

RESEARCH ARTICLE

Peran *C-type Lectin Receptor* Terhadap *C. albicans* dalam Memicu Penyakit Keradangan

*(Role of C-type Lectin Receptor to *C.albicans* on Promotion of Inflammatory Diseases)*

Erna Sulistyani

Ilmu Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

ABSTRACT

In early 2010 there was a very rapid progress in the development of immunity to fungi, i.e. the discovery of CLR. CLR is one of the PRR receptors found in immune cells that recognize the cell wall of fungi and then trigger a transduction signal that eventually provoke the production of various proinflamatory include IL1 β , IL6, TNF α and induce polarization Th17. In the condition of infection the number of innate immune cells increases dramatically, lead to increasing of cytokines produced. Both cytokines and the cells that produce them enter the bloodstream. If there is unbalance level of pro and anti inflammatory cytokine, various inflammatory and/or autoimmune diseases can be occur. Unlike the focal concept infection, where the agent will cause disease if enters the blood vessels, through this concept a fungal infection at epithelium can lead to inflammatory diseases in other part of body without having to go through fungus

Keywords: *C. albicans, CLR, Cytokine, Inflammatory Disease*

Correspondence: Erna Sulistyani, Department of Oral Medicine, Faculty of Dentistry, Jember Bagian Penyakit Mulut, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Jember, Kalimantan 37 Jember, Email: erna.sulistyani67@gmail.com

ABSTRAK

Pada awal 2010 an terdapat kemajuan yang sangat pesat dalam perkembangan imunitas terhadap jamur , yaitu ditemukannya peran CLR. CLR adalah salah satu reseptor PRR yang terdapat dalam sel imun yang mengenali dinding *C albicans* dan kemudian memicu signal transduction yang pada akhirnya memicu produksi berbagai sitokin proinflamasi antara lain IL1 β , IL6, TNF α dan memicu polarisasi Th17. Pada kondisi infeksi jumlah sel imunitas alami meningkat secara drastis, hal ini tentu akan meningkatkan jumlah sitokin yang diproduksi dan baik sitokin maupun sel-sel yang memproduksinya masuk dalam aliran darah. Sitokin proinflamasi yang berlebihan atau tidak seimbang mengakibatkan berbagai penyakit keradangan dan/atau autoimun.

Kata kunci: *C. albicans*, CLR, Sitokin, Penyakit Keradangan.

Korenspondensi: Erna Sulistyani, Bagian Penyakit Mulut Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember, Jl Kalimantan 37 Jember, Email:erna.sulistyani67@gmail.com

PENDAHULUAN

Secara umum invasi patogen pada memicu respons imun melalui interaksi antara beragam faktor virulensi yang ada pada patogen dan mekanisme *immune surveillance* dari host. Interaksi inang-patogen dimulai melalui pengenalan sejumlah struktur molekul yang dikenal sebagai *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs). PAMPs dapat berada diluar atau didalam sel inang, dikenali oleh *pattern recognition receptors* (PRRs), yang diekspresikan pada berbagai sel imunitas alami seperti sel dendritik, makrofag dan neutrofil. Sel dendritik, makrofag dan neutrophil banyak terdapat dalam epitel, saliva dan cairan crevicular gingiva sehat dan jumlahnya akan meningkat secara drastis apabila terdapat infeksi termasuk infeksi oleh *C. albicans*.

Beberapa PAMPs yang berasal dari dinding sel jamur yang telah diketahui adalah β -glucans (terutama β -(1,3)-glucans dan β -(1,6)glucans), chitin, N- atau O-linkages mannans, β -(1,2)-linked oligomannosides dan

materi genetik jamur.¹ PRRs secara keseluruhan yang penting menanggapi PAMPs pada infeksi jamur adalah *Toll-like receptors* (TLRs); *C-type lectin receptors* (CLRs); seperti dectin 1 (CLEC7A), dectin 2 (CLEC6A), *DC-specific ICAM3-grabbing non-integrin* (DC-SIGN), mincle (*Macrophage inducible Ca2+-dependent lectin*), mannose receptor, protein keluarga galectin (seperti galectin 3) dan *receptor for advanced glycation end-products* (RAGE).¹ Ikatan antara PAMP dan PRR akan memicu jalur signal transduksi dengan hasil akhir produksi sitokin terkait yang akan berperan dalam respons alami maupun adaptif terhadap jamur.

Sitokin yang dihasilkan akan terbawa masuk kedalam aliran darah dan dalam kondisi tertentu dapat memicu penyakit keradangan dan/atau penyakit autoimun. Penyakit keradangan meliputi banyak sekali gangguan atau kondisi yang dicirikan dengan inflamasi, contohnya alergi, asthma, penyakit autoimun, penyakit coeliac, glomerulonephritis, hepatitis, inflammatory bowel disease. Dalam 50 tahun terakhir telah terjadi

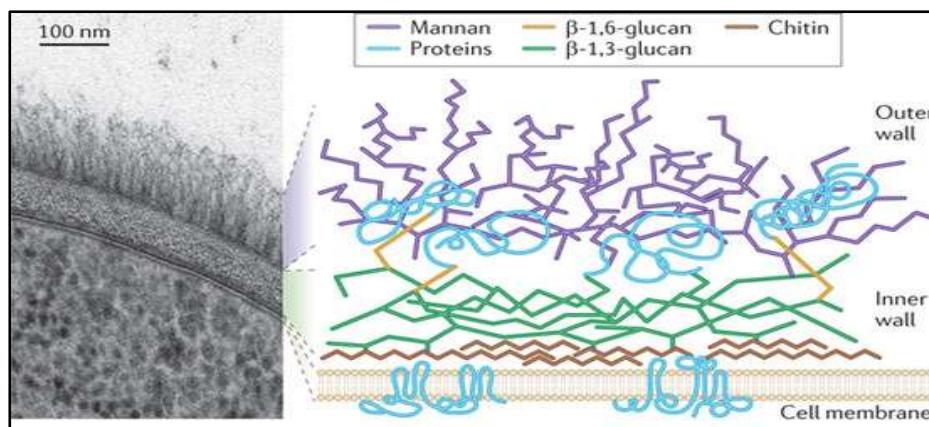
pertumbuhan pesat dalam penelitian penyakit inflamasi. Kemajuan informasi ini telah mengarahkan para peneliti dan dokter untuk mulai mendefinisikan kembali banyak penyakit termasuk penyakit jantung, penyakit Alzheimer, diabetes tipe 1, diabetes tipe 2 dan obesitas sebagai gangguan peradangan. Sebagian besar pandangan baru ini berasal dari penelitian yang menunjukkan bahwa orang dengan penyakit peradangan kronis memiliki peningkatan kadar protein C-reaktif dan penanda peradangan lainnya. Sitokin adalah modulator utama peradangan, berpartisipasi dalam peradangan akut dan kronis melalui jaringan interaksi yang kompleks dan terkadang saling bertentangan. Gangguan keseimbangan sitokin akan menyebabkan penyakit inflamasi.² Review ini bertujuan untuk mengulas peran CLR dalam pemprovokasi penyakit inflamasi yang behubungan dengan infeksi jamur *C. albicans*.

C. albicans adalah jamur oportunistik yang ditemukan sebagai bagian dari mikroflora normal dalam saluran pencernaan manusia. Di Amerika Serikat *C. albicans* dapat ditemukan di rongga mulut 45% pada neonatus, 45%-65% pada anak sehat, 30%-45% pada orang dewasa sehat, 50%-65% pada pemakai gigi tiruan, 65%-88% pada mereka yang rawat tinggal di rumah sakit, 90% pada pasien dengan lekemia akut yang melakukan kemoterapi, dan 95% pada pasien dengan HIV (Akpan & Morgan, 2002). Sementara 20% sampai 25% dari wanita sehat membawa *C. albicans* dalam vagina. Kolonisasi kandida diduga terjadi pada usia dini, dan organisme diperoleh selama perjalanan melalui jalan lahir, selama menyusui, atau dari makanan.³ Survey

populasi melaporkan bahwa insiden infeksi kandida 8 per 100.000 populasi dan insiden kandidemiasis (ditemukannya kandida sp dalam sirkulasi) pada tahun 2000 sebanyak 3.65 per 100.000 populasi sedangkan pada tahun 2005 meningkat secara signifikan menjadi 5.56 per 100.000 populasi.⁴

Beberapa faktor risiko menyebabkan peningkatan insidensi kandidiasis. Imunosupresi adalah faktor predisposisi paling signifikan dan hal itu disebabkan antara lain oleh diabetes, antibiotik, imunosupresan, penggunaan steroid sistemik dan maglinansi. Faktor selanjutnya yaitu hiposalivasi yang dapat disebabkan oleh efek obat, Sjögren syndrome, radioterapi atau kemoterapi. Oral hygiene jelek juga merupakan faktor risiko kandidiasis. Faktor selanjutnya yaitu denture, kehilangan gigi yang menyebabkan sudut mulut terlipat. Faktor yang lain yang meningkatkan risiko kandidiasis 30%-70% adalah merokok. Faktor lain yang diduga merupakan faktor risiko adalah defisiensi vitamin B12 dan zat besi.⁵

Sekitar 80% sampai 90% komponen dinding sel *C. albicans* merupakan karbohidrat. Komponen lainnya pada dinding sel adalah protein (6-25%) dan lipid (1-7%). Komposisi dan struktur dinding sel jamur sangat dapat berubah yang memungkinkan perubahan bentuk *C. albicans*. Dinding sel *C. albicans* dapat dibedakan menjadi 2 bagian yaitu lapisan luar banyak mengandung mannan yang berhubungan secara kovalen dengan protein membentuk glikoprotein dan lapisan dalam mengandung kerangka polisakarida chitin dan β -glucans (1,3- glucan dan β 1,6- glucan) yang memberi kekuatan dan bentuk pada sel.^{6,7}



Gambar 1. Struktur dinding sel *C.albicans*.⁶

Protein dinding sel melekat pada kerangka dinding dalam ini terutama oleh *glycosylphosphatidylinositol (GPI) remnants* yang berikatan dengan dengan kerangka melalui 1,6 β glucans yang lebih fleksibel. Ikatan protein dengan mannan membentuk 2 jenis manoprotein yaitu *N-linked mannan* dan *O-linked mannan*. Mannan telah terbukti penting untuk adhesi, virulensi dan induksi respons imun alami inang, termasuk produksi sitokin pro-inflamasi dan antibodi anti-mannan melalui stimulasi sejumlah tipe sel imun. 6.8.(Sheth *et al.*, 2011; Gow *et al*, 2012). *N-linked mannans* lapisan terluar ini yang merupakan tempat titik kontak pertama antara *C. albicans* dan endothelium. 9. (Grubb *et al.*, 2008). Chitin ($C_8H_{13}O_5N$) adalah rantai panjang polymer dari N-acetylglucosamin, derivat glukosa. Chitin cenderung mendominasi dekat membran plasma. Chitin diduga menambah sebagian besar kekuatan struktural untuk dinding sel.¹⁰

C-type lectin-like receptor (CLR)

C-type lectin-like receptors yang disingkat CLRs/CTLR terdiri dari lebih dari 1000 reseptor yang ditemukan baik dalam bentuk terikat membran maupun terlarut. Reseptor ini ditandai dengan setidaknya ada satu

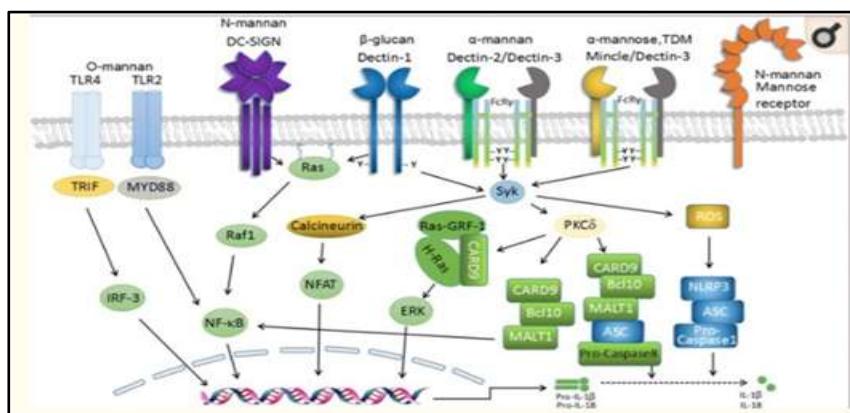
carbohydrate recognition domain (CRD), atau dalam pengertian yang lebih luas, sebuah *C type lectin-like domain* (CTLD), yang dibentuk oleh ikatan yang sangat kuat disulfida antar residu sistein. Awalnya diberi nama 'C-type' karena kebutuhan mereka untuk Ca^{2+} untuk mengikat karbohidrat, kemudian ditemukan bahwa tidak semua CLR bergantung pada Ca^{2+} dan reseptor ini dapat mengenali ligan yang lebih beragam. CLR sering juga bersifat multivalen (mampu mengikat kelas ligan yang berbeda) dan mengenali ligan-ligan baik eksogen maupun endogen. Banyak anggota reseptor ini dapat memediasi respons seluler dengan memicu jalur sinyal intraselular secara langsung, melalui domain sinyal integral, atau secara tidak langsung, dengan bekerjasama dengan molekul adaptor.¹¹

CLR adalah reseptor pengenalan yang paling penting untuk jamur untuk memicu respons imun alami maupun adaptif. Hal ini dapat dimengerti karena sekitar 80% sampai 90% dinding sel *C. albicans* adalah karbodirat. Individu dengan defisiensi CLRs akan sangat sensitif terhadap infeksi jamur. CLR utama yang dikenal terlibat dalam respons imun anti jamur adalah Dectin 1, Dectin 2,

Dectin 3 Manosa Reseptor, Mincle dan DC-SIGN. Dectin 1, Dectin 2, Dectin 3, Manosa Reseptor (MR), Mincle dan DC-SIGN mempunyai kemiripan struktur molekuler yaitu adanya CRD, bagian tangkai, domain transmembran, dan domain sitoplasmik. Sedangkan MR terdiri dari sebuah domain amino terminal yang kaya sistein, sebuah domain fibronektin tipe II, 8 CRD, domain transmembran dan cytoplasmic tail. PAMP jamur dan PRR yang mengenalinya digambarkan pada skema dibawah ini.¹²

Interaksi dan sinyal transduksi yang dibangun oleh CLR dan PAMPs dinding sel C albicans digambarkan oleh Tang et al 2018 seperti skema pada gambar 2. Pengenalan komponen jamur oleh CLR termasuk Dectin-2, Dectin-3, macrophage-inducible C-type lectin (Mincle) dan dendritic cell-specific ICAM3-grabbing non-integrin (DC-SIGN), menginduksi signal dibawahnya melalui jalur Syk-dependent dan Raf-1-dependent untuk memediasi imunitas antijamur. Dectin-1 homodimers, Dectin-2-Dectin-3 heterodimers, and Mincle-Dectin-3 heterodimers berikan dengan immunoreceptor tyrosine-based

activation motif (ITAM)-likeden motif ITAM FcR- γ terkait, merekrut Syk untuk memulai pensinyalan hilir, yang mengarah pada produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan aktivasi caspase dan aktivasi NF- κ B melalui rekrutmen *domain-containing protein* 9 (CARD9) / Bcl-10 / MALT1 komplek. ROS memicu pembentukan dan aktivasi inflamasome NLRP3, yang memecah pro-IL-1 β dan pro-IL-18 menjadi bentuk aktif untuk mendapatkan peran protektif dalam kekebalan anti-jamur. Jalur pensinyalan Dectin-1 juga menginduksi aktivasi Ras-GRF1 yang tergantung Syk, yang merekrut H-Ras melalui adaptor CARD9 dan akhirnya mengarah pada aktivasi *extracellular signal-regulated protein kinase*(ERK). Selanjutnya, pensinyalan oleh Syk menyebabkan aktivasi *extracellular signal-regulated protein kinase*(NF-AT) dalam model yang bergantung pada calcineurin, yang berintegrasi dengan pensinyalan NF- κ B untuk mengatur transkripsi gen. Lebih lanjut, aktivasi pensinyalan Dectin-1 nampaknya penting untuk pembentukan non-kanonikal caspase-8 inflamasome, yang bertanggung jawab untuk produksi IL-1 β aktif.¹²



Gambar 2. C-type lectin receptor (CLR) signaling dalam pengenalan jamur. Skema menunjukkan jalur sinyal CLRs transmembran yang berhubungan dengan imunitas antijamur¹².

Dectin 1 mengenali β -glucan. Meskipun terletak di bagian dalam dinding sel *C. albicans*, β -glucan adalah pemicu produksi sitokin kuat melalui interaksinya dengan dectin-1. Produksi ini membutuhkan jalur Raf-1 non-kanonik. Produksi sitokin yang paling banyak adalah TNF- α , IL1 β dan IL6, meskipun IL6 dproduksi dalam jumlah yang tidak sebanyak kedua sitokin yang lain. Pemberian β -glucan menyebabkan penurunan jumlah sitokin antiinflamasi IL10.¹³

Dectin-2 (dikode oleh Clec4n), Dectin-3 (MCL, dikode oleh Clec4d), dan Mincle (dikode oleh Clec4e) adalah keluarga Dectin-2 dari CLR, yang gen pengkodeannya dikelompokkan secara dekat pada ujung telomerik kelompok NK-gen. Kelompok tersebut semua memiliki CTLD ekstraseluler tunggal, ekor sitoplasma pendek, dan memicu pensinyalan intraseluler secara tidak langsung melalui hubungan dengan rantai FcR- γ yang mengandung ITAM.¹²

Dectin-2 pada awalnya diidentifikasi sebagai CLR spesifik pada sel Langerhans, namun kemudian terbukti diekspresikan pada berbagai sel myeloid, termasuk makrofag jaringan, neutrofil dan beberapa subset DC yang lain. Dectin-2 juga diekspresikan pada kadar rendah pada monosit darah perifer, meskipun ekspresinya pada sel ini dapat sangat ditingkatkan oleh rangsangan inflamasi. Analisis mRNA menunjukkan bahwa dectin-2 juga dapat diekspresikan oleh limfosit. Dectin-2 mengandung *C-type lectin-like domain* (CTLD) klasik yang dapat mengikat struktur dengan kandungan mannose tinggi, dan banyak perhatian difokuskan pada perannya *Pattern Recognition Receptors*.¹¹ Struktur

dengan kandungan manosa tinggi pada dinding *C. albicans* adalah *N-linked mannan* (ada literature yang menyebut α mannan).^{6,8} Signaling dari Dectin-2 dimediasi melalui Syk, PKC δ dan CARD9-Bcl10-Malt1 (*caspase recruitment domain 9-B-cell lymphoma 10-mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma translocation gene 1*), yang mengarah ke induksi beberapa sitokin dan kemokin termasuk TNF, IL2, IL10, IL23, IL1 β , IL6 dan IL12. Baru-baru ini, sinyal Dectin-2 telah terbukti melibatkan phospholipase C γ 2 dan *mitogen-activated protein kinases* (MAPKs) dan untuk secara selektif mengaktifkan subunit c-Rel NF- κ B, melalui Malt1, mendorong produksi polarisasi- sitokin Th17 (IL23, IL1 β). Pemicuan dectin-2 juga menginduksi aktivasi *NLRP3* (*nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor containing pyrin domains 3*) inflamasome.¹¹

Macrophage inducible Ca2+-dependent lectin(Mincle) merupakan PRR yang mengenali *C. albicans* dengan cara yang mirip jalur yang dibangun oleh dectin-1. Mincle menginduksi respons inflamasi yang diperantarai oleh NF- κ B melalui signaling SYK-CARD9. *Mannosa receptor* dan DC-SIGN (*DC-specific ICAM3-grabbing non-integrin*) mengenali percabangan dari *N-linked mannan*. Reseptor manosa telah diketahui terlibat dalam promosi respons antijamur Th17. Reseptor manose juga mempunyai afinitas terhadap α -glucans dan chitin. Defisiensi dari reseptor ini mempengaruhi kepekaan terhadap infeksi *C. neoformans* tetapi tidak pada infeksi *C. albicans*. Karena tidak ada adanya motif signal klasik dalam sitoplasma, maka manosa reseptor

memicu produksi sitokin inflamasi melalui kerjasama dengan TLR, dectin-1 dan *peroxisome proliferator activated receptor-γ33* (PPAR- γ).¹

PEMBAHASAN

C.albicans adalah mikroorganisme komensal opportunistik. Dalam kondisi komensal system imun tidak akan terpicu tetapi jika pertumbuhannya melewati ambang batas kondisi itu akan memicu aktivasi system imun. Seperti yang telah dijelaskan didepan bahwa sel dendritik, makrofag dan neutrophil banyak terdapat dalam epitel, saliva dan cairan crevicular gingiva sehat dan jumlahnya akan meningkat secara drastis apabila terdapat infeksi termasuk infeksi oleh *C. albicans*. Sel-sel tersebut mempunya PRR yang dapat mengenali PAMP yang dibawa oleh *C. albicans*. Ikatan antara PAMP jamur dengan PRR sel - sel tersebut akan memicu serangkaian signal transduksi intra seluller yang pada akhirnya akan mempromosi produksi berbagai sitokin. Ikatan β glucans dinding sel *C. albicans* dengan Dectin 1 akan memicu produksi TNF- α , IL1 β dan IL6, dan menekan kadar IL10.

Penyimpangan sinyal dan produksi sitokin yang berlebihan terbukti berkontribusi pada patogenesis dalam beberapa penyakit. Sebagai contoh, peningkatan regulasi IL-1 dan IL-6 telah diamati dalam berbagai gangguan inflamasi dan autoimun kronis seperti diabetes tipe I, rheumatoid arthritis, lupus nephritis, psoriasis dan sklerosis sistemik.²

Telah diketahui bahwa TNF α terlibat langsung dalam patologi beberapa penyakit sistemik, serta mempengaruhi patologi penyakit

melalui efek yang lebih terlokalisasi. Kadar TNF α yang tepat juga penting untuk melakukan fungsi homeostatis kunci, mengerahkan berbagai efek pada fungsi sel normal, termasuk proliferasi sel, nekrosis dan apoptosis. TNF α melayani fungsi kunci dalam mengatur respon inflamasi yang mencakup respon sistemik dan lokal. Efek TNF α termasuk memicu ekspresi sel endotel vaskular dari mediator lipid yang meningkatkan edema jaringan, serta molekul adhesi leukosit yang merangsang infiltrasi sel kekebalan. Efek sitokin tersebut menyebabkan induksi awal ekspresi kemokin dan infiltrasi limfosit sebagai respons terhadap infeksi mikroba adalah. Sejumlah penelitian besar telah menunjukkan kemanjuran terapi anti-TNF α pada penyakit inflamasi. Pengetahuan tentang fungsi sentral TNF α dalam peradangan sinovial menyebabkan perkembangan bloker TNF α , yang telah terbukti sebagai terapi yang sangat efektif.²

Peningkatan IL1 β memiliki banyak dampak yang akan mengarah pada penyakit-penyakit inflamasi. Ikatan antara IL1 β dengan reseptornya akan memicu serangkaian jalur signal intraseluler yang pada akhirnya akan menyebabkan penurunan produksi ECM, peningkatan produksi MMP1, MMP3 dan MMP 13, peningkatan produksi ADAMTS-4 dan ADAMTS-5, peningkatan produksi TNF α , IL-6, IL-8, dan CCL5 dan peningkatan sintesis NO dan PGE2. Osteoarthritis (OA) adalah penyakit kronis yang paling umum pada sendi manusia. Kelompok yang paling penting yang mengendalikan penyakit ini tampaknya adalah sitokin inflamasi, termasuk IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-15, IL-17, dan IL-18. Interleukin-1 beta (IL-1 β) dianggap sebagai salah satu sitokin

utama yang terlibat dalam patogenesis OA; itu menginduksi reaksi inflamasi dan efek katabolik secara independen serta dikombinasikan dengan mediator lain sehubungan dengan kartilago artikular dan elemen sendi lainnya.¹⁴ Sejumlah penelitian telah menunjukkan bahwa administrasi IL-1 β dapat mendorong respon fibrotik dalam paru-paru.¹⁵

Ikatan Dectin-2 dengan N mannan (α mannan) jamur telah terbukti mendorong produksi (IL23, IL1 β) yang mendorong polarisasi Th17 bersama-sama dengan IL6 yang dihasilkan oleh ikatan antara Dectin 1 dengan β glucans jamur. IL17 terutama dihasilkan oleh Th17. Selain sebagai agen pelindung, IL-17A pada manusia dikaitkan dengan patologi dalam berbagai kondisi autoimun dan inflamasi, seperti rheumatoid arthritis (RA), *multiple sclerosis* (MS), psoriasis, penyakit Crohn, lupus eritematosus sistemik (SLE), asma, Behcet's penyakit, dan sindrom hiper IgE. Fungsi biologis IL17 konsisten dengan sifat inflamasi kronis dan destruktif. IL17 menstimulasi makrofag untuk menghasilkan berbagai sitokin inflamasi, seperti IL1 β dan TNF α . Selanjutnya, IL17 bertindak secara sinergis dengan TNF α dalam IL6 dan produksi GM-CSF dari fibroblast. Yang sangat penting dalam patogenesis RA adalah IL17 menginduksi destruksi kartilago melalui induksi metaloproteinase dan penghambatan sintesis proteoglikan. IL17 menginduksi ekspresi RANKL pada osteoblas yang memediasi osteoklastogenesis, yang menyebabkan kerusakan tulang pada RA. Mengenai peradangan usus, IL17 merangsang metaloproteinase, IL6, dan IL8 produksi dari myofibroblasts subepitelial yang dikulturkan. IL17

juga meningkatkan produksi GM-CSF, IL6, dan GRO α dari keratinocytes. Dalam sistem saraf pusat, IL17 terbukti mengganggu persimpangan ketat darah-otak, yang memfasilitasi migrasi lokal sel T CD4. Semua temuan ini menunjukkan keterlibatan IL17 dalam patogenesis berbagai penyakit autoimun yang mempengaruhi sejumlah jaringan. Oleh karena itu, IL17 memberikan berbagai fungsi biologis *in vivo*, yang mungkin terlibat dalam patogenesis berbagai gangguan inflamasi, serta kondisi infeksi.¹⁵

SIMPULAN

Dari uraian tersebut diatas dapat diketahui bahwa banyak sekali sitokin yang berperan penting dalam penyakit-penyakit inflamasi dapat dihasilkan oleh sel-sel imunitas alami melalui ikatan antara CLR dengan dinding sel jamur *C.albicans*.sebagai respons terhadap infeksi. Infeksi local *C. albicans* pada rongga mulut kemungkinan dapat memicu berbagai penyakit keradangan dan/atau penyakit autoimun dari mulai diabetes mellitus tipe 2 sampai osteoartitis. Berbeda dengan konsep fokal infeksi, dimana agen akan mengakibatkan penyakit jika masuk kedalam pembuluh darah, melalui konsep ini infeksi jamur yang menyerang epitel dapat mengakibatkan penyakit di tempat lain tanpa harus melalui kejadian fungimea. Penulis menyadari masih dalam tahap awal menyadari interaksi ini dan masih banyak yang harus kita pelajari dalam memahami bagaimana faktor-faktor ini, sendirian dan bersama dengan faktor-faktor lain, mempengaruhi. Oleh karena itu, penelitian berkelanjutan sangat jelas penting untuk lebih memahami kompleksitas

hubungan antara infeksi *C. albicans* lokal dengan penyakit inflamasi. Dengan melakukan itu, semoga kita pada akhirnya akan mampu mengurangi insidensi penyakit peradangan yang sekarang terus meningkat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11:288-275. doi:10.1038/nri2939.
2. Mark D.Turner, Belinda Nedjai, Tara Hurst, Daniel J.Pennington, Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2014;1843(11): 2582-2563.
3. Jenkinson H F, Douglas J L. Interactions between *Candida* Species and Bacteria in Mixed Infections In Polymicrobial Diseases. In Editor Brogden KA, Editor Guthmiller JM, editors. Washington DC:ASM Press;2002.
4. Yapar N. Epidemiology and Risk Factors for invasive Candidiasis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2014;10: 105-95.
5. Gupta S, Wilson BB. Mucosal Candidiasis. *Medscape*. Updated: Aug 28, 2017 [Cited September¹³ 2017]. Available from <http://emedicine.medscape.com/article/1075227-overview>
6. Gow N A, van de Veerdonk, F L, Brown A J, Netea M G. *Candida albicans* morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. *Nature Reviews Microbiology*; 2012, 10(2):122-112.
7. Chaffin W L, López-Ribot, J L, Casanova M, Gozalbo D, Martínez, J. Cell Wall and Secreted Proteins of *Candida albicans*: Identification, Function, and Expression. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 1998; 62(1):180-130.
8. Sheth C C, Hall R, Lewis L, Brown A J, Odds F C, Erwig L P, Gow NA. Glycosylation status of the *C. albicans* cell wall affects the efficiency of neutrophil phagocytosis and killing but not cytokine signaling. *Medical Mycology*. 2011;49 (5):524-513.
9. Grubb S E W, Murdoch C, Sudbery P E, Saville S P, Lopez-Ribot J L, Thornhill M H. *Candida albicans*-Endothelial Cell Interactions: a Key Step in the Pathogenesis of Systemic Candidiasis. *Infection and Immunity*. 2008; 76(10): 4377–4370.
10. Levitz S. Innate Recognition of Fungal Cell Walls. *PLoS Pathog*. 2010 ; 6(4):3-1.
11. Kerscher B, Willment J A, Brown G D. The Dectin-2 family of C-type lectin-like receptors: an update. *Int Immunol*. 2013; 25 (5): 277-271.
12. Tang J, Lin G, Langdon W Y, Tao L, Zhang J. Regulation of C-Type Lectin Receptor-Mediated Antifungal Immunity. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9:123. <http://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00123>.
13. Ifrim D C, Joosten L A, Kullberg B J, Jacobs L. *Candida albicans* Primes TLR Cytokine Responses through a Dectin-1/Raf-1-Mediated Pathway. *J Immunol*. 2013;190(8):4135–4129.
14. Piotr Wojdasiewicz, Łukasz A. Poniatowski, Dariusz Szukiewicz. The Role of Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators of Inflammation*. 2014; Article ID 561459, 19 pages, <https://doi.org/10.1155/2014/561459>.
15. Borthwick, L A. The IL-1 cytokine family and its role in inflammation and fibrosis in the lung. *Seminars in Immunopathology*, 2016; 38(4): 534–517. <http://doi.org/10.1007/s00281-016-0559-z>
16. Yamada H. Current perspectives on the role of IL-17 in autoimmune disease. *Journal of Inflammation Research*. 2010; 3:44-33.