia. Kondisi immunosupresi merupakan faktor predisposisi infeksi jamur rongga mulut. **Tujuan:** Mengetahui derajat displasia pada lidah yang diinduksi *Candida albicans* dalam kondisi Immunosupresi. **Metode:** Jenis penelitian ini True experimental dengan posttest control only group design. Enam belas ekor *Rattus novvergicus* strain wistar, berusia 12minggu, berat rata-rata 250gr diimunosupresi dengan pemberian dexamethasone dan tetrasiklin selama 21 hari dan kemudian diinduksi *C.albicans*(ATCC-10231) Mc.Farland 1. kelompok penelitian dibagi menjadi: kelompok sehat (HG), Immunosupresi (IG) Immunosupresi+*Candida albicans* (ICG) dan Nistatin (NG). Terapi diberikan selama 14 hari, setelah itu, lidah tikus dibiopsi dan korbakan. Pemeriksaan derajat displasia dengan pewarnaan Haematoxylin-eosin kemudian diamati dengan mikroskop(perbesaran 400x). Data dianalisis secara statistik dengan (Kruskall wallis, Mann withey, $p < 0.05$). **Hasil:** Epithelial dysplasia dari IG merupakan yang terberat. Tidak didapatkan perubahan epitel pada grup HG. Terdapat perbedaan signifikan antara HG dengan seluruh grup; IG dengan ICG; ICG dengan NG ($p < 0.05$). Tidak terdapat perbedaan signifikan antara IG dan NG ($p > 0.05$). **Simpulan:** Ada perubahan epitel lidah pada lidah dalam kondisi immunosupresi baik tanpa atau dengan induksi *Candida albicans*. Derajat displasia pada lidah yang diinduksi oleh *Candida albicans* pada kondisi immunosupresi yang paling berat dibandingkan dengan grup lainnya.

Kata Kunci: Epitel displasia, Kondisi immunosupresi, Oral candidiasis

Korespondensi: Dwi Andriani, Bagian Biologi Oral, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Hang Tuah, Jl Arif Rahman Hakim 150, Surabaya, Indonesia. Ph 031-71536336, e-mail address: dwi.andriani@hangtuah.ac.id

PENDAHULUAN

Candida albicans merupakan flora normal pada rongga mulut dan dapat menyebabkan infeksi oportunistik pada kondisi fisiologis dan kondisi patologis, misalnya kehamilan, diabetes, penggunaan antibiotik spektrum luas dalam jangka panjang, dan pasien *immunocompromised*, contohnya AIDS. Faktor predisposisi terjadinya oral kandidiasis yaitu xerostomia, terapi antibiotik, obat immunosupresif, *oral hygiene* yang buruk, malnutrisi, defisiensi vitamin, asam folat dan zat besi, keasaman saliva, perokok berat, dan *oral ephitelial dysplasia*.^{1,2} Oral Kandidiasis merupakan inflamasi

mukosa rongga mulut yang disebabkan oleh adanya invasi *Candida albicans*, dimana membutuhkan faktor predisposisi contohnya kondisi immunisupresi dan penggunaan antibiotik jangka panjang yang diimplikasikan pada penelitian sebelumnya.³⁻⁶ *Candida* sp. juga berperan dan dihubungkan dengan karsinogenesis mukosa rongga mulut.⁷ *Candida albicans* sering terdeteksi pada biofilm pada sisi yang terkena oral squamous cell carcinoma dimana lesi ini merupakan lesi premalignant.⁸

Pada penelitian sebelumnya, terdapat peningkatan ekspresi TLR-2 pada lidah tikus yang diinduksi *Candida albicans* dalam kondisi

immunosupresi, dimana diketahui TLR-2 berperan dalam pengenalan *Candida albicans*.⁴ Penurunan jumlah limfosit dilaporkan pada tikus dengan *Oral candidiasis* dalam kondisi immunosupresi, dimana limfosit memiliki fungsi sebagai sistem kekebalan tubuh dan memproduksi antibodi.⁸ Immunosupresi yang diinduksi oleh inflamasi kronis mendukung pembentukan tumor pada *Oral squamous cell carcinoma (OSCC)*, daripada memulai atau menginisiasi.¹⁰

Secara histopatologi, displasia menggambarkan epitelium yang abnormal. Sharma N et al. (2010)¹¹ Displasia adalah abnormal, proliferasi atipik yang ditemukan dalam epitelium. Oral epitel displasia (OED) berpotensi malignant dengan karakterisasi berbagaimacam derajat sel atipik.¹² Berdasarkan Shafer et al. (1983)¹³ gambaran histopatologi dan perubahan sitologi displasia dari lapisan sel basal hingga sebagian atas dibagi menjadi : displasia ringan (grade I): menggambarkan proliferasi atipik atau sel basal immature diatas regio parabasal tetapi tidak mendekati lapisan ketiga epitelium; displasia sedang (grade II): memiliki gambaran yang sama dengan grade I hingga setengah atau sepertiga epitelium; displasia berat menggambarkan gambaran abnormal proliferasi dari lapisan basal hingga tiga lapisan atas epitelium.

Beberapa penelitian menghubungkan adanya kehadiran *Candida albicans* dengan derajat displasia. Tamgadge et al (2017)¹⁴ melaporkan adanya hubungan *Candida sp.* dengan derajat displasia, dimana pada penelitian ini spesies *Candida* sebagian besar diamati pada pasien immunocompromised. Berbeda dengan Singh et al (2014)⁸ yang

melaporkan tidak adanya korelasi antara adanya candida dan epitel displasia pada lesi mukosa.

Berdasarkan uraian diatas, melihat adanya hubungan *Candida sp.* dengan derajat displasia pada pasien immunocompromised, peneliti ingin mengetahui derajat displasia pada lidah yang diinduksi *Candida albicans* dalam kondisi Immunosupresi.

METODE PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah *true experimental* dengan menggunakan rancangan penelitian *Post Test Only Control Group Design*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Biologi Oral Universitas Hang Tuah Surabaya. Hewan Coba yang digunakan pada penelitian ini *Rattus Novergicus Strain Wistar* dengan kriteria jenis kelamin jantan, berumur 12 minggu, berat badan 200-250gr, sehat dan tidak memiliki cacat fisik sejumlah 16 ekor. hewan coba tersebut diberi perlakuan model *Oral candidiasis* dalam kondisi immunosupresi.

Kondisi immunosupresi didapatkan dengan pemberian dexamethasone 0,5mg/ day dan tetrasiklin 1%/day per oral selama 7 hari. Pada hari ke-8 dosis dikurangi hingga 10% untuk dexamethasone dan tetrasiklin tetap 1%. Pada hari ke-8 hingga ke-20 tikus diinduksi dengan *C. albicans* ATCC-10231 sebanyak 0,5cc Mc. Farland 1 (3×10^8 CFU/mL) diaplikasikan pada lidah sebanyak 3 kali seminggu selama 2 minggu.^{3-6,9,15}

Kelompok hewan coba dibagi menjadi 4 kelompok, antara lain: kelompok sehat (HG), Immunosupresi (IG) Immunosupresi+*Candida albicans* (ICG) dan Nistatin (NG).

Nistatin sebagai kontrol positif diberikan pada permukaan lidah pada waktu yang sama sehari 2 kali dan diberikan selama 14 hari. Setelah itu,

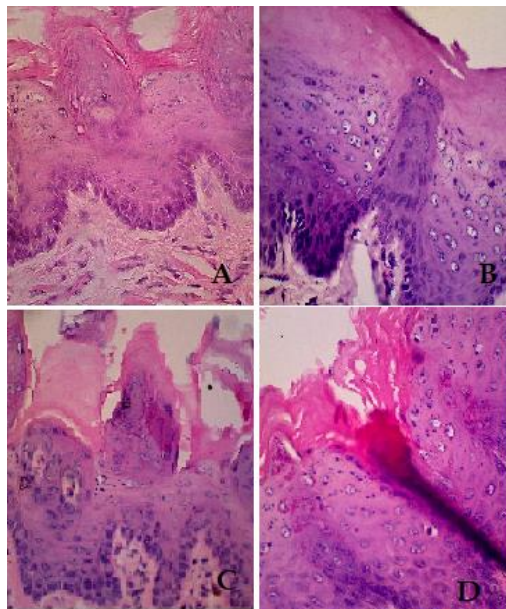
lidah tikus dibiopsi dan korbakan. Pemeriksaan derajat displasia dengan pewarnaan *Haematoxylin-eosin* kemudian diamati dengan mikroskop (perbesaran 400x). Skoring untuk derajat displasia berdasarkan Shafer et al. (1983):^{13,16}

- 1 : tidak terdapat displasia/ normal
- 2 : displasia ringan
- 3 : displasia sedang
- 4 : displasia berat

Nilai skoring didata dengan mencari modus dan mediannya, kemudian data dianalisis secara statistik dengan (*Kruskall wallis*, *Mann withey*, $p < 0.05$).

HASIL

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui mengetahui derajat displasia pada lidah yang diinduksi *Candida albicans* dalam kondisi Immunosupresi. Dari hasil penelitian ini didapatkan gambaran HPA sebagai berikut:



Gambar 1. Gambaran HPA

- A. Kelompok Sehat (HG); B. Kelompok Immunosupresi (IG); C. Kelompok Immunosupresi dengan candidiasis (ICG); D. Kelompok Immunosupresi dengan

candidiasis yang diterapi dengan nistatin (NG)

Berdasarkan hasil pengamatan mikroskop didapatkan derajat dysplasia antar kelompok sebagai berikut :

Tabel 1. Nilai Modus dan Median Derajat dysplasia epitel lidah

Kelompok	Replikasi	Modus	Median
HG	4	1	1
IG	4	2	2
ICG	4	4	4
NG	4	3	2.5

Dari table 1 pada kelompok HG memiliki nilai modus dan median yaitu 1 yang artinya tidak ada derajat dysplasia atau normal. Pada kelompok IG memiliki nilai modus dan median 2 yang menunjukkan adanya dysplasia ringan. Nilai ICG didapatkan nilai modus dan median 4 yang menunjukkan adanya dysplasia berat. Untuk NG didapatkan nilai modus 3 dan median 2.5 yang menunjukkan nilai dysplasia sedang.

Data tersebut kemudian dilakukan uji beda untuk mengetahui perbedaan masing- masing kelompok. Karena data merupakan ratio, uji beda yang dilakukan dengan Uji Kruskal wallis ($p < 0.05$) dan dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan bermakna antar kelompok. Dari analisis post hoc Mann Withney diketahui bahwa terdapat perbedaan yang bermakna dengan nilai signifikasi $p < 0.05$, antara kelompok HG dengan IG, ICG, dan NG.; kelompok IG dengan ICG; kelompok ICG dengan NG. Tidak terdapat perbedaan bermakna $P > 0.05$ antara Kelompok IG dan NG.

PEMBAHASAN

Penilaian histopatologis untuk keberadaan oral epitel displasia saat ini dianggap sebagai *gold standart* untuk memprediksi transformasi keganasan.¹⁶ Perubahan epitel dan adanya *Candida* pada rongga mulut menjadi factor predisposisi infeksi candida.⁸ Penelitian ini berdasarkan nilai modus, menunjukkan kelompok sehat memiliki skor 1 atau normal, immunosupresi memiliki derajat dysplasia ringan (skor 2), kelompok immunosupresi dengan *Oral candidiasis* memiliki derajat dysplasia berat (skor 4), immunosupresi dengan *Oral candidiasis* dengan terapi nystatin memiliki derajat dysplasia sedang (skor 3).

Bila dibandingkan dengan kelompok sehat, kelompok immunosupresi memiliki derajat dysplasia ringan. Hal ini menunjukkan penggunaan kortikosteroid memicu terjadinya displasia ringan. Tamer et al (2018)¹⁷ melaporkan adanya displasia pada mukosa hidung pada pengguna kortikosteroid topikal. Pada kelompok immunosupresi dengan *Oral candidiasis* memiliki derajat dysplasia berat dibandingkan dengan kelompok sehat. Hal ini menunjukkan bahwa adanya candida memperparah derajat dysplasia. Dilaporkan adanya peran *Candida* sp. pada seluruh derajat displasia dan peningkatan jumlah koloni candida sejalan dengan peningkatan derajat displasia.¹⁴ Peningkatan jumlah koloni candida juga dikaitkan dengan keadaan pasien immunokompromis.¹⁸

Pada penelitian ini pemberian terapi dapat menurunkan derajat dysplasia. Pada pemberian terapi nystatin, dapat menurunkan derajat dysplasia dari berat menjadi sedang. Nystatin sebagai pengobatan lini

pertama *Oral candidiasis* memiliki mekanisme kerja dengan cara mengikat ergosterol dalam membran sel candida sehingga terjadi perubahan pada permeabilitas membran sel yang mengakibatkan keluarnya berbagai molekul adesi yang diperlukan untuk membantu perlekatan pada sel host.¹⁹ Obat antifungal yang efektif untuk pengobatan *oral cancerous* dan *oral precancerous* dengan *Candida albicans* adalah amphotericin B dan nystatin dengan resistensi yang tinggi terhadap *Candida albicans* adalah fluconazole.²⁰

SIMPULAN

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa Ada perubahan epitel lidah pada lidah dalam kondisi immunosupresi baik tanpa atau dengan induksi *Candida albicans*. Pada kondisi immunosupresi tanpa induksi Derajat displasia pada lidah yang diinduksi *Candida albicans* terjadi displasia ringan. Adanya induksi *Candida albicans* dan kondisi Immunosupresi memperparah displasia dan tampak pada grup merupakan displasia yang paling berat dibandingkan dengan grup lainnya. Pemberian terapi nistatin dapat menurunkan derajat displasia epitel.

DAFTAR PUSTAKA

1. Aboellil, A.H. and Al-Tuwaijri, M. Effect of some alternative medicine and biological factors on *Candida albicans* in Saudi Arabia. *Journal of Yeast and Funfal Research*, 2010; 1, pp:100-107.
2. Subha, T.S. and Gnanamani, A. Candida biofilm perfusion using active fractions of *Acorus calamus*. *J Anim Plant Sci*, 2009; 4(2), pp:363-71.
3. Andriani, D. and Pargaputri, A.F. Enhance of IL-22 expression in *Oral candidiasis* Immunosupressed Model with *Acanthus ilicifolius* Extract Therapy. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 2019; 217 (1), pp:

- 012056). IOP Publishing.
4. Andriani, D. and Pargaputri, A.F. The effects of *Acanthus ilicifolius* chloroform extract on TLR-2 expression of macrophages in *Oral candidiasis*. *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)*, 2018 51(4), pp:205-209.
5. Andriani D, Setianingtyas D, Nafi'ah. The Effect of *Acanthus ilicifolius* Extract On *Anticandida Albicans* Antibody in Wistar Rats with Oral Candidiasis Immunosuppressed Model. *DENTA Jurnal Kedokteran Gigi*. 2017; 1;11(1),pp:35.
6. Andriani D, Revianti S, Parisihni K. Effects of *Stichopus Hermanii* Ethanolic Extract On Tlr-2 And Il-17 Expression In Rats With Oral Candidiasis Immunosuppressed Model. *Proceeding Book Dentisphere3*. Agustus 2016. Pp. 185-192
7. Tamgadge, S., Tamgadge, A., Pillai, A., Chande, M., Acharya, S., Kamat, N. Association of *Candida sp.* with the Degrees of Dysplasia and Oral Cancer: A Study by Calcofluor White under Fluorescent Microscopy. *Iranian journal of pathology*, 2017;12(4), pp:348–355..
8. Singh SK, Gupta A, Rajan SY, et al. Correlation of presence of *Candida* and epithelial dysplasia in oral mucosal lesions. *J Clin Diagn Res*. 2014;8(10), pp:ZC31–ZC35. doi:10.7860/JCDR/2014/9872.4956
9. Pargaputri AF, Andriani D. The Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy to the Amount of Lymphocytes in *Oral candidiasis* Immunosuppressed Model. *DENTA Jurnal Kedokteran Gigi*. 2019 Jul 5;12(2):117.
10. Sun, Y., Liu, N., Guan, X., Wu, H., Sun, Z. and Zeng, H. 2016. Immunosuppression induced by chronic inflammation and the progression to oral squamous cell carcinoma. *Mediators of inflammation*, 2016.
11. Sharma N, Hosmani JV, Tiwari V. Epithelial Dysplasia: different grading system and its applications. *J Int Oral Health* 2010; pp:1-16.
12. Pereira JDS, Goyal P, Goyal I, Kaur H, Jindal S. Oral epithelial dysplasia. *J Dent Sci Oral Rehabilitation* 2012;23-25.
13. Jain A, Chandurkar KP, Umale V, Srivastava R. Dysplasia in Oral Cavity: A Review. *Int J Oral Health Med Res* 2016;2(6), pp:107-109
14. Tamgadge S, Tamgadge A, Pillai A, Chande M, Acharya S, Kamat N. Association of *Candida sp.* with the Degrees of Dysplasia and Oral Cancer: A Study by Calcofluor White under Fluorescent Microscopy. *Iran J Pathol*. 2017;12(4),pp:348–355.
15. Setyawan G, Andriani D. Pengaruh Pemberian Ekstrak Methanol Daun *Acanthus ilicifolius* Topikal Terhadap Jumlah Makrofag Pada Penyembuhan Model *Oral Candidiasis* Dengan Kondisi Imunosupresi. *DENTA Jurnal Kedokteran Gigi*. 2019; 1;13(1), pp:61.
16. Ranganathan K, Kavitha L. Oral epithelial dysplasia: Classifications and clinical relevance in risk assessment of oral potentially malignant disorders. *Journal of oral and maxillofacial pathology: JOMFP*. 2019;23(1), pp:19.
17. Tamer F, Koc E, Gun T, Ergin C. Nasal mucosal dysplasia induced by topical corticosteroids with benzalkonium chloride. *Indian dermatology online journal*. 2018;9(2), pp:126.
18. Neville B. Oral and maxillofacial pathology. 3rd ed. St. Louis, Mo: Saunders/Elsevier; 2009.
19. Djajusman SK, Tedjosongko U, Irmawati I. Daya hambat xylitol dan nistation terhadap pertumbuhan *Candida albicans* (in vitro)(Inhibition effect of xylitol and nistatin combination on *Candida albicans* growth (in vitro)). *Dental Journal (Majalah Kedokteran Gigi)*. 2014;47(3), pp:164-7.
20. Bansal R, Pallagatti S, Sheikh S, Aggarwal A, Gupta D, Singh R. Candidal species identification in malignant and potentially malignant oral lesions with antifungal resistance patterns. *Contemporary clinical dentistry*. 2018;9(Suppl 2), pp:S309.