

# Uji Kepekaan In Vitro Flukonazol Terhadap Spesies *Candida* penyebab Kandidiasis Oral Pada Pasien HIV/AIDS dengan Vitek II

## (In Vitro Susceptibility Test of Fluconazole to *Candida* spp in Patients with Oropharyngeal Candidiasis and HIV/AIDS with Vitek II)

Novianti Rizky Reza\*, Tantari SHW\*\*, Santosa Basuki\*\*

\*Departemen/ SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD dr. Soetomo Surabaya/Rumah Sakit Universitas Airlangga, Surabaya

\*\*Lab/SMF Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/ RSU Dr. Saiful Anwar Malang

### Abstrak

**Latar Belakang:** Kandidiasis oral (KO) merupakan infeksi oportunistik yang sering ditemukan pada pasien dengan *Human immunodeficiency virus* (HIV)/*Acquired immune deficiency syndrome* (AIDS). Penggunaan flukonazol sebagai terapi dan profilaksis KO pada pasien dengan HIV/AIDS secara luas dan tidak adekuat mengakibatkan penurunan kepekaan obat. Penurunan kepekaan flukonazol terhadap spesies *Candida* ditandai adanya peningkatan kadar hambat minimum (KHM) in vitro telah didapatkan pada beberapa laporan. **Tujuan:** Mengevaluasi gambaran hasil uji kepekaan flukonazol terhadap spesies *Candida* penyebab KO pada pasien dengan HIV/AIDS. **Metode:** Penelitian dilakukan secara deskriptif observasional potong lintang dan dilakukan selama 3 bulan di RSUD dr. Saiful Anwar (RSSA). Uji Identifikasi dan kepekaan spesies *Candida* dilakukan dengan menggunakan alat Vitek II. **Hasil:** Didapatkan 33 subjek penelitian dengan 36 isolat spesies *Candida*. *Candida albicans* merupakan spesies terbanyak yaitu sebesar 86%. *C. krusei* sebesar 8%, dan *C. glabrata* 6%. Rentang KHM pada spesies *C. albicans*  $\leq 1$  mg/l – 16 mg/l, *C. glabrata* 4 mg/l, dan *C. krusei* 2 mg/l-32 mg/l. Sebanyak 83% isolat *C. albicans* sensitif terhadap flukonazol sedangkan isolat *non-albicans* didapatkan resistensi sebanyak 8%. **Simpulan:** Sebagian besar isolat *C. albicans* masih sensitif terhadap flukonazol dan resistensi terhadap flukonazol ditemukan pada isolat *C. krusei*.

**Kata kunci:** uji kepekaan, flukonazol, *Candida*, kandidiasis oral, HIV/AIDS.

### Abstract:

**Background:** Oral candidiasis (OC) was the most common opportunistic infection in HIV/AIDS. Widespread and inadequate use of fluconazole as a prophylaxis and therapy in OC resulted in decreasing susceptibility. Decreased susceptibility of fluconazole will show the increasing in vitro Minimum Inhibitory Concentration (MIC) was reported in some studies. **Purpose:** To determine in vitro susceptibility of fluconazole to *Candida* spp in patients with Oropharyngeal Candidiasis and HIV/AIDS. **Methods:** The study design was descriptive, observational, cross sectional study for three months in Saiful Anwar Hospital Malang. Species identification and fluconazole susceptibility used Vitek II. **Result:** Thirty three subject with 36 *Candida* isolates. *Candida albicans* was the most common species identified in 86% isolates, *C. krusei* 8%, and *C. glabrata* 6%. *C. albicans* had MIC between  $\leq 1$  mg/l – 16 mg/l, *C. glabrata* 4mg/l, dan *C. krusei* 2 mg/l - 32 mg/l. Sensitivity of *C. albicans* to fluconazole was demonstrated in 83% isolates and resistance of *non-albicans* was found in 8% isolates. **Conclusion:** Most common isolates found was *C. albicans* which show sensitivity to fluconazole, resistance was found in *C. krusei* isolates.

**Keywords:** susceptibility, fluconazole, *candida*, oral candidiasis, HIV/AIDS.

Alamat korespondensi: Novianti Rizky Reza, Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: (031) 5501609, email: novianti.rizky.reza@gmail.com

### PENDAHULUAN

Kandidiasis oral (KO) merupakan manifestasi kulit dan mukosa yang paling sering ditemukan pada pasien dengan *Human immunodeficiency virus* (HIV) *infection/Acquired immune deficiency syndrome*

(AIDS). Kandidiasis oral merupakan infeksi pada mukosa yang disebabkan oleh spesies *Candida*. Hampir 90% pasien dengan HIV/AIDS mengalami KO sepanjang perjalanan penyakitnya. Kandidiasis oral dapat muncul pada semua stadium penyakit,

namun paling sering ditemukan pada pasien dengan jumlah sel T CD4 < 200/mm<sup>3</sup>. Penyebab KO pada pasien dengan HIV/AIDS yang paling sering ditemukan adalah jenis *Candida albicans* (88.8%), namun pada beberapa penelitian didapatkan juga adanya kenaikan penyebab KO *non-albicans* seperti pada penelitian di Surabaya 2008.<sup>1-3</sup>

Penggunaan agen antijamur merupakan kemajuan yang berarti pada penatalaksanaan KO pada pasien dengan HIV/AIDS. Berdasarkan WHO flukonazol dan mikonazol merupakan pilihan terapi lini pertama pada kasus KO pada pasien HIV/AIDS. Flukonazol merupakan pilihan antijamur yang aman, murah, efektif, dan tersedia di Indonesia, selain itu obat topikal seperti nistatin maupun oral seperti ketokonazol dan itraconazol juga digunakan sebagai pilihan terapi pada kandidiasis oral.<sup>1</sup>

Flukonazol pada pasien KO dengan HIV/AIDS digunakan sebagai terapi jangka panjang dan juga profilaksis. Penggunaan agen antijamur jangka panjang pada kasus KO dapat mengakibatkan timbulnya resistensi terhadap antijamur. Penggunaan flukonazol secara luas pada kasus KO dilaporkan berhubungan dengan spesies kandida dan penurunan kepekaan *in vitro* terhadap flukonazol. Beberapa faktor yangengaruhi penurunan kepekaan pada terapi KO antara lain dapat disebabkan oleh 2 hal yaitu: perubahan spesies penyebab dari golongan *albicans* ke *non-albicans* yang memiliki resistensi intrinsik seperti *C. glabrata* dan *C. krusei*; serta timbulnya resistensi terhadap golongan azol.<sup>4-6</sup>

Perubahan spesies penyebab KO merupakan salah satu faktor timbulnya resistensi. Pada awal tahun 1980 spesies *Candida non-albicans* didapatkan hanya pada 3,4% isolat pasien dengan HIV/AIDS dan pada tahun 1990 angkanya didapatkan meningkat sampai 16,8%.<sup>7-10</sup>

Beberapa *Candida non-albicans* seperti *C. glabrata* dan *C. krusei* merupakan spesies yang kurang sensitif terhadap flukonazol dibandingkan dengan *C. albicans*. Adanya resistensi sekunder terhadap flukonazol dapat muncul pada *C. albicans* dan *C. glabrata* selama proses terapi. Hal ini dapat disebabkan adanya mutasi gen ERG11p resistensi spesies *Candida* dan peningkatan *drug efflux pumps*.<sup>11-13, (15)</sup>

Penurunan kepekaan spesies *Candida* terutama golongan *albicans* secara *in vitro* yang ditandai dengan adanya peningkatan kadar hambat minimal (KHM) terhadap flukonazol telah dilaporkan pada beberapa penelitian. Pada penelitian di Jerman 1994, uji kepekaan pada isolat *C. albicans* dengan metode mikrodilusi didapatkan KHM  $\geq$  25mg/L dan secara klinis ditandai dengan adanya KO yang non responsif

terhadap pemberian flukonazol dosis 400 mg.<sup>14</sup>

Penurunan kepekaan terhadap flukonazol dapat dilihat berupa adanya peningkatan dosis obat maupun adanya resistensi pada KO. Resistensi pada kasus KO mulai dilaporkan sejak tahun 1990.<sup>15</sup> Penelitian yang dilakukan di berbagai tempat menunjukkan resistensi spesies *Candida* terhadap flukonazol berkisar antara 6-36%. Lattif *et al* pada tahun 2004 di India melaporkan sebanyak 5% isolat spesies *Candida* resisten terhadap flukonazol. Sedangkan Nur Fithria (2012) di Yogyakarta dengan menggunakan metode difusi cakram melaporkan resistensi *C. albicans* dan *C. non-albicans* pada HIV/AIDS terhadap flukonazol sebesar 41,18% dan 57,14%.<sup>16-19</sup>

## METODE

Penelitian dilakukan secara deskriptif observasional potong lintang selama 3 bulan di RSUD. dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang. Seluruh pasien HIV/AIDS dengan KO yang memenuhi kriteria penerimaan dan penolakan disertakan sebagai subjek penelitian. Kriteria penerimaan pada studi ini adalah berusia 15 tahun atau lebih serta bersedia menjadi subjek penelitian dan menandatangani *informed consent*. Sedangkan untuk kriteria penolakan adalah pasien dengan hasil kultur yang negatif. Pada subjek penelitian dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, kemudian dilakukan pengambilan apusan dari mukosa rongga mulut. Apusan dibiakkan pada agar sabaraoud dan kemudian dilakukan uji identifikasi dan kepekaan dengan menggunakan Vitek II.

## HASIL

Penelitian ini menunjukkan sebanyak 33 pasien KO dengan HIV/AIDS yang memenuhi kriteria inklusi sebagai subjek penelitian. Pasien laki-laki didapatkan sebanyak 21 orang dan perempuan sebanyak 12 orang. Usia rata-rata pada penelitian ini adalah 33,18 tahun. Sebagian besar subjek penelitian tidak bekerja (48%). Sebanyak 39% subjek penelitian memiliki jenjang pendidikan setara SMA dan 55% pasien telah menyelesaikan pendidikan dasar (Tabel 1).

Gambaran klinis KO pada penelitian ini didapatkan keluhan utama pada sebagian besar kasus berupa adanya bercak putih pada rongga mulut sebanyak 32 orang (97%). Lokasi tersering KO adalah pada lidah yang terdapat pada 15 orang (45%) dan sebagian besar subjek menderita KO pada beberapa lokasi (lidah, mukosa, palatum, dan sudut mulut) sebanyak 52%. Subjek penelitian yang mengalami KO untuk pertama kali sebanyak 26 orang (79%). Penggunaan obat anti jamur sistemik dan topikal didapatkan pada sebanyak 1 orang (3%) dan 6 orang

(18%). Diagnosis KO tersering adalah tipe pseudomembran, ditemukan pada 29 pasien (88%). Terapi sistemik pada kasus KO dengan menggunakan flukonazol didapatkan sebanyak 4 kasus (12%) dan

ketokonazol sebanyak 1 kasus (3%), sedangkan terapi topikal berupa nystatin oral drop didapatkan pada 28 kasus (85%) (Tabel 2).

**Tabel 1.** Karakteristik demografis pasien kandidiasis oral dengan HIV/AIDS di Rumah Sakit Syaiful Anwar Malang

Variabel		Jumlah	(%)
Jenis kelamin	Laki-laki	21	64%
	Perempuan	12	36%
Usia	Remaja akhir (17-25 tahun)	8	24%
	Dewasa awal (26-35 tahun)	15	45%
	Dewasa akhir (36-45 tahun)	6	18%
	Usia pertengahan (46-59 tahun)	3	9%
	Usia lanjut (>60 tahun)	1	3%
Pekerjaan	Tidak bekerja	16	48%
	Pegawai Negeri Sipil	0	0
	Pegawai swasta	8	24%
	Buruh	6	18%
	Wiraswasta	3	9%
Pendidikan	Tidak pernah bersekolah	1	3%
	Tamat pendidikan setingkat SD/SMP	18	55%
	Tamat pendidikan setingkat SMA	13	39%
	Tamat pendidikan setingkat S1/D3	1	3%
	Jumlah	33	100%

**Tabel 2.** Distribusi gambaran klinis kandidiasis oral pada pasien dengan HIV/AIDS di Rumah Sakit Syaiful Anwar Malang

Keluhan Utama	Variabel	Jumlah	(%)
	Keluhan Utama	Bercak putih pada rongga mulut	32
Bercak merah pada rongga mulut		1	3%
Lokasi	Mukosa	1	3%
	Lidah	15	45%
	Campuran	17	52%
Frekuensi	Pertama kali	26	79%
	Kumat-kumatan	7	21%
Riwayat pengobatan	Anti Jamur sistemik		
	Ya	1	3%
	Tidak	32	97%
	Anti Jamur topikal		
	Ya	6	18%
	Tidak	27	82%
Diagnosis	KO tipe pseudomembran	29	88%
	KO tipe eritematus	1	3%
	KO tipe campuran	3	9%
Terapi	Sistemik: Flukonazole	4	12%
	Lain-lain	1	3%
	Topikal: Nystatin oral drop	28	85%

Keterangan: KO = kandidiasis oral.

**Tabel 3.** Karakteristik subjek penelitian berdasarkan status HIV/AIDS

Variabel		Jumlah	(%)
Jalur penularan HIV/AIDS	Homoseksual	2	6%
	Heteroseksual	22	67%
	Biseksual	2	6%
	Jarum suntik	5	15%
	Lain-lain (lebih dari 1 faktor risiko, penggunaan tattoo)	2	6%
Durasi HIV	< 1 bulan	17	52%
	1-6 bulan	9	27%
	> 6 bulan	7	21%
Stadium HIV	Stage I	0	0%
	Stage II	5	15%
	Stage III	16	48%
	Stage IV	12	36%
ARV	Ya	4	12%
	Tidak	29	88%

Keterangan: HIV = *Human immunodeficiency virus* ; AIDS = *Acquired immune deficiency syndrome*; ARV = Antiretroviral

Jalur penularan HIV/AIDS secara heteroseksual ditemukan pada sebanyak 22 orang (67%), sedangkan *Intravena Drug Users* dan homoseksual sebesar 5 orang (15%) dan 2 orang (6%). Sebagian besar subjek penelitian berada pada HIV stage III dan IV yaitu sebesar 16 orang (48%) dan 12 orang (36%). Penggunaan ART didapatkan pada 4 (12%) subjek penelitian (Tabel 3).

Dari 33 subjek penelitian didapatkan 36 isolat spesies *Candida* penyebab KO pada pasien dengan HIV/AIDS karena pada 3 subjek penelitian didapatkan adanya lebih dari 1 jenis spesies *Candida* penyebab KO. Spesial *C. albicans* masih merupakan penyebab utama KO pada pasien dengan HIV/AIDS di RSSA, yaitu ditemukan sebanyak 31 isolat (86%), sedangkan golongan *non-albicans* ditemukan sebanyak 5 isolat (14%) (Tabel 4).

**Tabel 4.** Hasil identifikasi dan uji kepekaan flukonazol pada spesies *Candida* penyebab KO pada pasien dengan HIV/AIDS di Rumah Sakit Syaiful Anwar Malang

Variabel	Jumlah	(%)	
Spesies	<i>C. albicans</i>	31	86%
	<i>C. glabrata</i>	2	6%
	<i>C. krusei</i>	3	8%
Uji Kepekaan	Sensitif	32	89%
	Intermediet	1	3%
	Resisten	3	8%

**Tabel 5.** Rentang KHM untuk spesies *Candida* penyebab KO terhadap flukonazol di Rumah Sakit Syaiful Anwar Malang

Spesies	Pola Kepekaan	n	(%)	Rentang KHM	
<i>C. albicans</i>	Sensitif	30	83%	1 mg/L - 2 mg/L	
	Intermediet	1	3%	16 mg/L	
	Resisten	0	0	0	
<i>C. non-albicans</i>					
	<i>C. glabrata</i>	Sensitif	2	6%	4 mg/L
		Intermediet	0	0	0
Resisten		0	0	0	
<i>C. krusei</i>	Sensitif	0	0	0	
	Intermediet	0	0	0	
	Resisten	3	8%	2-32 mg/L	

Keterangan: KHM = kadar hambat minimum

Uji kepekaan, isolat spesies *Candida* penyebab KO pada pasien HIV/AIDS menunjukkan sebagian besar spesies *Candida* masih sensitif terhadap flukonazol (89%). Sebanyak 3 sampel (8%) didapatkan resisten terhadap flukonazol (Tabel 4). Kadar hambat minimum pada kelompok isolat *C. albicans* yang sensitif terhadap flukonazol berkisar antara <1 mg/L–2 mg/L. Sedangkan pada pola kepekaan intermediet didapatkan KHM 16 mg/L. Untuk kelompok *non-albicans* didapatkan *C. glabrata* yang sensitif terhadap flukonazol dengan KHM 4 mg/L dan *C. krusei* yang resisten terhadap flukonazol dengan rentang KHM 2-32 mg/L (Tabel 5).

## PEMBAHASAN

Penelitian ini mendapatkan data demografis berupa usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan dan pekerjaan. Rentang usia terbanyak ditemukan pada kelompok dewasa yaitu sebesar 63%. Data Ditjen PPM & PL Depkes RI tahun 2009 didapatkan bahwa lebih dari 50% pasien HIV/AIDS adalah kelompok dewasa muda dan usia produktif. Hal serupa juga didapatkan pada berbagai penelitian KO bahwa pasien HIV/AIDS antara lain di Lagos, Nigeria pada tahun 2008 didapatkan sebanyak 88.7% subjek berada pada usia dewasa.<sup>16,19,20</sup>

Penelitian ini menunjukkan 21 pasien (64%) jenis kelamin laki-laki dan 12 pasien (36%) perempuan. Faktor hormonal tidak berperan pada KO, sehingga secara umum tidak didapatkan adanya perbedaan kejadian penyakit ini berdasarkan jenis kelamin. Infeksi HIV/AIDS merupakan salah satu penyakit yang memiliki dampak sosial yang besar. Pada 90% pasien dengan HIV/AIDS diperkirakan akan mengalami penyakit pada rongga mulut sehingga akan memberikan efek pada kualitas hidup, dan salah satunya adalah pada sektor pekerjaan. Pada penelitian tersebut sebanyak 59.4% subjek penelitian tidak memiliki pekerjaan. Tingkat pendidikan pada penelitian ini sebanyak 18 orang (55%) subjek telah menyelesaikan pendidikan dasar dan 13 orang (39%) subjek telah menyelesaikan pendidikan setingkat SMA. Pasien HIV/AIDS dengan latar belakang pendidikan yang rendah dan sosioekonomi yang rendah memiliki kesehatan oral yang buruk sehingga lebih mudah mengalami penyakit pada rongga mulut.<sup>20-22</sup>

Jalur penularan HIV pada penelitian ini paling banyak didapatkan adalah secara heteroseksual yaitu sebanyak 67%. Hal ini serupa dengan gambaran umum HIV/AIDS di Jawa Timur dimana penularan utama HIV/AIDS terutama melalui heteroseksual sebanyak 69.6% sedangkan napza sebanyak 21.9%. Penelitian di Paris tahun 1994 menunjukkan bahwa

KO dan resistensi flukonazol lebih sering ditemukan pada kasus HIV/AIDS pada pengguna jarum suntik. Keluhan utama tersering berupa bercak putih pada rongga mulut (97%) dengan diagnosis KO tipe pseudomembran. Hasil penelitian yang sama dilakukan di India pada tahun 2013 dimana KO tipe pseudomembran ditemukan sebanyak 72%. Pemberian ART pada pasien HIV/AIDS dapat menurunkan angka kejadian KO secara signifikan. Pada penelitian sebagian besar subjek penelitian merupakan pasien baru HIV/AIDS yang belum menerima ART.<sup>23-26</sup>

Penggunaan obat antijamur baik sistemik maupun topikal dijumpai pada penelitian ini. Sebanyak 1 orang (3%) didapatkan menggunakan obat antijamur sistemik yaitu flukonazol oral 150 mg. Sedangkan penggunaan anti jamur topikal didapatkan lebih sering yaitu sebanyak 18%. Sebagian besar pasien dengan riwayat terapi antijamur baik sistemik maupun topikal masih didapatkan adanya infeksi jamur.

Pada penelitian ini didapatkan 33 subjek penelitian dan 36 pertumbuhan spesies *Candida*. Pada 3 subjek penelitian didapatkan pertumbuhan lebih dari jenis spesies *Candida*. Spesies penyebab KO pada pasien dengan infeksi HIV/AIDS yang paling banyak ditemukan pada penelitian ini adalah *Candida albicans* yaitu sebesar 86%. Sedangkan *Candida non-albicans* pada penelitian ini didapatkan sebanyak 14% yang terdiri dari 2 spesies yaitu *C. glabrata* dan *C. krusei*. Pada penelitian di Yogyakarta pada tahun 2012 didapatkan *C. non-albicans* merupakan penyebab utama KO sebanyak 65.62%, begitu juga dengan penelitian di Surabaya pada tahun 2007 dimana Spesies *Candida non-albicans* didapatkan sebesar 55.26%.<sup>10,18,19,26</sup>

Identifikasi spesies *Candida* dengan Vitek II dilakukan dengan metode spektrofotometri, sedangkan uji kepekaan dilakukan dengan metode mikrodilusi. Alat ini memiliki kelebihan, antara lain waktu identifikasi dan uji kepekaan yang lebih pendek jika dibandingkan dengan metode tradisional. Penggunaan alat Vitek II sebagai alat identifikasi dan uji kepekaan pada yeast ini telah disetujui oleh FDA pada tahun 2006.<sup>27,28</sup>

Seluruh sampel *Candida* dilakukan uji kepekaan terhadap flukonazol dengan metode mikrodilusi secara otomatis dengan menggunakan alat Vitek 2. Hasil uji kepekaan didapatkan dalam bentuk konsentrasi hambat minimal, yang dikelompokkan menjadi 3 yaitu sensitif, intermediet (*dose dependent*) dan resisten. Pada penelitian ini didapatkan KHM  $\leq 1$  mg/L terdapat pada sebagian besar sampel *C. albicans*. Sedangkan KHM tertinggi didapatkan sebesar 32 mg/L pada spesies *C. krusei*. Penelitian

serupa yang dilakukan di Itali tahun 2010 menunjukkan rentang KHM *C. albicans* terhadap flukonazol dengan metode Vitek II berkisar antara < 1 mg/l sampai dengan 16 mg/l. Sedangkan rentang KHM *C. glabrata* berkisar antara  $\leq 1$  sampai dengan  $\geq 64$  mg/L dan *C. krusei* 8 sampai dengan 32 mg/l. Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) secara mikrodilusi pada penelitian yang sama menunjukkan pada *C. albicans* berkisar antara 0.12-16 mg/l, *C. glabrata* 0.5-128 mg/l dan *C. krusei* 8-128 mg/l. Pada penelitian tersebut tidak didapatkan adanya perbedaan kategori kepekaan spesies *Candida* berdasarkan antara Vitek II dan mikrodilusi. Adanya perubahan KHM secara in vitro dapat menimbulkan kegagalan proses pengobatan dan munculnya kasus resistensi terhadap antijamur.<sup>29,30</sup>

Penelitian ini menunjukkan sebagian besar *C. albicans* memiliki KHM  $\leq 1$  mg/ml dan satu sampel dengan KHM 16 mg/L. Berdasarkan hasil penelitian pada uji kepekaan spesies *Candida* terhadap flukonazol dengan KHM < 2mg/L didapatkan 90% pasien akan memberikan respon pengobatan yang baik secara klinis. Sedangkan pada peningkatan KHM 4mg/L didapatkan penurunan perbaikan klinis menjadi 66%.<sup>30</sup>

Interpretasi hasil uji kepekaan spesies *Candida* terhadap flukonazol berdasarkan EUCAST, didapatkan sebanyak 28 sampel (88%) spesies *Candida albicans* sensitif terhadap flukonazol dan 1 sampel (3%) memerlukan penyesuaian dosis flukonazol. Flukonazol pada saat ini merupakan terapi lini utama kasus KO pada pasien dengan HIV/AIDS. Penggunaan flukonazol di kalangan pasien HIV/AIDS di RSSA Malang pada terapi KO hanya didapatkan pada 12% subjek penelitian.<sup>2</sup>

Peningkatan KHM dan resistensi terhadap flukonazol didapatkan pada 3 sampel (8%) yang seluruhnya merupakan spesies *Candida non-albicans* yaitu *C.krusei*. *C. krusei* merupakan spesies *Candida non albicans* yang sering ditemukan pada KO pasien dengan HIV/AIDS bersama dengan *C. glabrata*. Pada kedua jenis *Candida* terdapat peningkatan KHM in vitro yang menyebabkan peningkatan dosis secara klinis dan juga resistensi pengobatan. *C. krusei* merupakan spesies *Candida* dengan resistensi intrinsik terhadap flukonazol. Hal ini dapat dilihat dari perbedaan pada KHM pada spesies *C. albicans* dan *C. krusei*.<sup>30,31</sup>

Hasil penelitian ini ditemukan *C. glabrata* pada 2 sampel (6%). Seluruh spesies *C. glabrata* masih sensitif terhadap flukonazol dengan KHM. Resistensi *C. glabrata* dapat muncul segera setelah paparan terhadap flukonazol. Pada *C. glabrata* yang mengalami peningkatan KHM invitro ditemukan

adanya upregulasi pada CDR1 dan CDR serta adanya peningkatan ekspresi ERG11.<sup>32</sup>

Hasil penelitian ini juga mendapatkan angka resistensi terhadap flukonazol berbeda dengan penelitian serupa yang dilakukan di Yogyakarta, dimana sebanyak 41.8% *C. albicans* dan 57.14% *C. non-albicans* resisten terhadap flukonazol. Perbedaan pada kedua penelitian ini disebabkan metode pengambilan sampel yang berbeda, dimana pada penelitian kami menggunakan metode yang diambil pada pasien dengan apusan mukosa gejala klinis KO. Sedangkan pada penelitian di Yogyakarta dilakukan bilasan orofaring baik dengan atau tanpa gejala.<sup>18</sup>

Resistensi terhadap anti jamur flukonazol dikelompokkan menjadi dua yaitu resistensi intrinsik dan resistensi ekstrinsik. Pada resistensi ekstrinsik didapatkan adanya perubahan pola kepekaan spesies *Candida* yang sebelumnya sensitif terhadap terapi antijamur menjadi resisten. Sedangkan pada resistensi intrinsik spesies *Candida* penyebab KO telah terjadi sejak awal terhadap terapi antijamur. Pada penelitian ini didapatkan adanya resistensi intrinsik berupa infeksi yang disebabkan oleh *C. krusei*. Resistensi infeksi spesies *C. krusei* ditemukan pada 3 sampel (8%). Resistensi flukonazol pada *C. krusei* disebabkan oleh karena gangguan pada enzim *14a-demethylase* sehingga menyebabkan kegagalan pada fungsi inhibisi flukonazol. Penggunaan flukonazol dalam terapi sebelumnya merupakan salah satu faktor munculnya *C. krusei* pada pasien imunokompromais, namun pada ketiga sampel *C. krusei* tidak didapatkan adanya riwayat penggunaan flukonazol sebelumnya.<sup>33-35</sup>

Resistensi terhadap flukonazol banyak ditemukan pada pasien dengan penggunaan flukonazol dalam jangka panjang, Pada penelitian ini resistensi terhadap flukonazol disebabkan oleh spesies *Candida* penyebab KO yaitu oleh *C. krusei* yang memang secara intrinsik resisten terhadap flukonazol. Hasil penelitian ini tidak menunjukkan adanya spesies *C. albicans* yang resisten terhadap flukonazol. Hasil uji kepekaan ini menunjukkan hal yang berbeda jika dibandingkan dengan penelitian di Yogyakarta (2012) dimana didapatkan jumlah sampel *Candida* yang resisten terhadap flukonazol lebih rendah. Hal ini diakibatkan karena pada penelitian ini sebagian besar subjek penelitian merupakan pasien HIV/AIDS yang baru terdiagnosis dan belum pernah mendapat terapi profilaksis. Pada pasien HIV/AIDS lama yang telah menerima terapi ARV didapatkan penurunan angka kejadian KO. Pemberian ART pada pasien dengan HIV/AIDS akan menyebabkan penurunan angka kejadian KO secara signifikan.<sup>18</sup>

Faktor-faktor seperti KO rekuren, riwayat

penggunaan antijamur sebelumnya diduga menjadi faktor yang menyebabkan perbedaan spesies *Candida*. Perbedaan spesies *Candida* pada subjek penelitian dengan faktor faktor seperti KO rekuren dan adanya penggunaan antifungal sebelumnya diduga sebagai faktor predisposisi perubahan jenis menjadi spesies *Candida non-albicans*. Hal ini dapat disebabkan pada pasien dengan KO rekuren pasien akan terpapar juga dengan penggunaan antijamur sehingga mendukung hipotesis sebelumnya. Selain itu pada perjalanan penyakit HIV/AIDS yang lanjut juga ditemukan kolonisasi jamur yang luas.<sup>16</sup>

*Gabriel, Maenza* dan *Andrew* pada satu penelitian melaporkan selain adanya paparan terhadap flukonazol sebelumnya, adanya immunosupresi yang lanjut juga merupakan faktor risiko mayor untuk terjadinya resistensi terhadap flukonazol. Pada penelitian ini subjek penelitian dengan sampel *Candida* yang resisten terhadap flukonazol terdapat pada HIV/AIDS stadium III dan stadium IV. Hal ini sesuai bahwa pada pasien dengan HIV/AIDS dimana semakin menurun imunitas pasien dan semakin meningkat stadium HIV/AIDS maka terjadi perubahan spesies penyebab ke golongan *non-albicans* dan resistensi semakin meningkat.<sup>16</sup>

Pada penelitian ini ditemukan adanya satu sampel spesies *C. albicans* yang mengalami peningkatan KHM dan tidak ditemukan adanya sampel yang resisten terhadap flukonazol. Sedangkan pada spesies *C. non-albicans* ditemukan 3 isolat yang resisten terhadap flukonazol. Identifikasi dan uji kepekaan spesies *Candida* penyebab KO pada pasien dengan HIV/AIDS perlu dilakukan untuk tatalaksana yang lebih tepat. Pada penelitian ini tidak mempelajari faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya peningkatan KHM dan korelasi klinisnya. Sehingga dibutuhkan penelitian yang lebih lanjut untuk mempelajari faktor-faktor tersebut.

#### KEPUSTAKAAN

1. Tschachler E, Bergstresser, Stingl G. HIV-related skin diseases. *Lancet* 1996; 348: 659-63.
2. Zanzanaro PCQ, McGrit LY, Mamelak AJ, Nguyen RHN, Martiins CR. Cutaneous manifestations of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: An institutional urban clinic experience. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 581-8.
3. Wahyuli HN, Suyoso S, Prakoeswa CRS. Manifestasi klinis dan identifikasi spesies penyebab kandidiasis oral pada pasien HIV/AIDS di RSUD dr. Soetomo Surabaya. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin* 2010; 22: 11-6.
4. Sobel JD, Akins RA. The role of resistance in *Candida* infections: Epidemiology and treatment. In *Antimicrobial Drug Resistance 2017*. Springer International Publishing. p. 1075-1097
5. Revankar SG, Kirkpatrick WR, McAtee RK, Dib OP, Forthegill AW, Redding SW, et al. A randomized trial of continuous or intermittent therapy with fluconazole for oropharyngeal candidiasis in HIV-infected patients: clinical outcomes and development of fluconazole resistance. *Am J Med* 1998; 105: 7-11.
6. Salari S, Khosravi AR, Mousavi SA, Nikbakht-Brojeni GH. Mechanisms of resistance to fluconazole in *Candida albicans* clinical isolates from Iranian HIV-infected patients with oropharyngeal candidiasis. *JMM* 2016; 26(1): 35-41.
7. Barchiesi F, Morbiducci V, Ancarani F, Scalise G. Emergence of oropharyngeal candidiasis caused by non-albicans species of *Candida* in HIV infected patients. *Eur J Epidemiol* 1993; 9: 455-6.
8. Ben-Ami R, Giladi M. Fluconazole-resistant *Candida*: collateral damage associated with prior antibacterial exposure? *Future Microbiol* 2012;7(9): 1029-31.
9. Mane A, Panchvalli, Bembalkar S, Risbud A. Species distribution and antifungal susceptibility of oral *Candida* colonizing or infecting HIV infected individuals. *Indian J Med Res* 2010; 131: 836-8.
10. Zain ME, Mahdy HM, Hemdan MA. Increasing susceptibility of clinical isolates of *Candida* species to azole antifungal drugs. *J Appl Sci Res* 2009; 5(10): 1325-34.
11. Hamza OJM, Matee MIN, Moshi MJ, Simon ENM, Mugusi F, Mikx FHM, et al. Species distribution and in vitro antifungal susceptibility of oral yeast isolates from Tanzanian HIV-infected patients with primary and recurrent oropharyngeal candidiasis. *BMC Microbiology* 2008; 8: 135.
12. Mulu A, Kassu A, Anagaw B, Moges B, Gelaw A, Alemayehu M, et al. Frequent detection of 'azole' resistant *Candida* species among late presenting AIDS patients in northwest Ethiopia. *BMC infectious disease* 2013; 13: 82.
13. Guo H, Xie SM, Li SX, Song YJ, Zhong XY, Zhang H. Involvement of mitochondrial aerobic respiratory activity in efflux-mediated resistance of *Candida albicans* to fluconazole. *JMM* 2017. 19-21.
14. Ruhnke M, Eigler A, Tennagen I, Geiseler B, Engelmann E, Trautmann M. Emergence of

- fluconazole-resistant strains of *Candida albicans* in patients with recurrent candidosis and human immunodeficiency virus infection. *J Clin Microbiol* 1994; 32 (9): 2092-8.
15. Walmsley S, King S, McGeer A, Ye Y, Richardson S. Oropharyngeal candidiasis in patients with human immunodeficiency virus: correlation of clinical outcome with in vitro resistance, serum azole levels, and immunosuppression. *CID* 2001; 32(11): 1554-61.
  16. Enwuru CA, Ogunledun A, Idika N, Enwuru NV, Ogbonna E, Aniedobe M, et al. Fluconazole resistant opportunistic oro-pharyngeal *Candida* and non *Candida* yeast-like isolates from HIV infected patients attending ARV clinics in Lagos, Nigeria. *J. African H. Sci* 2008; 8(3): 142-8.
  17. Latiff AA, Banerjee U, Prasad R, Biswas A, Wig N, Mukhopadhyay G, et al. Susceptibility pattern and molecular typing of species-specific *Candida* in oropharyngeal lesion of Indian human immunodeficiency virus-positive patient. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 1260-2.
  18. Astuti NF. Perbandingan Resistensi *Candida albicans* dan *Candida non-albicans* terhadap flukonazol dan nistatin (Kajian pada bilasan orofaring pasien dengan Human Immunodeficiency Virus di RSUD. Dr. Sardjito Yogyakarta). Thesis 2012.
  19. Walangare T, Hidayat T, Basuki S. Profil Spesies *Candida* pada Pasien Kandidiasis oral dengan infeksi HIV & AIDS Berkala Ilmu Kesehatan Kulit Kelamin 2014; 26: 1-7.
  20. Ditjen PPM & PL Depkes RI. Statistik kasus HIV/AIDS di Indonesia. Jakarta; 2013. Available from: <http://depkes.go.id>. Update 1 januari 2016.
  21. Waleed AA, Rasheed RH, Karhoot JM. Prevalence of *Candida* species and oral candidiasis during menstrual cycle in a sample of women in Baghdad city. *The Iraqi postgraduate medical journal* 2009; 1(1): 73-8.
  22. Bajomo AS, Yusuf OA, Rudolph MJ, Tsotsi Norma. Impact of oral lesions among south african adult with HIV/AIDS on oral health-related quality of life. *J. Dent. Sci* 2013; 8: 412-17.
  23. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur. Profil Kesehatan Provinsi Jawa Timur. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur 2013. Available from: [http://www.depkes.go.id/resources/download/profil/PROFIL\\_KES\\_PROVINSI\\_2013/15\\_Prov\\_Jatim\\_2013.pdf](http://www.depkes.go.id/resources/download/profil/PROFIL_KES_PROVINSI_2013/15_Prov_Jatim_2013.pdf). Update 1 januari 2016.
  24. Chavanet P, Lopez J, Grappin M, Bonnin A, Duong M, Waldner A, et al. Cross-sectional study of the susceptibility of *Candida* isolates to antifungal drugs and in vitro-in vivo correlation in HIV-infected patients. *AIDS* 1994; 8(7): 945-50.
  25. Maurya V, Srivastava A, Mishra J, Gaiind R, Marak RSK, Tripathi AK, et al. Oropharyngeal candidiasis and *Candida* colonization in HIV positive patients in northern India. *J Infect Dev Ctries* 2013; 7(8): 608-13.
  26. Patel PK, Erlandsen JE, Kirkpatrick WR, Berg DK, Westbrook SD, Loudon C, et al. The changing epidemiology of oropharyngeal candidiasis in patients with HIV/AIDS in the era of antiretroviral therapy. *AIDS Res Tret* 2012; 2012: 262471.
  27. Graf B, Adam T, Zill E, Göbe UB. Evaluation of the VITEK 2 system for rapid identification of yeasts and yeast-like organism. *J. Clin. Microbiol* 2000; 38(5): 1782-5.
  28. Meurman O, Koskensalo A, Rantakokko-Jalava K. Evaluation of Vitek 2 for identification of yeasts in the clinical laboratory. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 591-3.
  29. Hamza OJ, Matee IM, Moshi MJ, Simon ENM, Mugusi F, Mikx FHM, et al. Species distribution and in vitro antifungal susceptibility of oral yeast isolates from Tanzanian HIV-infected patients with primary and recurrent oropharyngeal candidiasis. *BMC Microbiol* 2008; 8: 135.
  30. Borghi E, Iatta R, Sciota R, Blassoni C, Cuna T, Montagna MT, et al. GISIA3 study antifungal susceptibility of invasive fungal microdilution reference method for testing susceptibility test and CLSI broth comparative evaluation of the Vitek 2 yeast. *J Clin Microbiol* 2010, 48(9): 3153-7.
  31. Rodríguez-Tudela JL, Almirante B, Rodríguez-Pardo D, Laguna F, Donnelly JP, Mouton JW, et al. Correlation of the MIC and Dose/MIC ratio of fluconazole to the therapeutic response of patients with mucosal candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51(10): 3599-604.
  32. Redding SW, Kirkpatrick WR, Saville S, Coco BJ, White W, Fothergill A. Multiple patterns of resistance to fluconazole in *Candida glabrata* isolates from a patient with oropharyngeal candidiasis receiving head and neck radiation. *J Clin Microbiol* 2003; 41(2): 619-22.
  33. Pereaand S, Patterson TF. Antifungal resistance in pathogenic fungi. *Clin Infect Dis* 2002; 35(9): 1073-80.

34. Shantanam J, Yahaya N, Aziz MN. Species distribution and antifungal susceptibility patterns of *Candida* species: is low susceptibility to itraconazole a trend in Malaysia?. *Med J Malaysia* 2013; 68(4): 343-7.
35. Orozco AS, Higginbotham LM, Hitchcock CA, Parkinson T, Falconer D, Ibrahim AS, et al. Mechanism of fluconazole resistance in *Candida krusei*. *Antimicrob. Agents Chemother* 1998; 42(10): 2645-9.