

Kadar Zink Plasma Pasien Kandidiasis Vulvovaginalis Rekuren

(Zinc Plasma Levels in Recurrent Vulvovaginal Candidiasis Patients)

Deryne Anggia Paramita, Kristina Nadeak, Richard Hutapea

Departemen /SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan

ABSTRAK

Latar Belakang: Kandidiasis vulvovaginalis rekuren (KVVR) adalah episode kandidiasis vulvovaginalis 4 kali atau lebih dalam 12 bulan. Beberapa faktor patogenik eksogen dan pejamu yang diketahui berhubungan dengan KVVR antara lain hormon seks, kontrasepsi, obesitas, maupun respons imun selular yang dapat dipengaruhi oleh zink. **Tujuan:** Mengevaluasi perbedaan kadar zink plasma pasien kandidiasis vulvovaginalis rekuren dibandingkan kelompok kontrol. **Metode:** Penelitian bersifat potong lintang dengan subjek 30 orang pasien KVVR dan 30 orang kontrol. Setiap subjek penelitian dilakukan pemeriksaan hapusan vagina dan diambil darah untuk mengukur kadar zink. **Hasil:** Didapatkan nilai rerata kadar zink plasma pada kelompok kasus (22,85 µg/dl) lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol (22,96 µg/dl). Namun perbedaan tersebut tidak bermakna secara statistik ($p = 0,270$). **Simpulan:** Tidak ada perbedaan kadar zink plasma antara pasien kandidiasis vulvovaginalis rekuren dengan kontrol.

Kata kunci: kandidiasis vulvovaginalis rekuren, zink plasma.

ABSTRACT

Background: Recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) is episodes of thrush vulvovaginalis 4 times or more within 12 months. Some exogenous pathogenic factors and host are known to be associated with RVVC including sex hormones, contraceptives, obesity, cellular immune responses which could influenced by zinc. **Purpose:** To compare differences between plasma zinc levels of RVVC patients with controls. **Methods:** The study was cross involving 30 people with RVVC and 30 controls. Each study subjects vaginal smear examination and blood examination to measure the levels of zinc. **Results:** Mean value of plasma zinc levels in the case group (22.85 µg/dL) was lower than the control group (22.96 µg/dL). However, this difference was not statistically significant ($p = 0.270$). **Conclusion:** There is no difference between the plasma zinc level of vulvovaginalis recurrent candidiasis patients with controls.

Key words: recurrent vulvovaginal candidiasis, plasma zinc.

Alamat korespondensi: Deryne Anggia Paramita, Departemen/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik, Jl Bunga Lau no 17 Medan 20136 Kotak Pos 246. Telepon: (+6261)8365915, email: derynparamita@yahoo.com

PENDAHULUAN

Kandidiasis vulvovaginalis (KVV) adalah penyakit infeksi simtomatis yang paling sering dijumpai pada organ genital bawah.¹ Infeksi ini disebabkan *Candida spp*, dijumpai minimal sekali seumur hidup pada 70-75% wanita di seluruh dunia. Separuh dari jumlah itu yaitu sekitar 40-50% akan mengalami kekambuhan.² Kandidiasis vulvoavginalis rekuren (KVVR) adalah infeksi KVV simtomatis yang dialami setidaknya 4 episode dalam 12 bulan.³ Gejala yang dialami wanita berupa pruritus akut dan sekret vagina yang digambarkan dengan sekret berwarna seperti putih susu yang bervariasi dari kental sampai encer. Ketidaknyamanan, iritasi, rasa terbakar pada vagina, dan bau adalah gejala yang juga dapat

dikeluhkan pasien serta pada pemeriksaan fisik dijumpai eritema dan bengkak pada labia dan vulva.²

KVVR sering dijumpai pada wanita usia reproduktif, walaupun pada beberapa kasus terjadi pada wanita setelah menopause dan wanita dengan immunosupresan. Wanita dengan KVVR, secara umum akan dijumpai periode remisi gejala diantara episode akut.^{4,5} Patogenesis terjadinya KVVR adalah kompleks dan melibatkan banyak faktor. Beberapa yang menjadi faktor penyebab diketahui adalah genetik, kebiasaan sehari-hari termasuk kontrasepsi oral, hubungan seksual, dan faktor tuan rumah seperti imunitas mukosal yang didapat ataupun *cell mediated immunity* (CMI).⁴

Zink adalah suatu elemen kimia esensial, yang berperan dalam mekanisme CMI.⁶ Defisiensi zink berhubungan dengan menurunnya CMI dan peningkatan kemungkinan terjadi infeksi, terutama dengan *C.albicans*.⁷ Defisiensi zink juga diketahui berhubungan dengan terganggunya fungsi limfosit T termasuk involusi timus (prematum). Zink adalah komponen esensial hormon timulin, yang berperan dalam maturasi limfosit T pada timus dan ekstra timus. Limfosit T pada mukosa vagina merupakan representasi populasi yang signifikan dari sel T matur yang diproduksi oleh ekstra timus.⁸ Beberapa penjelasan tersebut menunjukkan ada hubungan antara kadar zink plasma dengan predisposisi kejadian KVVR, sehingga penelitian ini dilakukan untuk mengetahui kadar zink plasma pada pasien KVVR dan membandingkannya dengan kontrol.

METODE

Penelitian ini merupakan studi analitik dengan rancang potong lintang pada populasi pasien KVVR. Pengambilan sampel kasus dan kontrol dilakukan dengan teknik *consecutive sampling*. Kelompok kasus memenuhi kriteria inklusi: pasien KVVR berusia 18-50 tahun yang menderita setidaknya empat kali atau lebih episode KVV dalam 12 bulan; dan kriteria eksklusi: pasien diabetes melitus, akrodermatitis enteropatik, obesitas, menggunakan kontrasepsi, menggunakan obat golongan steroid dalam 14 hari sebelum pemeriksaan, obat golongan antibiotik dalam tujuh hari sebelum pemeriksaan, mengonsumsi suplemen zink dalam tujuh hari sebelum pemeriksaan, mengonsumsi obat-obat yang berpengaruh terhadap absorpsi zink (obat hipertensi, ACE inhibitor, antasida) dalam waktu 30 hari sebelumnya, dan hamil. Kelompok kontrol pada penelitian ini memenuhi kriteria inklusi: wanita tanpa keluhan duh vagina berusia 18-50 tahun, belum pernah menderita KVV sebelumnya, pada pemeriksaan hapusan vagina hasil KOH negatif dan kultur jamur negatif; dan kriteria eksklusi yang sama dengan kelompok kasus. Besar sampel ditentukan berdasarkan rumus besar sampel

dan didapatkan sampel sebanyak masing masing 30 orang. Proposal penelitian telah diajukan ke Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran USU/RSUP Haji Adam Malik dan telah memperoleh *ethical clearance*.

Pengambilan sampel dilakukan di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Haji Adam Malik dan Poliklinik Ginekologi RSUP Haji Adam Malik. Pemeriksaan hapusan vagina dilakukan di poliklinik dan pada kelompok kasus dan kontrol, hasil hapusan vagina dimasukkan kedalam tabung yang telah berisi NaCL 0,9% untuk kemudian dibawa ke Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara, dilakukan pemeriksaan KOH 10% dan kultur jamur. Hasil KOH dan kultur yang positif *Candida Sp.* dimasukkan dalam kelompok kasus yang kemudian dilakukan pengambilan darah pada pagi hari antara pukul 8.00-10.00 WIB setelah puasa 8-10 jam untuk pengukuran kadar zink di Laboratorium Pramita Medan. Hasil kultur yang positif kemudian juga dilanjutkan untuk tes fermentasi untuk mengetahui spesies *Candida*. Kelompok hasil KOH negatif dan pada kultur tidak dijumpai pertumbuhan, kelompok ini dimasukkan dalam kelompok kontrol yang kemudian dilakukan tindakan yang sama seperti kelompok kasus. Hasil kemudian dicatat dan dilakukan pengolahan data secara deskriptif.

HASIL

Usia pasien KVVR rata-rata adalah 29,6 tahun (43,3%) dengan kelompok usia terbanyak pada usia 21-30 tahun, sedangkan pekerjaan paling banyak adalah ibu rumah tangga pada kelompok kasus (46,7%), tampak pada Tabel 1. Hasil kultur pada kasus menunjukkan bahwa *Candida albicans* memiliki prosentase tertinggi sebagai penyebab KVVR, yaitu sebanyak 43,3% (Tabel 2). Hasil penelitian menunjukkan nilai kadar zink plasma pada kelompok kasus lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol, namun perbedaan tersebut ternyata tidak bermakna secara statistik ($p = 0,270$) seperti pada Tabel 3.

Tabel 1. Distribusi karakteristik penelitian berdasarkan kelompok umur dan pekerjaan (n1 =30, n2=30)

Data dasar	Jumlah (%)	
	Kasus	Kontrol
Kelompok umur (tahun)	11-20	0 (0)
	21-30	15 (50)
	31-40	9 (30)
	41-50	6 (20)

	Data dasar	Jumlah (%)	
		Kasus	Kontrol
Pekerjaan	PNS/TNI/POLRI	8 (26.7)	10 (33.3)
	Pegawai swasta	3 (10)	5 (16.7)
	Wiraswasta	2 (6.6)	2 (6.7)
	Tidak bekerja / IRT	14 (46.7)	8 (26.7)
	Lain lain	3 (10)	5 (16.7)

Keterangan: IRT= ibu rumah tangga; PNS= pegawai negeri sipil; POLRI= Polisi Republik Indonesia; TNI= Tentara Nasional Indonesia

Tabel 2. Spesies *Candida* penyebab kandidiasis vulvovaginalis rekuren di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik Medan (n=30)

Spesies	Jumlah (%)
<i>C.albicans</i>	13 (43.3)
<i>C.parapsilosis</i>	5 (16.6)
<i>C.tropicalis</i>	3 (10)
<i>C.glabrata</i>	2 (6.7)
<i>C.lusitaniae</i>	2 (6.7)
<i>C.guilliermondi</i>	2 (6.7)
<i>C.kefyr</i>	2 (6.7)
<i>C.catelunata</i>	1 (3,3)

Tabel 3. Perbandingan kadar zink plasma antara pasien dan kontrol

Variabel	Zink ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	
	Kasus	Kontrol
Mean	22,85	22,96
SD	3,31	2,75
<i>p-value</i>	0,270	

PEMBAHASAN

Jumlah kasus KVVVR ditemukan terbanyak pada kelompok usia 21 sampai dengan 30 tahun yaitu sebanyak 43,3% dengan usia rerata 29,6 tahun yaitu dalam kelompok 21 sampai dengan 30 tahun. Data ini sama dengan penelitian yang dilakukan Novikova dan Mardh tahun 2002 yang menjumpai usia rerata pasien KVVVR adalah 26,1 tahun.⁹ KVV/KVVVR ditemukan sangat jarang pada usia sebelum pubertas. Insidensinya meningkat secara dramatis pada akhir dekade kedua dari kehidupan dan mencapai puncaknya dalam dua dekade kedepan,¹⁰ itu dikarenakan pada usia prepubertas dan paskamenopause vagina dalam keadaan estrogen yang rendah sehingga jarang menderita KVV/KVVVR.^{11,12}

Nilai rerata kadar zink pada kontrol (22,96 $\mu\text{g}/\text{dl}$) berada di bawah nilai kadar normal zink plasma yaitu 70-125 $\mu\text{g}/\text{dl}$. Hal itu dapat dijelaskan, bahwa perbedaan kadar zink yang beredar di dalam tubuh merupakan jumlah zink yang berhubungan dengan suplai makanan dan persentasenya sesuai yang diserap di saluran pencernaan dan ekskresinya dari ginjal.⁸ Zink dapat ditemukan di berbagai macam

makanan. Protein hewani adalah sumber zink utama dari makanan.¹³ Konsumsi pada negara berkembang dan masyarakat yang banyak mengkonsumsi tumbuhan, bahan makanannya akan banyak mengandung *Phytate*. Dapat dipahami pada keadaan itu kadar zink yang lebih rendah akan dijumpai apabila dibandingkan dengan masyarakat yang banyak mengkonsumsi daging-dagingan seperti pada negara barat. Penyerapan zink juga akan dapat terganggu jika diet yang mengandung protein nabati lebih banyak dibanding protein hewani. *Phytate* banyak ditemukan di roti gandum, sereal, beras dan kacang-kacangan.^{13,14}

Penelitian yang dilakukan Prasad dan kawan-kawan tahun 1963 menyatakan terjadinya peningkatan kemungkinan timbul infeksi yang berhubungan dengan defisiensi zink primer yang berasal dari gangguan diet.¹⁵ Satu dekade kemudian Moynahan tahun 1973 menemukan bahwa pada pasien akrodermatitis enteropatika suatu kelainan penyerapan zink yang bersifat autosomal resesif, terjadi peningkatan kejadian infeksi terutama dengan *Candida*.¹⁶

Dua penelitian sebelumnya didapatkan hasil yang sama dengan penelitian ini, Böhler dan kawan-kawan tahun 1994 pada 21 wanita dengan KVVR menemukan tidak ada perbedaan konsentrasi zink plasma antara pasien KVVR dengan kontrol.¹⁷ Penelitian Zangeneh dan kawan-kawan tahun 2008 pada 51 wanita dengan KVVR juga tidak terdapat perbedaan bermakna konsentrasi zink plasma antara pasien KVVR dan kontrol.⁶ Hasil yang berbeda ditemukan pada penelitian Edman dan kawan-kawan tahun 1986 pada 29 pasien KVVR bahwa kadar zink plasma lebih rendah pada wanita dengan KVVR dibandingkan dengan grup kontrol.¹⁸ Penelitian Spacek dan kawan-kawan tahun 2005 pada 44 pasien KVVR juga menyatakan bahwa terdapat perbedaan kadar zink pada pasien KVVR baik pada saat serangan maupun saat remisi dibandingkan kontrol.⁸

Penelitian ini tidak dapat mendukung pernyataan penelitian sebelumnya yang mengatakan bahwa terjadinya KVVR adalah disebabkan defisiensi zink plasma karena tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara pasien dengan kontrol. Penelitian ini tidak menilai kadar elemen logam lain yang berperan pada penyerapan zink, sehingga kemungkinan lain yang dapat dijelaskan bahwa adanya perbedaan kadar logam lain yang berperan pada penyerapan zink dapat berkontribusi terhadap kemungkinan terjadinya KVVR.⁸

Tidak hilangnya *Candida* setelah episode infeksi sebelumnya dikatakan juga sebagai penyebab terjadinya KVVR. Hal itu diketahui karena hampir 20-25% pasien KVV setelah selesai pengobatan, 30 hari kemudian akan ditemukan kultur yang positif terhadap *Candida*. Mikroorganisme dalam jumlah yang sedikit akan ditemukan persisten pada lumen vagina. Kekambuhan karena tidak hilangnya spesies penyebab diyakini sesuai fakta bahwa rekurensi yang terjadi dalam waktu yang singkat biasanya karena spesies yang sama.^{2,19,20}

Didapatkan *Candida albicans* memiliki persentase 43,3% yang terbanyak sebagai penyebab dari KVVR. Hasil ini sama dengan laporan yang dikeluarkan oleh Peng NL tahun 2008 yang menyatakan bahwa penyebab terbanyak KVVR adalah *Candida albicans*, sedangkan spesies *nonalbicans* hanya 10-20% dari kasus.²¹

Antara 85% dan 95% isolat strain *yeast* yang ditemukan pada vagina adalah *Candida albicans*, dan sisanya adalah disebabkan *Candida nonalbicans* yaitu *Candida glabrata*.² Hal itu dapat dijelaskan berdasarkan kemampuan perlekatan *C.albicans* pada epitel sel vagina lebih kuat dibandingkan strain *Candida* lainnya, yang dapat ditunjukkan dengan hanya sedikit spesies *Candida* lain yang ditemukan

selain *C.albicans*.^{22,23} Sekresi proteinase ditemukan hanya pada beberapa strain *Candida* termasuk strain *C.albicans*. Proteinase jarang atau tidak ditemukan pada spesies *Candida* lainnya. Hal itu dapat menjelaskan alasan *C.albicans* menjadi patogen umum yang menyebabkan KVV/KVVR pada manusia. Proteinase meningkatkan kapasitas *germ tube formation* (GTF) pada *C.albicans* yang menyebabkan peningkatan penetrasi pada garis mukosa.²⁴

Kadar zink plasma pasien KVVR dengan rata-rata 22,85 µg/dl lebih rendah dari kontrol dengan rata-rata 22,96 µg/dl, namun secara statistik tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar zink plasma pasien KVVR dengan kontrol (p=0,270). Secara umum nilai kedua kelompok berada dibawah kadar normal zink plasma yaitu antara 70-125 µg/dl.

KEPUSTAKAAN

1. Donders GGG, Sobel DJ. *Candida* vulvovaginitis: a store with butterfly and a show window. *Mycoses* 2016 ;30: 1-3.
2. Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. *Lancet* 2007 ; 369: 1961-71.
3. Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 2016 ;214(1): 15-21.
4. Watson C, Calabretto H. Comprehensive review of conventional and non-conventional methods of management of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2007 ;47(7) : 262-72.
5. Akimoto-Gunther L, Bonfim-Mendoca Pde S, Takahachi G, Irie MM, Miyamoto S, Consolaro ME, et al. Highlights regarding host-predisposing factors to recurrent vulvovaginal candidiasis: chronic stress and reduced antioxidant capacity. *PLoS One* 2016 ;11(7) : 1-14.
6. Zangeneh M, Siadat SD, Jamshidi M, Alijani M, Farhoudi B, Valizadeh M. Zinc level of serum in recurrent vulvovaginal candidiasis. *Res J Biol Sci* 2008; 3(5): 515-18.
7. Rink L, Kirchner H. Zinc-altered immune function and cytokine production. *J Nutr* 2000 ;130(Suppl 5): 1407S-11S.
8. Spacek J, Jilek P, Buchta V, Forsti M, Hronek M, Holeckova M. The serum level of calcium, magnesium, iron and zinc in patients with recurrent vulvovaginal candidosis during attack, remission and in healthy controls. *Mycoses* 2005; 48(6): 391-5.
9. Novikova N, Mardh PA. Characterization of women with history of recurrent vulvovaginal

- candidosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 ;81(11): 1047-52.
10. Nabhan A. Vulvovaginal candidiasis. *ASJOG* 2006; 3: 73-9.
 11. Sheary B, Dayan L. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Australia Family Physician* 2005; 34(3): 147-50.
 12. Nurjanti L, Hidayah N, Lumintang H. Vulvovaginitis pada pubertas, etiologi dan manifestasi. *Berkala Ilmu Penyakit Kulit dan Kelamin* 2004; 16(1): 39-46.
 13. Prasad AS. Recognition of zinc-deficiency syndromes. *Nutrition* 2001; 17(1): 67-9.
 14. Andrews R. Phytate and phytic acid. [cited 2016 December 30]. Available from URL: <http://www.precisionnutrition.com/all-about-phytates-phytic-acid>
 15. Prasad AS, Miale A, Farid Z, Sandstead HH, Schulert AR. Zinc metabolism in normals and patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hypogonadism and dwarfism. *J Lab Clin Me* 1963 ; 61: 537-49.
 16. Moynahan EJ, Barnes PM. Zinc deficiency and a synthetic diet for lactose intolerance. *Lancet* 1973 ;1(7804): 676-7.
 17. Bohler K, Meisinger V, Klade H, Reinhaller A. Zinc level of serum and cervicovaginal secretion in recurrent vulvovaginal candidiasis. *Genitourin Med* 1994; 70: 308-10.
 18. Edman J, Sobel JD, Taylor ML. Zinc status in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155(5): 1082-5.
 19. Ringdahl EN. Treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am Fam Physician* 2000 ;61(11): 3306-12.
 20. Kubota T. Chronic and recurrent vulvovaginal candidiasis. *Nippon ishikin gakkai zasshi* 1998; 39: 213-8.
 21. Peng NL. Management of recurrent vulvovaginal candidiasis. *SFP* 2008 ;34(1): 61-8.
 22. Sobel JD. Vulvovaginal candidiasis. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, eds. *Sexually Transmitted Disease*. 4th ed. China: McGrawHill; 2008. p. 823-38.
 23. Vijaya D, Dhanalaksmi TA, Kulkarni S. Changing trends of vulvovaginal candidiasis. *J Lab Physicians* 2014; 6(1): 28-30.
 24. Mardh P, Rodrigues AC, Genc M, Novikova N, Oliviera JM, Guaschino S. Facts and myths on recurrent vulvovaginal candidosis- a review on epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, pathogenesis and therapy. *Int J STD AIDS* 2002; 13(8): 522-39.