

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kandidiasis oral adalah salah satu infeksi jamur yang mengenai mukosa oral. Lesi ini disebabkan oleh jamur *Candida* sp. yang merupakan patogen fungi oportunistik yang seharusnya normal berada pada saluran gastrointestinal, genitourinaria, oral, dan konjungtiva. Penyebab kandidiasis yang paling prevalen adalah *Candida albicans*, dan juga penyebab primer dari kandidiasis oral karena spesies tersebut paling banyak berada di rongga mulut (Nur'aeny, *et al.*, 2017; Marak dan Dhanashree, 2018; Rahayu, *et al.*, 2018). Kandidiasis oral juga merupakan infeksi fungi oportunistik tersering dalam rongga mulut. Beberapa tahun terakhir, bentuk patogen dari *Candida* sp. meningkat karena beberapa faktor, seperti penggunaan antibiotik spektrum luas, agen imunosupresif, transplantasi, kateter, dan penyakit imunokompromais antara lain diabetes, malnutrisi berat, dan HIV (Patil, *et al.*, 2015; Nur'aeny, *et al.*, 2017).

Pasien dengan *Human immunodeficiency virus* (HIV) terjadi gangguan sistem imun (AIDS). Menurut WHO, prevalensi kandidiasis oral sebagai salah satu manifestasi klinis yang muncul mencapai 45% hingga 90% pada pasien dengan HIV (Cuesta, *et al.*, 2014; Warriar dan Sathasvisubramanian, 2015). dan tokisnnya menjadi tidak berjalan dengan baik dan penderita jatuh ke dalam kondisi imunokompromais. Pasien menjadi rentan terhadap berbagai macam infeksi, baik karena jamur, bakteri, maupun virus. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, pada tahun 2007, infeksi oportunistik pada pasien HIV yang

paling sering terjadi adalah kandidiasis oral (80,8%) (Putranti., 2018) yang dapat berkembang menjadi sistemik kandidiasis dengan angka kematian mencapai 60% (Rahayu, *et al.*, 2018). Tingginya angka mortalitas ini karena pasien imunokompromais tidak mampu mengeliminasi adesi *C. albicans* (Rahayu, *et al.*, 2018). Penelitian retrospektif tahun 2013 yang diambil data selama satu tahun di RSUD Dr. Soetomo Surabaya menunjukkan dari 301 pasien HIV/AIDS di Unit Perawatan Intermediet Penyakit Infeksi dengan manifestasi di kulit, didapatkan 244 (81,1%) pasien menderita kandidiasis oral (Dewi dan Hidayati, 2015).

Pada pasien HIV penting untuk dilakukan pemeriksaan kesehatan mulut, karena manifestasi infeksi jamur di oral merupakan tanda awal dari infeksi HIV dan menjadi prediksi progresi menjadi AIDS yang berkaitan dengan tingkat immunosupresi. Kandidiasis oral merupakan manifestasi infeksi jamur tersering pada pasien HIV / AIDS dan angka kejadiannya meningkat pada stadium penyakit yang lebih tinggi.

Penatalaksanaan kandidiasis salah satunya didasari oleh luasnya infeksi. Pada infeksi *Candida* yang terbatas pada rongga mulut saja, pemberian terapi antifungal dapat berupa nistatin kumur. Sementara pada infeksi yang lebih luas, diperlukan pemberian antifungal yang bekerja secara sistemik. Saat ini, nistatin merupakan antifungal lini pertama yang digunakan sebagai pilihan terapi topikal pada kandidiasis oral (Nur'aeny, *et al.*, 2017; Suyoso, Ervianty & Barakbah 2014).

Nistatin bekerja dengan cara mengikat sterol pada membran yang terdapat pada *Candida* sp. Molekul-molekul *polyene* menunjukkan afinitas yang lebih tinggi untuk sterol jamur, termasuk didalamnya ergosterol, dibandingkan terhadap sterol manusia, dimana menghasilkan toksisitas selektif yang tidak sempurna.

Ikatan *irreversibel* terhadap permeabilitas membran ini menyebabkan kebocoran komponen intraseluler yang penting dan kematian jamur. Pada konsentrasi rendah, nistatin bersifat fungistatik, tetapi, pada konsentrasi tinggi, mungkin bersifat fungisidal. Nistatin tidak larut dalam air dan tidak diserap melalui kulit intak, saluran pencernaan, atau vagina. Penelitian Nosratzahi menemukan zona hambat 100 UI cakram nistatin sebesar $1,04 \pm 20,46$ mm terhadap *Candida* sp. Sementara, konsentrasi inhibisi minimal nistatin terhadap *Candida albicans* ditemukan sebesar 7,4 UI/mL atau 1,25 $\mu\text{g/mL}$ baik MIC₅₀ maupun MIC₉₀ (High dan Fitzpatrick., 2012; Nosratzahi, *et al.*, 2019; Nenoff, *et al.*, 2016).

Sejak pertama kali ditemukan resistensi antijamur pada tahun 1990, angka kejadian resistensi terhadap agen antijamur telah dilaporkan meningkat. Peningkatan resistensi nistatin terutama terjadi pada pasien dengan HIV/AIDS, dimana infeksi jamur lokal, terutama *Candida* sp. sangat sering terjadi dan rekuren. Penggunaan nistatin yang luas dan sebagai lini pertama dalam tatalaksana infeksi jamur topikal meningkatkan resistensi jamur terhadap obat ini. Resistensi nistatin terjadi akibat adanya mutasi pada gen ERG3 dan ERG6 yang menyebabkan berkurangnya konten dari membran ergosterol. Hal tersebut mengakibatkan penurunan kerja nistatin dan antijamur lainnya dari golongan *polyene* (Prasad, *et al.*, 2017; CDC, 2013).

Penelitian oleh Moges menunjukkan bahwa angka resistensi beberapa agen antijamur dengan uji *disc diffusion* pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis oral di Etiopia tahun 2013-2014 menunjukkan dari seluruh isolat *Candida* didapatkan 12,3% resisten terhadap flukonazol, 8,4% terhadap ketokonazol, dan 1,3% terhadap nistatin. Penelitian lain oleh Khalandi dkk juga menemukan peningkatan

resistensi *Candida* sp. terhadap antifungal terutama flukonazol dan nistatin. Pemberian terapi kombinasi baik nistatin dan flukonazol, nistatin dan asam kaprik, maupun flukonazol dan asam kaprik jauh lebih efektif dibandingkan terapi tunggal pada spesies yang resisten, walaupun efek sinergistik tersebut tidak ditemukan pada spesies yang masih sensitif terhadap terapi antifungal tunggal. Penelitian lain oleh Yassin dkk juga menemukan resistensi *Candida* sp. terhadap beberapa antifungal. Penelitian tersebut menemukan bahwa baik pada *Candida albicans* maupun *Candida non-albicans* terjadi resistensi antifungal terutama nistatin (Moges, Bitew & Shewaamare, 2016; Khalandi, *et al.*, 2020; Yassin, *et al.*, 2020).

Penelitian terapi alternatif menggunakan bahan alamiah saat ini sedang meningkat. Penggunaan ekstrak alami untuk mengatasi *Candida* menjadi populer, salah satunya adalah ekstrak *green tea* (*Camellia sinensis*), yang ditemukan memiliki bermanfaat terhadap kesehatan, karena tingkat toksisitasnya yang rendah dengan efek *antioksidan* dan *imunomodulator*, antara lain untuk penyakit kardiovaskular, antiinflamasi, dan antikanker. Telah diteliti pula peran *green tea* sebagai antibakteri, antiviral, dan antifungal. Kandungan katekin dalam daun *green tea* tersebut juga memiliki bioavailabilitas yang tinggi jika dikonsumsi secara oral. Penelitian yang dilakukan oleh Rahayu dan kawan-kawan pada tahun 2018 menggunakan subjek mencit dengan kandidiasis oral, melakukan pengambilan sampel dari dorsal lidah dengan swab dan dikembangbiakan pada agar Saboraoud dekstrosa setelah infeksi *Candidia albicans* dikonfirmasi dengan pemeriksaan gram, dengan komposisi zat aktif 90% polifenol dan *Epigallocatechingallate* (EGCG) sebanyak 25% dan 50%, ditemukan zona inhibisi. Zona ini muncul pada percobaan selama 24 jam dan 48 jam. Ditemukan

pula bahwa konsentrasi inhibitor minimal ekstrak *green tea* terhadap pertumbuhan *Candida albicans* adalah 12,5% dan konsentrasi bakterisidal minimal adalah 25%. Studi yang dilakukan oleh Madhura dkk menemukan efek antimikotik dari komponen EGCG dengan menghambat pembentukan biofilm dan merusak biofilm yang sudah ada pada *Candida sp.* (Madhura, *et al.*, 2016).

Penelitian yang dilakukan oleh Rahayu tentang efek imunomodulator dari ekstrak daun teh hijau (*Camelia sinensis*) pada tikus imunokompromis dengan infeksi *Candida albicans* mengevaluasi efek ekstrak daun teh hijau (EGCG) dengan konsentrasi 1,25% dalam 7 hari pemberian. Pasca evaluasi, didapatkan bahwa EGCG 1,25% memiliki efek imunomodulasi terhadap infeksi *C. albicans* pada mencit imunokompromis dengan meningkatkan ekspresi IL-8, IL-17A dan HBD-2. Oleh karena itu, pemberian EGCG dapat memberikan efek imunomodulasi terhadap kandidiasis oral pada pasien imunokompromais (Rahayu, *et al.*, 2018).

Selain manfaatnya pada kesehatan, bahan alamiah tersebut juga memiliki harga yang mudah dijangkau. Oleh karena itu, penelitian ini ingin melakukan pengujian sensitivitas ekstrak *green tea* dan nistatin pada pasien kandidiasis oral dengan HIV (Madhura, *et al.*, 2016; Rahayu, *et al.*, 2018). Penggunaan *Epigallocatechingallate* (EGCG) diharapkan memiliki sensitivitas yang lebih baik dari nistatin. Apabila hipotesis pada penelitian ini terbukti, maka diharapkan penelitian ini dapat menjadi dasar pengembangan studi pengobatan herbal untuk penyembuhan kandidiasis oral pada pasien HIV/AIDS.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimana perbandingan sensitivitas antijamur EGCG dan nistatin terhadap isolat *Candida* sp. pasien kandidiasis oral dengan HIV/AIDS di Unit Perawatan Intermediet Penyakit Infeksi RSUD Dr. Soetomo Surabaya secara *in vitro*?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbandingan sensitivitas antijamur EGCG dan nistatin terhadap isolat *Candida* sp. pasien kandidiasis oral dengan HIV/AIDS di Unit Perawatan Intermediet Penyakit Infeksi RSUD Dr. Soetomo Surabaya secara *in vitro* melalui metode sumuran dan dilusi.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui karakteristik pasien kandidiasis oral dengan HIV/AIDS di RSUD Soetomo Surabaya
2. Membandingkan sensitivitas antijamur berupa zona hambat antara EGCG dan nistatin terhadap *Candida* sp. pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis oral dengan menggunakan metode sumuran
3. Membandingkan sensitivitas antijamur berupa *minimal fungicidal concentration* (MFC) antara EGCG dan nistatin terhadap *Candida* sp. pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis oral dengan menggunakan metode mikrodilusi

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat bagi ilmu pengetahuan dan pendidikan

1. Memperoleh data tentang profil karakteristik pasien kandidiasis oral dengan HIV/AIDS di RSUD Soetomo Surabaya
2. Memperoleh data tentang perbandingan sensitivitas EGCG dan nistatin terhadap sampel yang mengandung *Candida* sp. yang diambil dari pasien kandidiasis oral dengan HIV/AIDS di Unit Perawatan Intermediet Penyakit Infeksi RSUD Dr. Soetomo Surabaya.
3. Memberikan dasar teori lebih lanjut untuk pengembangan penelitian sensitivitas anti jamur EGCG dan nistatin pada sampel isolat *Candida* sp. dari pasien kandidiasis oral dengan HIV/AIDS

1.4.2 Manfaat bagi pelayanan

Hasil penelitian dapat digunakan oleh rumah sakit untuk penelitian lanjutan dalam menghindari efek samping dan risiko resistensi penggunaan antifungal, yaitu nistatin sehingga efektivitas terapi dapat ditingkatkan dan diharapkan dapat dijadikan salah satu alternatif baik sebagai terapi pengganti antijamur yang ada maupun sebagai terapi tambahan untuk kandidiasis oral.