

# Profil Enzim *Secreted Aspartyl Proteinase* (SAP) pada Isolat Pasien Kandidiasis Vulvovaginalis (KVV)

## *(Secreted Aspartyl Proteinase[SAP] Enzyme Profile on Vulvovaginalis Candidiasis Patient's isolates)*

**Diah Nugrahaeni, Indropo Agusni, Evy Ervianti**

*Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*

*Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya*

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Kandidiasis vulvovaginalis (KVV) adalah infeksi yang disebabkan berbagai jenis *Candida*, yang terbanyak *Candida albicans*. *Candida* menghasilkan 2 enzim utama yang berperan dalam virulensinya, yaitu enzim proteinase *secreted aspartyl proteinase* (SAP) dan enzim fosfolipase. SAP paling banyak dihasilkan oleh *Candida albicans* dan merupakan salah satu faktor utama patogenitas infeksi *Candida*. SAP banyak juga ditemukan pada kasus kandidiasis vulvovaginalis rekuren (KVV). **Tujuan:** Meneliti aktifitas SAP yang di produksi oleh isolat pasien KVV. **Metode:** Penelitian deskriptif observasional *cross sectional* dilakukan terhadap 21 pasien KVV untuk mengevaluasi kadar enzim SAP pada pasien KVV di Divisi Infeksi Menular Seksual (IMS) Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Dilakukan pemeriksaan apusan vagina untuk mengetahui kadar SAP dan kultur untuk mengetahui jenis *Candida* penyebab KVV. **Hasil:** Total subjek penelitian sebanyak 21 pasien. Didapatkan 12 pasien diameter SAP > 20 mm, 7 pasien diameter SAP < 20 mm, dan 2 pasien hasil SAP negatif. Lima belas pasien KVV disebabkan *Candida albicans*, 6 pasien disebabkan non-*albicans*. Didapatkan 9 KVV disertai diabetes melitus (DM), 1 pasien KVV dengan *affectio genitalis*, 2 pasien KVV dengan kondilomata akuminata. Didapatkan 10 pasien yang sebelumnya telah mendapat pengobatan jamur diameter SAP > 20 mm dan sisanya 7 pasien dengan hasil diameter SAP < 20 mm, 2 pasien SAP negatif. **Simpulan:** SAP lebih banyak dihasilkan oleh *Candida albicans*. SAP menjadi lebih aktif pada pasien KVV yang disertai penyakit penyerta seperti DM, *affectio genitalis*, kondilomata akuminata, dan pada beberapa pasien yang telah mendapat terapi antijamur sebelumnya.

**Kata kunci:** *secreted aspartyl proteinase*, kandidiasis vulvovaginalis, *Candida albicans*.

### ABSTRACT

**Background:** Vulvovaginal candidiasis (VVC) is an infection caused by various types of *Candida*, the most is *Candida albicans*. *Candida* produces two main enzymes that play a role in virulence, the *secreted aspartyl proteinase* (SAP) enzyme and the phospholipase enzyme. SAP is most widely produced by *Candida albicans*, which is one of the main pathogenic factors of *Candida* infection. SAP is often found in cases of recurrent candidiasis vulvovaginalis (RVVC). **Purpose:** To evaluate the SAP activity produced by VVC patients' isolates. **Methods:** *Descriptive observational cross-sectional* study was conducted on 21 VVC patients to determine the SAP enzyme levels in VVC patients in Sexually Transmitted Infection (STI) Division, Outpatient Clinic Of Dermatology and Venereology, Dr. Soetomo General Hospital, Surabaya. Vaginal smear was examined to determine levels of SAP and culture examination to determine the kind of *Candida* species that causes VVC. **Results:** Total subject of study are 21 patients. Twelve of 21 patients had SAP > 20 mm in diameter, 7 patients with SAP < 20 mm in diameter, and 2 patients with negative results of SAP. Fifteen patients due to *Candida albicans*, 6 patients caused by non-*albicans*. Nine patients were accompanied by diabetes mellitus (DM), 1 patient by *genital affection*, 2 patients by condylomata acuminata. Additionally obtained in 10 patients who had previously received treatment with the results diameter SAP > 20 mm and 7 patients with of SAP diameter < 20 mm, 2 patients showed negative results of SAP. **Conclusions:** SAP was mainly produced by *Candida albicans*. SAP became more active in VVC patients that accompanied by diabetes mellitus, *affectio genitalis*, condylomata acuminata, and also in some patients who have received prior antifungal therapy.

**Key words:** *secreted aspartyl proteinase*, vulvovaginalis candidiasis, *Candida albicans*,

Alamat korespondensi: Diah Nugrahaeni, Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. DR. Moestopo No.6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +6231-5501609. e-mail: dr\_diahnugfk2002@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Kandidiasis (kandidosis) adalah infeksi yang disebabkan oleh berbagai jenis *Candida albicans* dan *Candida* spp lainnya.<sup>1</sup> Manifestasi kandidiasis sangat bervariasi, sifatnya akut atau subakut.<sup>2</sup> Kandidiasis vulvovaginalis (KVV) adalah infeksi mukosa vagina dan atau vulva yang penyebabnya terutama disebabkan *Candida albicans* (sekitar 80-90%), penyebab terbanyak kedua adalah *C. torulopsis glabrata* (10%), sedangkan 3% lainnya oleh spesies *Candida* lain seperti *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, dan *C. stellatoidea*.<sup>3,4</sup>

Faktor predisposisi terjadinya KVV antara lain pemakaian kontrasepsi hormonal dan pemakaian antibiotik spektrum luas, kehamilan, obat yang mengandung kortikosteroid, penderita diabetes melitus tidak terkontrol, serta penyakit infeksi dan keganasan yang dapat menekan sistem imunitas seseorang.<sup>5</sup> Berdasarkan penelitian oleh Karina di Divisi IMS URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya dalam kurun waktu 2007-2009 didapatkan 242 penderita KVV baru (19,7%) dari jumlah kunjungan penderita di Divisi IMSURJ Kesehatan Kulit dan Kelamin dan 1,05% dari kunjungan penderita baru di Divisi IMS URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya.<sup>6</sup> Kemudian hasil penelitian retrospektif oleh Harnindya selama 3 tahun (1 Januari 2010- 31 Desember 2012) sebanyak 11,5% atau 325 penderita dari 2813 penderita baru di Divisi IMS URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya.<sup>7</sup>

Spesies *Candida* menghasilkan 2 enzim utama yang berperan dalam virulensinya, yaitu enzim proteinase dan enzim fosfolipase.<sup>8</sup> Penyebab KVV terbanyak adalah *C. albicans*, yang penyebarannya dapat dipengaruhi oleh produksi enzim hidrolitik ekstraselular, yaitu: *secreted aspartyl proteinase* (SAP), enzim *B phospholipase*, dan *lipase*.<sup>9</sup> Penelitian yang dilakukan Wu dan kawan-kawan, menunjukkan terdapat peningkatan kadar SAP pada pasien immunokompromais.<sup>10</sup> Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi profil SAP pasien KVV di RSUD Dr. Soetomo.

## METODE

Rancangan penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah deskriptif observasional *cross sectional* untuk mengevaluasi kadar enzim SAP pasien KVV di Divisi IMS URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin

RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sampel penelitian adalah semua pasien yang didiagnosis KVV. Kriteria penerimaan sampel adalah semua pasien KVV, berusia lebih dari 15 tahun, bersedia ikut dalam penelitian, dan menandatangani *informed consent*. Kriteria penolakan sampel adalah semua pasien dengan hasil pemeriksaan Gram dan sediaan basah negatif, menstruasi, dan kehamilan. Sampel penelitian adalah *total sampling* selama 3 bulan.

Seluruh pasien yang sesuai dengan kriteria penerimaan dilakukan pencatatan meliputi identitas pasien, anamnesis, pemeriksaan dermatologis, pemeriksaan mikroskopis ditemukan blastospora dan pseudohifa, pemeriksaan kultur, pemeriksaan identifikasi jenis spesies *Candida* dengan menggunakan alat Vitek 2, dan pengukuran kadar enzim SAP dengan media SAM (*Sabouraud dextrose agar containing chloramphenicol 50 mg/l, cycloheximide 500mg/l*, dan susu skim 2%) kemudian dihitung perbandingan diameter areal bening menggunakan jangka sorong.

## HASIL

Didapatkan 21 pasien yang terinfeksi KVV di Divisi IMSURJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya selama tahun 2007-2009. Golongan usia produktif (25-44 tahun) sebanyak 9 pasien (42,9%), dengan usia termuda (15-24 tahun) sebanyak 7 pasien (33,3%), dan usia tertua (45-64 tahun) sebanyak 5 pasien (23,8%). Pasien paling banyak berdomisili di Surabaya sebanyak 17 pasien (81,0%), sedangkan yang berdomisili diluar Surabaya sebanyak 4 pasien (19,0%). Tingkat pendidikan terbanyak adalah SMA sebanyak 13 pasien (61,9%), tingkat pendidikan sarjana sebanyak 6 pasien (28,6%), SD sebanyak 1 pasien (4,8%), SMP sebanyak 1 pasien (4,8%). Semua pasien berstatus sudah menikah. Pekerjaan pasien terbanyak sebagai ibu rumah tangga sebanyak 9 pasien (42,9%), swasta sebanyak 5 pasien (23,8%), guru sebanyak 3 pasien (14,3%), pelajar atau mahasiswa sebanyak 3 pasien (14,3%), sisanya sebagai pegawai negeri sipil sebanyak 1 pasien (4,8%).

Enam pasien mempunyai keluhan keputihan selama 1-7 hari (28,6%), 3 pasien keputihan 8-14 hari (14,3%), 12 pasien keputihan 14 hari (57,1%). Delapan belas pasien (85,7%) mengalami keputihan 1-4 kali/tahun dan 3 pasien (14,3%) mengalami keputihan > 4 kali/tahun.

Faktor predisposisi KVV yang ditemukan pada penelitian ini adalah pemakaian celana ketat sebanyak

12 pasien (57,1%), pemakaian antibiotik doksisisiklin sebanyak 8 pasien (38%), *flagystatin* ovula 2 pasien (9,5%). Pasien dengan penyakit penyerta DM sebanyak 9 pasien (43%), *affectio genitalis* sebanyak 1 pasien (4,8%), kondilomata akuminata 2 pasien (9,5%).

Pemeriksaan sediaan basah ditemukan blastospora dan pseudohifa sebanyak 18 pasien (85,7%), pseudohifa saja pada 3 pasien (14,3%). Pemeriksaan Gram menunjukkan hasil yang sama. Hal itu sesuai dengan gambaran kandidiasis yaitu pada pemeriksaan mikroskop ditemukan blastospora dan pseudohifa (Tabel 1). Bentuk hifa jarang ditemukan, pada beberapa literatur disebutkan bentuk pseudohifa seperti suatu hifa yang memanjang.<sup>11</sup>

**Tabel 1.** Distribusi hasil pemeriksaan KOH dan Gram

Hasil pemeriksaan langsung	Jumlah (%)	(n=21)
Sediaan Basah		
Blastosopra, pseudohifa	18 (85,7)	
Pseudohifa	3 (14,3)	
Sediaan Gram		
Blastosopra, pseudohifa	18 (85,7)	
Pseudohifa,	3 (14,3)	

Setelah dilakukan kultur, dilakukan identifikasi spesies dengan memakai alat Vitek 2. Didapatkan *Candida albicans* pada 15 pasien (71,4%), *Candida tropicalis* sebanyak 2 pasien (9,5%), *Candida glabrata* sebanyak 1 pasien (4,8%), *Candida lusitanae* sebanyak 1 pasien (4,8%) dan tidak teridentifikasi *Candida* sebanyak 2 pasien (9,5%) sesuai Tabel 2. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Hube pada tahun 1997 dikatakan bahwa penyebab infeksi jamur terbanyak pada vagina adalah *Candida albicans* (85-90%),

*Candida glabrata* (10%), *Candida tropicalis* (5%).<sup>9,12</sup>

**Tabel 2.** Distribusi hasil kultur memakai alat Vitek 2

Spesies	Jumlah (%)	(n=21)
<i>Candida albicans</i>	15 (71,4)	
<i>Candida tropicalis</i>	2 ( 9,5)	
<i>Candida glabrata</i>	1 ( 4,8)	
<i>Candida lusitanane</i>	1 ( 4,8)	
Tidak teridentifikasi	2 ( 9,5)	

Didapatkan *Candida albicans* memiliki diameter SAP < 20 mm sebanyak 7 pasien, *Candida albicans* dengan diameter > 20 mm sebanyak 8 pasien, sisanya pasien dengan penyebab KVV *Candida non-albicans* dan memiliki diameter SAP > 20 mm sebanyak 4 pasien (Tabel 3).

Penelitian ini menunjukkan semua kultur yang positif *Candida* menunjukkan zona bening SAP dengan diameter berkisar 15–23 mm. Didapatkan diameter SAP <20 mm pada 7 pasien (33,3%), diameter ini menunjukkan aktivitas SAP yang rendah, sedangkan diameter SAP >20 mm menunjukkan aktivitas SAP yang tinggi sebanyak 12 pasien (57,1%). Hal itu sesuai dengan hasil penelitian modifikasi yang kami lakukan, yang membagi antara SAP aktivitas tinggi yang cenderung didapatkan pada pasien KVV dengan penyerta dan SAP aktivitas yang cenderung rendah ( $\leq$  20 mm) seperti tampak pada Tabel 4.

**Tabel 4.** Distribusi diameter SAP

Diameter (mm)	Jumlah (%)	(n=21)
< 20	7 (33,3)	
$\geq$ 20	12 (57,1)	
Negatif	2 ( 9,5)	

**Tabel 3.** Diameter SAP dan jenis *Candida* yang menyebabkan KVV

Diameter SAP (mm)	No. Pasien																						
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21		
< 20	●●●●●●						●●●●																
$\geq$ 20									■		■		■		■		■		■		■		
Negatif																							

Keterangan

- *Candida albicans*
- *Candida tropicalis*
- *Candida glabrata*
- *Candida lusitanane*
- ||| Negatif (tidak teridentifikasi oleh alat Vitek 2)

Distribusi frekuensi keputihan yang dihubungkan dengan aktifitas SAP menunjukkan sebanyak 9 pasien (42,9%) dengan frekuensi keputihan 1-4 kali/tahun dan 3 pasien (14,3%) dengan frekuensi keputihan  $\geq 5$  kali setahun mempunyai aktifitas SAP  $\geq 20$  mm (Tabel 5).

Hasil penelitian menunjukkan 9 pasien (42,8%) pasien KVV disertai dengan DM, 1 pasien (4,8%) pasien KVV dengan *affectio genitalis*, 2 pasien (9,5%) KVV disertai kondilomata akuminata, dan 9 pasien (42,8%) KVV tanpa penyakit penyerta seperti tampak Tabel 6.

Kelompok pasien KVV dengan aktifitas SAP tinggi ( $\geq 20$  mm) didapatkan 4 pasien (19%) telah

mendapat terapi doksisisiklin, 2 pasien (9,5%) mendapat terapi ketoconazole, 2 pasien (9,5 %) telah mendapat pengobatan *flagystatin ovula* (Tabel 7).

Hasil penelitian menunjukkan sebanyak 14 pasien memakai pembersih vagina tetapi ada beberapa pasien yang memakai lebih dari satu pembersih vagina. Hasil diameter aktifitas SAP pada 7 pasien (33,3%) yang sering memakai celana ketat menghasilkan diameter SAP  $\geq 20$  mm. Beberapa literatur mengatakan bahwa perubahan pH pada vagina dapat menyebabkan tumbuhnya bakteri dan jamur.<sup>13</sup> pH normal vagina adalah sekitar 4,5-5,0 (Tabel 8).

**Tabel 5.** Distribusi keputihan berulang terhadap SAP

Frekuensi Keputihan / Tahun	SAP (diameter)			Jumlah
	< 20 mm	$\geq 20$ mm	Negatif	
1 – 4 kali	7 (33,3)	9 (42,8)	2 (9,5)	18 (85,7)
$\geq 5$ kali	0	3 (14,3)	0	3 (14,3)
Jumlah	7 (33,3)	12 (57,2)	2 (9,5)	21 (100)

**Tabel 6.** Distribusi penyakit penyerta terhadap SAP

Penyakit penyerta	SAP (diameter)			Jumlah
	< 20 mm	$\geq 20$ mm	Negatif	
Diabetes melitus	1 ( 4,8)	8 (38,0)	0	9 (42,8)
<i>Affectio genitalis</i>	0	0	1 ( 4,8)	1 ( 4,8)
Kondilomata akuminata	1 ( 4,8)	1 ( 4,8)	0	2 (9,5)
Ulkus	0	0	0	0
Tidak ada	5 (23,8)	3 (14,3)	1 ( 4,8)	9 (42,8)
Jumlah	7 (33,3)	12 (57,1)	2 ( 9,6)	21 (100)

**Tabel 7.** Distribusi pengobatan sebelumnya terhadap SAP

Pengobatan sebelumnya	SAP (diameter)			Jumlah
	< 20 mm	$\geq 20$ mm	Negatif	
- Doksisisiklin	4 (19)	4 (19)	0	8 (38)
- Ketokonazole	0	2 (9,5)	0	2 (9,5)
- Flagystatin ovula	0	2 (9,5)	0	2 (9,5)
Diobati sendiri	2 ( 9,5)	2 (9,5)	0	4 (19)
Tidak pernah diobati	1 ( 4,8)	2 (9,5)	2 (9,5)	5 (23,8)
Jumlah	7 (33,3)	12 (57,2)	2 (9,5)	21 (100)

**Tabel 8.** Distribusi adanya faktor risiko terhadap SAP

Faktor pencetus	SAP (diameter)			Jumlah
	< 20 mm	$\geq 20$ mm	Negatif	
Pemakaian celana ketat				
Ya	5 (23,8)	7 (33,3)	0	12 (57,1)
Tidak	2 (9,5)	5 (23,8)	2 ( 9,5)	9 (42,8)
Jumlah	7 (33,3)	12 (57,2)	2 (9,5)	21 (100)
Pembersih vagina				
Ya	5 (23,8)	7 (33,3)	2 ( 9,5)	14 (66,7)
- Sabun sirih	5 (23,8)	4 (28,5)	2 (14,3)	11 (78,6)
- Lactacyd <sup>®</sup>	0	3 (21,4)	0	3 (21,4)
- Albotyl <sup>®</sup>	0	2 (14,3)	0	2 (14,3)
- Betadin <sup>®</sup>	0	1 ( 7,1)	0	1 ( 7,1)
Tidak	2 (9,5)	5 (23,8)	0	7 (33,3)

## PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan sebagian besar pasien pada usia produktif (25-44 tahun) yaitu sebanyak 9 pasien (42,8%) dan semua telah menikah. Menurut Marchaim dan kawan-kawan disebutkan bahwa angka kejadian KVV banyak pada usia reproduktif dan lebih dari 50% wanita mengalami dua kali infeksi pada usia tersebut.<sup>14</sup>

Pasien sebagai subjek penelitian sebagian besar berdomisili di Surabaya sebanyak 17 pasien (81,0%). Tingkat pendidikan tertinggi adalah SMA sebanyak 13 pasien (61,9%) dan terbanyak ibu rumah tangga sebanyak 9 pasien (42,8%). Menurut penelitian Ramsay dan kawan-kawan pada tahun 2009 menyebutkan 40%-50% KVV akan mengalami rekurensi, hal itu dapat disebabkan oleh kesulitan memberikan terapi yang berhubungan dengan tingginya resistensi dari obat antijamur dan stres psikologis yang tinggi.<sup>15,16</sup> Kontribusi hubungan seksual sebagai penyebab KVV berulang masih menjadi kontroversi hingga saat ini. Salah satu literatur menyebutkan pasangan laki-laki dengan wanita yang terinfeksi candida, mempunyai 4 kali lebih banyak kolonisasi asimtomatik dibanding pasangan wanita yang tidak terinfeksi, tetapi mengobati pasangan laki-laki yang terinfeksi KVV berulang tidak memberikan pengaruh pada angka kesembuhan atau kekambuhan.<sup>17</sup>

Mayoritas pasien yaitu sebanyak 14 pasien (66,7%) mengeluhkan keputihan berwarna putih, lama keluhan lebih dari 14 hari. Didapatkan 18 pasien (85,7%) mengalami keputihan sebanyak 1-4 kali selama 1 tahun terakhir.

Didapatkan pasien dengan riwayat pernah minum obat sebelumnya sebanyak 16 pasien (76,2%), obat yang paling sering dikonsumsi adalah doksisisiklin sebanyak 8 pasien (66,6%), ketokonazole sebanyak 2 pasien (16,7%), flagystatin ovula sebanyak 2 pasien (16,7%), diobati sendiri sebanyak 4 pasien (25,0%) dan pasien lupa nama obatnya, sedangkan 5 pasien (23,8%) tidak pernah diobati. Doksisisiklin pada penelitian ini banyak digunakan, karena protap di RSUD Dr. Soetomo jika ada keputihan yang tidak diketemukan jamur atau bakteri lain dikategorikan *non specific genital infection* (NSGI) sehingga diberikan doksisisiklin tablet 2x100 mg peroral selama 7 hari. Adanya jamur pada apusan vagina kemungkinan tidak tampak pada awal pemeriksaan, sehingga diterapi sesuai dengan standar pengobatan NSGI yaitu diberikan doksisisiklin yang mengakibatkan bakteri mati sedangkan jamur masih ada

sehingga pasien tetap mengeluhkan keputihan dan jika diperiksa apusan vagina baru terlihat jelas adanya infeksi jamur. Penggunaan antibiotik dapat menghilangkan bakteri flora normal vagina, sehingga pertumbuhan *Candida* dapat meningkat.<sup>18</sup>

Faktor predisposisi terjadinya KVV, antara lain kehamilan, pemakaian obat-obatan steroid, antibiotik spektrum luas, diabetes melitus yang tidak terkontrol, *hygiene* seksual yang buruk, pemakaian pakaian dalam atau celana yang ketat dan berbahan nilon dapat meningkatkan pertumbuhan jamur.<sup>13,19</sup> Penelitian ini menunjukkan 12 pasien (57,1%) sering memakai celana dalam ketat, memakai pembersih vagina 14 orang (66,7%). Faktor lain yang bisa menyebabkan *Candida* tumbuh adalah seperti imunitas pasien yang menurun, diabetes melitus, usia tua dan infeksi HIV. Penelitian ini menunjukkan pasien KVV disertai diabetes melitus sebanyak 9 pasien (42,8%), *affectio genitalis* sebanyak 1 pasien (4,8%), kondilomata akuminata 2 pasien (9,5%).

Pemeriksaan sediaan basah menunjukkan adanya blastosporadan pseudohifa sebanyak 18 pasien (87,5%), pseudohifa saja sebanyak 3 pasien (14,3%). Pemeriksaan Gram menunjukkan blastosporadan pseudohifa sebanyak 18 pasien (87,5%), pseudohifa saja sebanyak 3 pasien (14,3%) seperti tampak pada Tabel 1. Hasil pemeriksaan laboratorium KVV pada umumnya ditemukan blastospora dan pseudohifa.

Hasil penelitian menunjukkan jenis *Candida* terbanyak adalah *Candida albicans* sebanyak 15 pasien (71,4%), *Candida tropicalis* sebanyak 2 pasien (9,5%), *Candida glabrata* 1 pasien (4,8%), *Candida lusitanane* sebanyak 1 pasien (4,8%) dan 2 pasien tidak teridentifikasi (Tabel 2). Hasil penelitian ini sesuai dengan penyebab infeksi jamur terbanyak pada vagina adalah *Candida albicans* (85-90%), kemudian *Candida glabrata* (10%), dan *Candida tropicalis* (5-10%).

Hubungan antara *Candida* spp penyebab KVV dengan aktifitas (diameter) SAP yang dihasilkan didapatkan *Candida albicans* memiliki diameter SAP < 20 mm sebanyak 7 pasien, *Candida albicans* dengan diameter > 20 mm sebanyak 8 pasien, KVV *Candida non-albicans* memiliki diameter SAP > 20 mm sebanyak 4 pasien (Tabel 3). Hal ini sesuai dengan penelitian Wu dan kawan-kawan, yang menyebutkan bahwa SAP banyak dihasilkan oleh *Candida albicans* dan cenderung terdapat pada KVV dengan penyakit penyerta.<sup>20</sup>

Isolat *Candida* dari pasien KVV menunjukkan



keaktifan jamur tersebut. Sebenarnya perlu dibandingkan aktifitas SAP pada isolate *Candida* yang berasal dari pasien non-KVV. Untuk memudahkan pengambilan kesimpulan, dibuat batas 20 mm untuk membagi *Candida* dengan SAP yang aktif dengan SAP yang tidak terlalu aktif. Penelitian modifikasi ini membagi aktifitas SAP < 20 mm dimasukkan dalam kategori tidak terlalu tinggi, sedang pada diameter > 20 mm aktifitas SAP dalam kategori tinggi (aktif). Hasil penelitian menunjukkan pasien dengan diameter SAP > 20 mm adalah 12 pasien (57,1%), pasien dengan diameter SAP < 20 mm sebanyak 7 pasien (33,3%) dan tidak teridentifikasi dengan alat Vitek 2 (negatif) sebanyak 2 pasien (9,5%) seperti tampak pada Tabel 4.

Pasien yang mengalami KVV 1-4 kali setahun sebanyak 18 pasien (85,7%), SAP diameter dibawah 20 mm sebanyak 7 pasien (33,3%), diameter SAP > 20 mm sebanyak 9 pasien (42,8%), dan SAP negatif sebanyak 2 pasien (9,5%). Pasien yang mengalami KVV setahun lebih dari 5 kali sebanyak 3 pasien (14,3%), semuanya dengan diameter SAP > 20 mm. KVV terbanyak menyerang wanita usia reproduktif, bisa mencapai 75%-80% dengan angka kekambuhan sekitar 40%-50%. Dengan demikian tampaknya KVV berulang berhubungan dengan aktifitas SAP. SAP sebagai faktor terjadinya virulensi adalah dengan cara menimbulkan infeksi dan meningkatkan adesi, sehingga memungkinkan penetrasi ke dalam jaringan inang lebih kuat dan menyebabkan virulensi KVV.<sup>21</sup>

Hasil penelitian pasien KVV yang disertai penyakit penyerta dihubungkan dengan aktifitas SAP didapatkan hasil pasien KVV dengan diabetes melitus yang menghasilkan diameter SAP  $\geq$  20 mm sebanyak 8 pasien (66,7%), pasien KVV disertai kondilomata akuminata sebanyak 1 pasien (4,8%), 3 pasien (14,3%) KVV dengan diameter SAP  $\geq$  20 mm tanpa penyakit penyerta (Tabel 6). Beberapa studi epidemiologi menunjukkan bahwa KVV menyebabkan infeksi pada mukosa dan didapatkan faktor predisposisi seperti pemakaian antibiotik jangka lama, alat kontrasepsi, terapi hormon, kehamilan, dan diabetes melitus yang tidak terkontrol.<sup>22,23</sup> SAP sendiri merupakan salah satu faktor utama terjadinya patogenitas infeksi *Candida*.<sup>24</sup>

Hasil penelitian ini menunjukkan 10 pasien (47,6%) dengan diameter SAP  $\geq$  20mm yang sebelumnya telah mendapat pengobatan. Sebanyak 6 pasien (28,6%) sudah mendapat pengobatan sebelumnya dengan diameter SAP  $\leq$  20mm (Tabel 7). Hal itu menunjukkan bahwa pasien yang telah mendapat

pengobatan akan lebih meningkatkan aktifitas SAP.<sup>25</sup> Hal itu disebabkan pada pemberian antibiotik baik sistemik ataupun topikal dapat membunuh flora normal vagina.<sup>26</sup> Flora normal vagina dapat menghambat kolonisasi *Candida* mencegah germinasi, dan invasi mukosa. Pada suatu literatur disebutkan penyebaran KVV dipengaruhi oleh SAP, enzim *B phospholipase*.<sup>27</sup> Adanya SAP sebagai faktor terjadinya virulensi adalah dengan cara menimbulkan infeksi dan meningkatkan adhesi, sehingga penetrasi ke dalam jaringan inang lebih kuat dan menimbulkan virulensi KVV.<sup>28</sup> Penelitian menunjukkan bahwa flora normal vagina, *Lactobacillus*, berinteraksi dengan *Candida* melalui mekanisme kompetisi zat makanan, selain itu *Lactobacillus* dapat menghasilkan *bacteriocin* yang dapat menghambat proliferasi dan germinasi *Candida*.<sup>29,30</sup>

Penelitian ini menyimpulkan bahwa SAP akan menjadi aktif bila pasien itu memiliki faktor predisposisi seperti diabetes melitus atau sebelumnya telah mendapat pengobatan antibiotik. Disamping pemberian obat antijamur ternyata masih menghasilkan kultur *Candida* yang positif dan memiliki aktifitas SAP yang tinggi.

## KEPUSTAKAAN

1. Murtiastutik D. Kandidiasis Vulvovaginalis. Dalam: Barakbah J, Lumintang H, Martodiharjo S. Buku ajar Infeksi Menular Seksual. Edisi 2. Surabaya: Airlangga University Press; 2008.h.56-64.
2. Andriani T, Sawitri, Suyoso S. Penyebab kandidiasis vulvovaginalis di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. BIKKK2005;17: 1-9.
3. Pedoman diagnosis dan terapi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya 2005. Surabaya RSUD Dr. Soetomo; 2005.
4. Indriatmi W, Zubier F. Infeksi menular seksual. Edisi keempat. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2009. h.3-13.
5. Cholis M. Immunologi dermatomikosis superfisialis. Dalam: Bramono K, Suyoso S, Indriatmi W, Ramali RM, Widaty S, Ervianti E, editors. Dermatomikosis superfisialis. Edisi kedua. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2013. h.7-16.
6. Karina D, Ervianti E. Kandidiasis vulvovaginalis di Divisi Infeksi Menular Seksual Unit Rawat Jalan Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr.

- Soetomo Surabaya Periode 2007-2009. BIKKK 2011; 20(3): 180-8.
7. Harnindya D. Penelitian Retrospektif Kandidiasis Vulvovaginalis di Divisi Infeksi Menular Seksual URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya periode 2010-2012 (Tesis). Surabaya: Universitas Airlangga; 2013.
  8. Odds F. The evolution of antifungal resistance in *Candida* sp. *Micro Today* 2004; 31-4.
  9. Hube B, Dominique S, Odds C.F, Hess D. Disruption of each of secreted aspartyl proteinase genes SAP1, SAP2, SAP3 of *Candida albicans* Attenuates Virulence. 65(9): *Am Soc Microbiol* 1997; 65(9): 313-5.
  10. White TC, Miyasaki SH, Agabian N. Three distinct secreted aspartyl proteinases in *Candida albicans*. *J Bacteriol* 1993; 175(19): 6126-33.
  11. Nyirjesy P; Seeney SM, Groody MHT, Jordan CA, Buckley HR. Chronic fungal vaginitis-the value of culture. *Am. J Obstet Gynecol* 1995; 173: 820-3.
  12. Elahch M, Hoseein M, Majid S, Mohammad Z. Evaluation of effect of secreted aspartyl proteinase 2 from *Candida albicans* on macrophages activity against blastoconidial in vitro. *J Basic and App Sci Res* 2011; 1(12): 2870-7.
  13. McClelland RS, Richardson BA, Hassan WM, Graham SM, Kiarie J, Baeten JM. A prospective study of vaginal candidiasis. *J Infect Dis* 2009; 199(12): 1883-90.
  14. Nanglik JR, Challacombe SJ, Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2003; 67: p400-28.
  15. Meyer I, Thomssen R, Sanglard D, Telenti D. HIV-protease inhibitors reduce cell adherence of *Candida albicans* strains by inhibition of yeast secreted aspartic proteases. *J Invest Derm* 1999; 113: 747-51.
  16. Bernadis D, Agatensi L, Ross K, Emerson W, Lorenzini R. Evidence for a Role *secreted aspartyl proteinase* of *Candida albicans* in Vulvovaginal Candidiasis. *The Jo of Infect Dis* 2009; 161(6): 1276-83.
  17. Chaffin WL, Lopez-Ribot JL, Casanova M, Gozalbo D, Martinez JP. Cell wall and secreted proteins of *Candida albicans*: identification, function and expression. *Microbiol and mol Biol Rev* 1998; 62: 130-80.
  18. Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis. In : Holmes KK, editor. *Sexually Transmitted Diseases*. 4<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw Hill; 2008. p823-35.
  19. Julian R, Rodger AC, Shirlaw J. Differential expression of *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases and phospholipase B genes in human correlates with active oral and vaginal infection. *J Infect Dis* 2009; 188(3): 469-79.
  20. Yang YL. Virulence factors of *Candida* species. *J Microbiol Immunol Infec* 2003; 36: 223-8.
  21. Julian R, Rodger AC, Shirlaw J. Differential expression of *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases and phospholipase B genes in human correlates with active oral and vaginal infections. *J Infect Dis* 2009; 188(3): 469-479.
  22. O. Meurman, A. Koskensalo, K. Rantakokko-Jalava. Evaluation of Vitek 2 for Identification of Yeast in the Clinical laboratory. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 591-3.
  23. Mohan V, Ballal M. Proteinase and phospholipase activity as virulence factors in *Candida* species isolated from blood. *Rev Iberoam Micol* 2008; 25: 208-210.
  24. Zarei Mahmoudabadi A, Zarrin M, Miry S. Phospholipase activity of *Candida albicans* isolated from vagina and urine samples. *Jundishapur J Microbiol.* 2010; 3(4): 169-73.
  25. Cassone A, Bernardis F, Santoni G. Anticandidal Immunity and Vaginitis: Novel Opportunities for Immune Intervention. *Infection and Immunity* 2007; 75(10): 4675-86.
  26. Hinterberger G, Dierich PM. Interaction of serotonin with *Candida albicans* selectively attenuates fungal virulence in vitro. *Intl J Antimicrob Agents* 2005; 26: 335-7.
  27. Jafaril Ali Abbas, Kazemi Hossein Abdul, Zarrinfar Hossein. Evaluation of Routin Microbiological and a selective Fungal medium for Recovery of yeast from mixed Clinical Spesimens. *World Med Sci* 2006; 1(2): 147-50.
  28. Morbidity and mortality weekly report. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines*, 2010; 59: 61-3.
  29. Schaller M, Korting.C.H, Chen W. Secreted aspartic proteinase (SAP) activity contributes to tissue damage in a model oral candidosis. *Molecular Microbiology* 1999; 34(1): 169-80.