

DISERTASI

KORELASI CD4 DENGAN JUMLAH KOLONI DAN *Spesies Candida* SERTA UJI KEPEKAAN TERHADAP BERBAGAI ANTIJAMUR PADA PASIEN HIV/AIDS DENGAN KANDIDIASIS ORAL



DWI MURTIASTUTIK
011827017305

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

DISERTASI

**KORELASI CD4 DENGAN JUMLAH KOLONI DAN *Spesies Candida*
SERTA UJI KEPEKAAN TERHADAP BERBAGAI ANTIJAMUR
PADA PASIEN HIV/AIDS DENGAN KANDIDIASIS ORAL**

DWI MURTIASTUTIK

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

**KORELASI CD4 DENGAN JUMLAH KOLONI DAN *Spesies Candida*
SERTA UJI KEPEKAAN TERHADAP BERBAGAI ANTIJAMUR
PADA PASIEN HIV/AIDS DENGAN KANDIDIASIS ORAL**

DISERTASI

Untuk memperoleh gelar doktor
Dalam Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor
Pada Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dan
Dipertahankan Dihadapan Panitia Ujian Akhir
Tahap 1 (Tertutup)

Hari : Senin
Tanggal : 22 Februari 2021
Jam : 13.00 WIB

Oleh :

**DWI MURTIASTUTIK
011827017305**

**PROGRAM STUDI ILMU KEDOKTERAN JENJANG DOKTOR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA
2021**

LEMBAR PENGESAHAN

DISERTASI

KORELASI CD4 DENGAN JUMLAH KOLONI DAN *Spesies Candida* SERTA UJI KEPEKAAN TERHADAP BERBAGAI ANTIJAMUR PADA PASIEH HIV/AIDS DENGAN KANDIDIASIS ORAL

YANG TELAH DISETUJUI

PADA TANGGAL : 22 Februari 2021

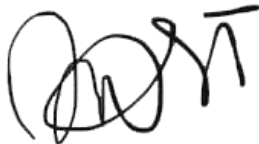
Oleh

Promotor



Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa , dr., SpKK (K), FINS DV,FAADV
Nip . 196708041997032002

Kopromotor



Prof. Indah Setyawati Tantular,dr .,M.Kes.,Ph.D.,Sp.Par.K
Nip.196111291991032001

**Disertasi Ini Telah Disetujui Untuk Diuji Dan Dinilai
Oleh Panitia Penguji Ujian Tahap 1 (Tertutup)
Pada Tanggal 22 februari 2021**

Panitia Penguji :

Ketua : 1. Prof.Dr.Kuntaman,dr.,MS.,Sp.MK(K)

Anggota :

1. Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., SpKK (K), FINS DV,FAADV
2. Prof. Indah Setyawati Tantular,dr .,M.Kes.,Ph.D.,Sp.Par.K
3. Prof. Dr. Usman Hadi, dr., SpPD. K-PTI,FINASIM
4. Dr.Wresti Indriatmi , dr.,SpKK(K),M.Epid,FINS DV,FAADV
5. Dr.Hari Basuki Notobroto,dr.,M.Kes
6. Dr. Erwin Astha Triyono,dr.,Sp.PD,K-PTI,FINASIM
7. Dr. Muhammad Yulianto Listiawan, dr., SpKK (K), FINS DV,FAADV

**Ditetapkan dengan Surat Keputusan
Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Tentang Panitia Penguji Disertasi
Nomor : 85/UN3.1.1/HK/2021
Tanggal 22 Pebruari 2021**

UCAPAN TERIMA KASIH

Bismillahirrahmannirrahim,

Assalamu'alaikum warahmatullahi wabarakatuh,

Alhamdulillah Robbil'alamin, segala puji syukur kehadiran Allah SWT yang Maha Pengasih dan Maha Penyayang atas segala rahmat dan karunia yang telah dilimpahkan sehingga amanah menjalankan pendidikan, penelitian dan penulisan disertasi ini dapat diselesaikan dengan baik. Tidak lupa pula sholawat dan salam kami sampaikan kepada junjungan kami yang sangat kami cintai Rasulullah Muhammad SAW.

Disertasi ini dapat diselesaikan tidak lepas dari dorongan, bimbingan, arahan, saran dan dukungan dari berbagai pihak, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati perkenankanlah saya menghaturkan terima kasih yang tulus serta penghargaan yang setinggi-tingginya kepada yang saya hormati:

Prof. Dr. Cita Rosita Sigit Prakoeswa, dr., SpKK (K), FINS DV, FAADV, sebagai pembimbing akademik dan promotor yang telah dengan penuh pengertian, perhatian dan kesabaran selalu memberikan dukungan, bimbingan, saran, solusi, dan nasihat sejak awal saya menempuh pendidikan spesialis sampai dengan pendidikan doktor, baik dalam pendidikan, penelitian, dan juga pelayanan. Khususnya dalam penyelesaian pendidikan doktor ini sejak penelitian sampai penulisan disertasi ini. Saya ucapkan terima kasih yang tidak terhingga dan penghargaan setinggi-tingginya.

Prof. Indah Setyawati Tantular, dr., M.Kes., Ph.D., Sp.Par.K, sebagai kopromotor yang telah memberikan bimbingan dukungan, bimbingan, saran, solusi, dan nasihat selama saya mengerjakan penelitian serta melakukan penulisan ilmiah dan publikasi penelitian. Saya ucapkan terima kasih yang sedalam-dalamnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya.

Prof. Dr. Moh. Nasih, S.E., M.T., Ak., selaku Rektor Universitas Airlangga atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan menyelesaikan studi pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Prof. Dr. Soetojo, dr., SpU(K), selaku mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti studi pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Prof. Dr. Budi Santoso, dr., Sp.OG(K), selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada saya untuk mengikuti dan melanjutkan studi pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga hingga saya lulus.

Prof. Dr. Hendy Hendarto, dr., SpOG(K) selaku Koordinator Program Studi Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan fasilitas dan dukungan bagi kami selama menjalani dan menyelesaikan pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Prof. Dr. Kuntaman, dr., MS., Sp.MK(K), selaku Ketua Pelaksana Program Studi Doktor RPL Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan fasilitas dan dukungan bagi kami selama menjalani dan menyelesaikan pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Prof.Dr.H. Joewono Soeroso, dr., M.Sc., Sp.PD –KR., Dr. Reny Itishom.,M.Si, sebagai mantan Ketua dan Sekretaris Program Studi Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, yang telah memberikan fasilitas dan dukungan bagi kami selama menjalani dan menyelesaikan pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Dr. Joni Wahyuadi, dr., Sp.BS(K), selaku Direktur Utama RSUD Dr.Soetomo, yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti pendidikan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Kepada Tim Penguji Ujian Disertasi, yaitu:

Prof. Dr. Kuntaman, dr.,MS., Sp.MK(K),

Prof. Dr. Usman Hadi, dr., SpPD., K-PTI,FINASIM,

Dr.Hari Basuki Notobroto,dr.,M.Kes,

Dr.Wresti Indriatmi dr.,SpKK(K),M.Epid,FINS DV,FAADV,

Dr.Erwin Astha Triyono,dr.,Sp.PD,K-PTI,FINASIM,

Dr. Muhammad Yulianto Listiawan, dr., SpKK (K),FINS DV,FAADV

yang banyak memberikan arahan, bimbingan yang sangat berharga sesuai dengan bidang keilmuan dan keahliannya sehingga meningkatkan mutu disertasi ini.

Dr. Muhammad Yulianto Listiawan, dr., SpKK (K), FINS-DV,FAADV selaku Ketua Departemen Kulit Dan kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan, dukungan, dan bantuan yang sangat besar sehingga saya dapat menjalani dan menyelesaikan pendidikan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Prof.Yusuf Barakbah.,dr.SpKK(K),FINS-DV,FAADV yang telah memberikan kesempatan bergabung menjadi staf pengajar di divisi Infeksi Menular seksual pada saat menjabat sebagai ketua Departemen kulit dan kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD dr. Soetomo.

Kepada seluruh senior, guru, sejawat, di keluarga besar Departemen Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya. yang saya hormati dan saya cintai:

Prof. Hari Sukanto, dr., Sp.KK(K), FINS-DV, FAA-DV, Prof. Sunarko Martodiharjo, dr., Sp.KK(K), FINS-DV, FAA-DV, Iskandar Zulkarnain, dr., Sp.KK(K), FINS-DV, FAA-DV,Evy Ervianti, dr., Sp.KK(K), FINS-DV, FAA-DV, Sawitri, dr., Sp.KK(K), FINS-DV, FAA-DV, Diah Mira Indramaya, dr., Sp.KK(K), FINS-DV, FAA-DV, Trisniartami Setyaningrum, dr., Sp.KK(K), FINS-DV, FAA-DV, Rahmadewi, dr., Sp.KK(K), FINS-DV, FAA-DV,Dr. Afif Nurul Hidayati, dr., Sp.KK(K), FINS-DV, FAA-DV, Linda Astari, dr., Sp.KK(K), FINS-DV, FAA-DV, Damayanti, dr., Sp.KK(K), FINS-DV, Astindari, dr., Sp.KK, Irmadita Citrashanty, dr., Sp.KK, Maylita Sari, dr., Sp.KK, Trisiswati Indranarum, dr., Sp.KK, FINS-DV,Medhi Denisa A., dr., Sp.KK,Septiana Widyantari, dr., Sp.KK, Novianti Rizky Reza, dr., Sp.KK, Hasnikmah

Mappamasing, dr., Sp.KK, M.Kes, Sylvia Anggraeni, dr., Sp.KK, Menul Ayu Umborowati, dr., Sp.KK, Bagus Haryo Kusumaputra, dr., Sp.KK, Yuri Widia, dr., Sp.KK, Putri Hendria Wardhani, dan dr., Sp.KK, Regitta Indira A., dr., Sp.KK. Terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala dukungan, bantuan, perhatian, nasihat, bimbingan, dan persahabatan selama saya menjalani pendidikan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Kepada seluruh senior dan rekan sejawat di Unit Perawatan Intermediate Penyakit Infeksi (UPIPI) RSUD Dr Soetomo Surabaya yang tidak dapat disebut nama satu persatu saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas segala dukungan, bantuan, perhatian, nasihat, bimbingan, dan persahabatan selama saya menjalani pendidikan Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.

Terima kasih kepada rekan Tim peneliti atas kerja samanya selama ini dalam melaksanakan penelitian bersama sejak awal sampai selesai.

Semua staf pengajar pada program Doktor pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah memberikan ilmu dasar, terapan yang, dan inspirasi penelitian yang sangat berharga dan bermanfaat sehingga penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik. Seluruh rekan angkatan 2019 pada Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga yang telah bekerja sama dan saling memberikan motivasi untuk menyelesaikan pendidikan ini: Dr. Muhammad Ilham Aldika Akbar, dr., Sp. OG(K), Nanik Zubaidah, drg., M.Kes, Sp.KG(K), Tutik Kusmiati, dr., Sp.P(K), FAPSR, Neurinda Permata Kusumastuti,

dr.,Sp.A(K), Rizka Fathoni Perdana, dr., Sp.THT-KL(K), Pungky Mulawardhana,dr., Sp.OG(K), dan Azwin Mengindra Putera, dr., SpA(K). Saya menyampaikan ungkapan terima kasih atas segala keakraban dan kekompakan yang telah terjalin selama ini.

Staf Pendidikan di Program Studi Ilmu Kedokteran Jenjang Doktor Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga: Adhdriyani, SE, Fitriya Diah Isnaini, A.Md, Paramita Kurnia Sari, A.Md, dan Sobkhi Mafakhir yang telah membantu kelancaran administrasi selama pendidikan.

Kepada guru dan dosen saya semenjak saya masih di Taman Kanak-Kanak sampai pendidikan Spesialis Kulit dan Kelamin yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu, yang telah memberi bekal ilmu dan wawasan pengetahuan kepada saya. Saya ucapkan terima kasih sedalam-dalamnya atas segala kebaikan yang telah guru-guru saya, semoga ilmu yang bermanfaat ini bisa menjadi balasan amal jariyah bagi beliau semua.

Ucapan terima kasih berikut ini kami sampaikan kepada orang-orang terdekat dan terkasih.

Kepada kedua orang tua saya yang sangat saya cintai Ayahanda Alm Achmad Moetouwib bin Abdul Gani dan ibunda Alm Miani binti Mirun berjuta kata dan ucapan terima kasih tidak akan mampu menggantikan segala pemberian dan kasih sayang yang telah ayahanda dan ibu curahkan. Ibu yang telah melahirkan, merawat, mendidik, menyayangi, mengasihi, dan membesarkan saya dengan penuh cinta kasih. Ayahanda yang telah menjadi sosok panutan, inspirasi, dan suri tauladan terbaik bagi saya. Jasa ayahanda dan ibu tercinta tidak akan

mampu tergantikan oleh apapun, saya hanya bisa mendoakan pahala jahriyah dari Allah SWT atas ketulusan dalam membesarkan dan mendidik saya.

Kepada ayah dan ibu mertua saya R.P.Ariadi dan ibu Alm Nidrajat, kami ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas dukungan dan kasih sayangnya selama ini.

Suami tercinta, Ir. djuned Juwono yang dengan sabar menemani dalam suka dan duka, mendampingi dengan kasih sayang, dan mendukung dalam mewujudkan impian saya. Dan anak-anak saya yang sangat saya cintai: Hastika Saraswati, dr., SpBP-RE dan Dimas Iman Nugroho drg. Serta cucu-cucu saya Puan Dara Jingga Irsyam, Puan Agni Gara Irsyam, OK Zeno Arjuna Irsyam. Terima kasih telah menjadi anak-anak dan cucu cucu yang baik, penyayang, dan penuh cinta kasih. Ibu juga mengucapkan permintaan maaf yang tulus kepada anak-anak dan cucu-cucu atas segala kekurangan dalam mendidik selama ini.

Kepada saudara-saudara saya yang saya cintai dan banggakan:

Alm dra. Esti Murtiani, alm Rusli, Drs.Rudi Darsono, Dra Idawati, Supendi, Aswin B.Drajat, dan Windy Wulandari, terima kasih atas perhatian, dukungan, dan kasih sayangnya selama ini.

Terima kasih saya sampaikan kepada semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, termasuk pasien-pasien yang sudah bersedia ikut dalam penelitian penelitian saya, dan telah memberi motivasi, mendukung dan membantu hingga disertasi ini dapat disusun.

Dengan segala kerendahan hati, penulis menyadari bahwa dalam penulisan disertasi ini masih banyak kekurangan. Saya haturkan permohonan maaf yang sebesar-besarnya atas segala kekurangan tersebut.

Semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi umat manusia pada umumnya dan ilmu kedokteran pada khususnya, sehingga menjadi amal jariyah yang tidak terputus, dan semoga Allah SWT melimpahkan taufik dan hidayahNya kepada semua pihak yang telah membantupenyelesaian disertasi ini.

Wassalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh

Surabaya, 22 Februari 2021

Penulis

RINGKASAN

Kandidiasis oral (KO) adalah infeksi jamur dari genus *Candida* yang menyerang bagian mukosa dari kavum oral. Infeksi jamur ini dapat meluas mengenai faring (kandidiasis orofaring) dan esofagus (kandidiasis esofagus). Kasus KO banyak ditemukan pada pasien bayi, orang dewasa dengan gigi palsu, pasien yang mendapat kemoterapi, radioterapi, atau pada pasien dengan penurunan sistem imun seperti HIV/AIDS. Saat ini KO adalah tanda yang sering digunakan dalam deteksi maupun progres pasien terinfeksi HIV.

HIV ini menginfeksi sel yang imunokompeten termasuk sel T-CD4 yang berperan dalam kekebalan tubuh manusia. HIV yang sudah masuk ke dalam sel limfosit CD4 tersebut akan mengadakan multiplikasi dengan cara menumpang dalam proses pertumbuhan sel inangnya. Di dalam sel limfosit CD4, HIV mengadakan replikasi dan merusak sel tersebut, dan apabila sudah matang virus-virus baru keluar dan selanjutnya masuk ke dalam sel limfosit CD4 yang lainnya, berkembang biak dan selanjutnya merusak sel limfosit CD4 tersebut. Jumlah limfosit T CD4 yang rendah disebut sebagai faktor risiko terbesar untuk kasus KO saat ini, peningkatan risiko kasus KO berbanding terbalik dengan jumlah limfosit T CD4, semakin turun jumlah limfosit T CD4 hingga di bawah 200 sel / μ L. adalah faktor risiko yang signifikan untuk makin tumbuhnya koloni dan jumlah spesies di rongga mulut. Telah dilaporkan bahwa hampir semua orang yang terinfeksi HIV memiliki kolonisasi *Candida* sampai 90-95% dan berkembang menjadi lesi klinis terutama pada rongga mulut. Penanda penting

untuk pertumbuhan koloni jamur *Candida* dihitung berdasarkan satuan CFU, jumlah spesies yang tumbuh di rongga mulut ini menyebabkan rekurensi KO.

Penelitian terbukti dengan *Uji spearman* didapatkan hubungan yang bermakna antara jumlah sel limfosit T CD4 dengan jumlah spesies ($p < 0,001$), dan hubungan yang bermakna antara jumlah spesies dengan luas lesi ($p = 0,004$). Hubungan yang tidak bermakna antara jumlah spesies dengan lama sakit HIV/AIDS ($p = 0,081$). Dan *Uji Fisher Exact* menunjukkan ada hubungan bermakna antara jumlah sel limfosit T CD4 dengan bentuk klinis ($p = 0,05$) dan hubungan yang tidak bermakna antara jumlah spesies dan bentuk klinis ($p = 0,284$). Kesimpulan jumlah *spesies candida* yang tumbuh di rongga mulut berhubungan dengan jumlah sel limfosit T CD4, jumlah koloni dan luas lesi serta tidak ada hubungan bermakna dengan lama sakit HIV/AIDS dan bentuk klinis Kandidiasis oral. Semakin rendah jumlah sel limfosit T CD4 semakin banyak jumlah *spesies Candida* yang tumbuh di rongga mulut. dan jumlah koloni semakin meningkat.

Resistensi jamur terhadap obat antijamur golongan azol dan golongan polyene terutama flukonazol dan nistatin, perlu diperhatikan saat ini flukonazol dan nistatin banyak digunakan dalam penatalaksanaan pada berbagai jenis KO pada HIV/AIDS. Pada dasarnya HIV sendiri tidak dapat secara langsung menyebabkan resisten terhadap antijamur, namun penggunaan obat antijamur yang luas, tidak sesuai dosis dan standar, tidak sesuai indikasi, minum obat tanpa sepengetahuan dokter akan memicu terjadinya resistensi sekunder. Resistensi sekunder tersebut menyebabkan perubahan dan mutasi gen pada genus *Candida* yang menyebabkan antijamur gagal melakukan mekanisme kerjanya.

Mekanisme resistensi antijamur flukonazol terhadap *Candida* sp. dari pasien HIV/AIDS dengan KO dikelompokkan menjadi dua yaitu resistensi intrinsik dan resistensi ekstrinsik. 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 tanpa harus ada paparan obat sebelumnya (resistensi primer). Flukonazol resisten terhadap beberapa spesies *Candida non-albicans* secara intrinsik yaitu: *Candida krusei*, *Candida glabrata*. Laporan pada beberapa penelitian *in vitro* mengenai penyebab KO pada HIV oleh *spesies Candida non-albicans* khususnya *Candida krusei* sebesar 8% dan menyebabkan meningkatkan resistensi flukonazol.

Resistensi antijamur golongan azol terutama flukonazol terhadap spesies *C. krusei* diakibatkan oleh *C. krusei* secara alami memiliki afinitas gen ERG11 yang rendah, sehingga flukonazol tidak dapat berikatan dengan protein ERG11. Mekanisme resistensi ekstrinsik bisa melalui proses biokimiawi ataupun molekuler. Mekanisme resistensi biokimiawi pada flukonazol terjadi melalui beberapa mekanisme, yaitu: produksi enzim berlebihan, sehingga obat tidak dapat menghambat reaksi biokimia secara sempurna; perubahan bentuk target obat; peningkatan efluks obat melalui membran sel; perubahan membran sel yang mencegah obat masuk; modifikasi jalur enzimatik; inaktivasi obat oleh enzim jamur; dan sel mengeluarkan enzim ekstraselular yang merusak obat. Mekanisme resistensi molekuler misalnya perubahan enzim target *sitokrom P-450 lanosterol 14- α -demethylase* serta kegagalan obat untuk berakumulasi di dalam sel jamur dengan melalui jalur mekanisme tersebut obat golongan azol tidak mampu

menghambat biosintesis *ergosterol* yang merupakan komponen penting membran jamur. Resistensi antijamur golongan polyene merupakan kejadian yang masih jarang terjadi pada isolat patogen jamur di Indonesia. Hal ini disebabkan karena nistatin tidak dapat digunakan untuk infeksi jamur sistemik sehingga indikasinya tidak sebanyak golongan azol. Sebagian besar spesies jamur dianggap masih sensitif terhadap obat *polyene*.

Terbukti dengan hasil penelitian terhadap 29 subjek penelitian dengan 53 isolat. Kultur yang tumbuh *Candida albicans* 25 (47%) isolat. *Candida non-albicans* sebanyak 28 (53 %) isolat. Hasil pemeriksaan uji resistensi spesies *Candida* terhadap Nistatin didapatkan 52 (98,11%) isolat sensitif terhadap Nistatin dan 1 isolat (1,89%) intermediate terhadap Nistatin. Tidak ada Spesies *Candida* yang mengalami resistensi terhadap Nistatin. Pada *uji invitro*, tidak ada isolat *Candida* ditemukan resisten terhadap nistatin. Karena itu Nistatin masih efektif digunakan sebagai standar terapi untuk pasien HIV / AIDS dengan KO.

SUMMARY

Oral candidiasis is a fungal infection of the *Candida* genus that attacks the mucosal part of the oral cavity. This fungal infection can extend to the pharynx (oropharyngeal candidiasis) and the esophagus (esophageal candidiasis). Lots of oral candidiasis cases are found infants, adults with denture, patients who received chemotherapy / radiotherapy, or immunocompromised patients such as HIV / AIDS patients. In current time, oral candidiasis the most common sign used in the detection and progress evaluation of HIV infection.

HIV can invade immunocompetent cells including T-CD4 cells that play a role in the host immunity. HIV that has already entered the CD4 T lymphocyte will make a multiplication by way of riding in the host's cell growth. Inside the CD4 T lymphocyte, HIV replicate then damage the T-CD4 cells. Once the virus is fully developed, it burst out from the old CD4 cell then infect the new one and continue the replication cycle while the number of CD4 T lymphocyte drops. Low count of lymphocytes T-CD4 cells become the greatest risk for oral candidiasis. The increased risk of oral candidiasis cases is inversely related to the lymphocyte T-CD4 count. CD4 T lymphocyte count to below 200 cells/ μ L is a substantial risk factor for fungal colonies growth and the number of species in the oral cavity. It have been reported that up to 90-95% patients who are infected with HIV have the colonization of *Candida* and develop into a lesion in their mouth cavity. Important markers for *Candida* fungal colonies or infections are colony forming units (CFU) of the candida and the number of species that grow in the oral cavity. These two matters affect the recurrence of oral candidiasis.

Based on the Spearman statistic test done in this study, there is a significant relationship between the number of CD4 T lymphocytes cells and the number of candida species ($p < 0.001$), and a significant relationship between the number of species and the area of the lesion ($p = 0.004$). However, there was no significant relationship between the number of species and duration of illness ($p = 0.081$). And the Fisher Exact test showed that there was no significant relationship between the number of CD4 T lymphocytes and the clinical form of oral candidiasis ($p = 0.016$). Also, there was no significant relationship between the number of species and clinical conditions ($p = 0.284$).

The results of the Spearman statistic test concludes a significant relationship between the number of CD4 T lymphocytes with the number of species with a value of $p < 0.001$, and significant relationship between the number of species with extensive lesions of the value of $p = 0.004$, but the relationship was not significant between the number of species with a long illness $p = 0.081$. In short, the number of candida species that grew in the oral cavity was related to the number of CD4 T lymphocytes, the extent of the lesion, but no significant relationship with duration of illness and clinical form of oral candidiasis. The lower the number of CD4 T lymphocytes, the more species that grow in the oral cavity.

Fungal resistance to azole and polyene antifungal drugs, especially fluconazole and nystatin turns to our immense concern because currently fluconazole and nystatin are widely used in the management of various types of oral candidiasis in HIV / AIDS.

Basically, HIV itself not to be a direct cause of fungal resistance to antifungal drug. The resistance is the impact of misuse of antifungal drug that is broad, inappropriate dosage or protocol, and not in accordance with the indications. Often found that HIV/AIDS patients take medication without prescription or not follow the dose that the doctor suggest. This will trigger secondary resistance. Secondary resistance will lead to the changes and mutations of genes in *Candida* so that antifungal drug fail doing the process of works. The mechanism of fluconazole resistance against *Candida* sp in HIV/AIDS with oral candidiasis patients divided into two types which are intrinsic and extrinsic resistance.

In extrinsic resistance, there is a change in sensitivity patterns of *Candida* species which was previously sensitive become resistant. On the other hand, in intrinsic resistance, the species of *Candida* have already been resistant since the beginning of the therapy without any exposure to the drug previously (also called primary resistance). Fluconazole is intrinsically resistant to several *Candida* non-*albicans* species, namely *Candida krusei* and *Candida glabrata*. In vitro studies about the cause of oral candidiasis on HIV patients by *Candida* non-*albicans* specifically *Candida krusei* show 8% increase in fluconazole resistance.

The antifungal resistance of the azole class, especially fluconazole against *C. krusei* species, is due to the fact that *C. krusei* naturally has a low affinity for the ERG11 gene so that fluconazole cannot bind to the ERG11 protein. The extrinsic resistance mechanism might be through biochemical or molecular processes. The biochemical resistance mechanism to fluconazole occurs through several mechanisms, which are: excessive enzyme production that leads to

incapability to fully inhibit the reaction of biochemistry; alteration of drug's target form; intensified drug efflux through cell membrane; cell membrane variation that prevent drugs penetration; enzymatic pathway modification; inactivation of the drug by fungal enzymes; and cell's extracellular enzymes that terminate the drugs.

The mechanism of molecular resistance eg, shifts in enzyme targets cytochrome P-450 lanosterol 14- α -demethylase and the failure of the drug to accumulate in the fungal cell. Through those mechanisms, the azole class are not able to inhibit the biosynthesis of ergosterol which is an important component of fungal cell membrane. Resistance of polyene class is rarely occurred in pathogenic fungal isolates in Indonesia. It could be caused by unsystemic use of Nystatin so that the usage is not as broad as azole class. Most of the fungal species are still sensitive to *polyene* class.

Research on 53 isolates from 29 subjects, *Candida albicans* grew in 25 (47%) isolates and *Candida non-albicans* gained in 28 (53%) isolates. A resistance test in *Candida* species to Nystatin showed 52 (98,11%) isolates sensitive to Nystatin and 1 isolate (1.89%) intermediate to Nystatin. No *Candida* isolates is resistance to Nystatin. In other in vitro studies also reports, no isolates of *Candida* were found resistant to Nystatin. Accordingly, Nystatin is still effective as standard therapy for oral candidiasis in HIV/AIDS patients.

ABSTRAK

Korelasi CD4 Dengan Jumlah Koloni Dan Spesies *Candida* Serta Uji Kepekaan Terhadap Berbagai Antijamur Pada Pasien HIV/AIDS Dengan Kandidiasis Oral

Sebagian besar pasien HIV/AIDS mengalami infeksi oportunistik berupa Kandidiasis Oral (KO). Penelitian KO dengan HIV/AIDS dengan 114 subjek yang terbagi menjadi tiga kelompok berdasarkan jumlah sel limfosit T CD4 dihasilkan 149 isolat spesies *Candida* yang tumbuh pada kultur. Spesies *Candida* terbanyak adalah *Candida albicans* dengan jumlah 96 (64,4%) isolat. *Candida non-albicans* sebanyak 53 (35,6%) isolat. Hasil uji statistik menunjukkan adanya korelasi yang signifikan antara jumlah sel limfosit T CD4 terhadap jumlah spesies dengan nilai $p < 0,001$. Uji korelasi *Spearman* menunjukkan terdapat korelasi negatif yang bermakna antara jumlah limfosit T CD4 dengan jumlah koloni yang tumbuh serta hubungan bermakna antara jumlah koloni, luas lesi dan lama sakit KO dengan nilai $p < 0,05$. Flukonazol merupakan obat lini pertama dalam penatalaksanaan kasus KO sudah mulai ada yang resisten, hal ini dibuktikan dengan adanya laporan kasus KO di RSUD Dr. Soetomo Surabaya Indonesia, dengan keluhan utama ketidak nyamanan dan nyeri di lidah. Pemeriksaan fisik menunjukkan gambaran pseudomembran putih di lidah dan di langit-langit, Pemeriksaan dari usap lidah dan langit-langit tumbuh koloni *Candida albican* dan *Candida glabrata*. Hasil uji kepekaan anti jamur menunjukan resisten terhadap flukonazol, intermediate terhadap ketokonazol, dan sensitif terhadap nistatin. Penelitian yang menggunakan uji resistensi spesies *Candida* terhadap Nistatin

didapatkan 52(98,11%) isolat sensitif terhadap Nistatin dan 1 isolat (1,89%) intermediate terhadap Nistatin.dan tidak ada Spesies *Candida* yang mengalami resistensi terhadap Nistatin.

Kata kunci: Kandidiasis Oral, pasien HIV / AIDS, Flukonazol

ABSTRACT

Korelasi CD4 Dengan Jumlah Koloni Dan Spesies *Candida* Serta Uji Kepekaan Terhadap Berbagai Antijamur Pada Pasien HIV/AIDS Dengan Kandidiasis Oral

Most HIV/AIDS patients get opportunistic infections, notably candidiasis oral. Research of HIV/AIDS patients with oral candidiasis involved 114 subjects which were divided into three groups based on the number of lymphocytes T CD4 cells. As many as 149 isolates of the *Candida* species grew in culture. The most species found was *Candida albicans* with 96 (64, 4 %) isolates. *Candida non-albicans* species was known as 53 (35.6 %) isolates. The result of statistic test implied the correlation between the count of lymphocytes T CD4 cells to the number of species was significant with a value of $p < 0.001$. According to the result of the Spearman correlation test, there was a significant negative correlation between the number of CD4 T lymphocytes cells with the number of colonies that grew also a significant correlation between the number of colonies and the area of the lesion and duration of illness with a p value < 0.05 .

Fluconazole is a first-line antifungal drug in the management of oral candidiasis cases but some cases had been reported resistant. As an example, a case report of oral candidiasis in Dr. Soetomo General Hospital Surabaya, Indonesia explained patient who had major complaints of discomfort and pain on the tongue. Physical Examination showed a white pseudomembrane on the tongue and palate. Swab was taken and colonies of *Candida albicans* and *Candida*

glabrata grew. Antifungal sensitivity test revealed that it was resistant to fluconazole, intermediate to ketoconazole, and sensitive to nystatin.

Keywords: Oral candidiasis, HIV/AIDS patient, Fluconazole

DAFTAR ISI

SAMPUL DEPAN	
SAMPUL DALAM.....	i
PENILIAN NASKAH DISERTASI	ii
LEMBAR PENGESAHAN DISERTASI.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
RINGKASAN	xiv
ABSTRAK	xxii
DATAR ISI	xxvi
DAFTAR TABEL	xxix
DAFTAR GAMBAR	xxx
DAFTAR SINGKATAN	xxxi
DAFTAR LAMPIRAN	xxxiii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Kerangka Konsep	12
1.3 Penjelasan Kerangka Konse	12
1.4 Alur Penelitian	14
1.5 Penjelsan Alur Penelitian	14
KEPUSTAKAAN	17
BAB II	19
Uji Korelasi antar jumlah <i>Limfosit</i> T CD4 terhadap Jumlah spesies	
<i>Candida</i> pada pasien Kandidiasis Oral Dengan HIV/AIDS	19

ABSTRAK	19
2.1 Pendahulua	20
2.2 Metode	21
2.3 Hasil	22
2.4 Diskus.....	26
2.5 Simpulan	29
KEPUSTAKAAN	30
BAB III	33
Hubungan CD4 dan jumlah koloni <i>Candida</i> yang tumbuh pada pasien	
Kondisi oral dengan HIV/AIDS.....	33
ABSTRAK	33
3.1 Pendahuluan	34
3.2 Metode	35
3.3 Hasil	37
3.4 Diskusi	43
3.5 Simpulan	51
KEPUSTAKAAN	52
BAB IV	54
Sebuah Laporan Kasus Kandidiasis Oral Resisten Flukonasol pada Pasien	
HIV/AIDS – Obat Apa yang dapat kita Pilih?	54
ABSTRAK	54
4.1 Pendahuluan	55
4.2 Presentasi Kasus.....	75
4.3 Diskusi	60

4.4 Simpulan	62
KEPUSTAKAAN	82
BAB V.....	65
Uji Resistensi Nistatin in Vitro terhadap isolat Spesies Candida penyebab Kandidiasis Oral Pada Pasien Dengan HIV/AIDS.....	65
ABSTRAK	65
5.1 Pendahuluan	66
5.2 Metode	67
5.3 Hasil	67
5.4 Diskusi	72
5.5 Simpulan	76
KEPUSTAKAAN	77
BAB VI DISKUSI UMUM.....	79
6.1 Rumusan Masalah I.....	79
6.2 Rumusan Masalah II	87
6.3 Rumusan Masalah III	92
6.4 Rumusan Masalah IV	96
LIMITASI	100
SARAN	101
KEPUSTAKAAN	102

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Data demografis subjek penelitian	22
Tabel 2.2	Gambaran klinis subjek penelitian	23
Tabel 2.3	Jumlah Sel Limfosit T CD4 dengan Jumlah Spesies	33
Tabel 2.4	Jumlah Spesies dengan Luas Lesi	24
Tabel 2.5	Jumlah Spesies dengan Lama Sakit	24
Tabel 2.6	Bentuk Klinis dengan Jumlah Spesies	25
Table 3.1	Karakteristik subyek penelitian berdasar jenis kelamin, pekerjaan dan pendidikan.....	37
Table 3.2	Karakteristik subyek penelitian berdasar keluhan utama, nyeri dan lokasi	38
Table 3.3	Jumlah CD4 dengan jumlah koloni.....	39
Tabel 3.4	Jumlah CD4 dengan luas lesi	40
Tabel 3.5	Jumlah CD4 dengan bentuk klinis	41
Table 3.6	jumlah koloni dengan lama sakit HIV/AIDS	42
Table 3.7	lama sakit dengan luas lesi.....	42
Tabel 5.1	Data demografis subjek penelitian	68
Tabel 5.2	Data distribusi subjek penelitian berdasarkan gambaran klinis ..	69
Table 5.3	Data karakteristik subjek penelitian berdasarkan status HIV.....	70
Tabel5.4	Data distribusi diagnosis kandidiasis oral	71
Tabel 6.1	Warna khas dari masing-masing koloni spesies <i>Candida</i>	81

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1	Perbedaan perumbuhan <i>Candida albicans</i> pada rongga mulut Orang sehat dibanding rongga mulut penderita HIV	4
Gambar 2.1	Hasil kultur tumbuhan 1 spesies, 2 spesies, pada pasien KO Tahun 2019	32
Gambar 4.1	Pseudomembran putih di lidah, pasien yang dirawat inap di UPIPIRSUD Dr Soetomo Surabaya 2019	58
Gambar 4.2	KOH & Gram : blastospora+, Pseudo hifa+ pada pasien KO Yang dirawat inap di UPIPI RSUD DR Soetomo Surabaya 2019.....	59
Gambar 4.3	Akoloni <i>C. albicans</i> dan <i>C. glabrata</i> , 2.3b Hasil Uji Kepekaan Antijamur Pasien KO 2019.....	60
Gambar 4.4	a Pseudomembran menipis, 4.4b pseudomembran hilang, Evaluasi pasien KO, 2019	60
Gambar 5.1	a Hasil Kultur, 5.1b Hasil uji kepekaan antijamur Nistatin Pasien KO, 2019	69
Gambar 6.1	Warna khas dari beberapa koloni spesies <i>Candida</i> pada CHRO Magar <i>Candida</i>	82
Gambar 6.2	Gambaran mikroskopik elektron dari beberapa strain <i>Candida</i> .	86
Gambar 6.3	Mekanisme terjadinya resistensi azol	93

DAFTAR SINGKATAN

AIDS	: <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i>
ARV	: Anti Retro Virus
CD4	: <i>cluster of differentiation-4</i>
CDC	: <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CFU	: <i>Colony forming unit</i>
CLSI	: <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CMA	: <i>Cornmeal agar Candida</i>
CSF	: Cerebro spinal fluid
Ditjen PP & PL Kemenkes	: Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan Kementerian Kesehatan
DNA	: <i>deoxyribonucleic acid</i>
EUCAST	: <i>European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing</i>
HAART	: <i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HIV	: <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IL8	: Interleukin-8
IL-17	: Interleukin-17
KBM	: Konsentrasi bunuh minimal
KHM	: Konsentrasi hambat minimal
KO	: Kandidiasis oral
KOH	: kalium hidroksida

MFC	: <i>Minimal Fungicidal Concentration</i>
MHC	: <i>major histocompatibility complex</i>
MIC	: <i>Minimum Inhibitory Concentration</i>
NK	: <i>Natural killer</i>
NO	: Nitrit oksida
ODHA	: Orang dengan HIV/AIDS
PPK	: Panduan praktik klinis
PNS	: Pegawai Negri Sipil
PT	: Perguruan tinggi
RSUD	: Rumah Sakit Umum Daerah
SAP	: <i>secreted aspartic proteinase</i>
SD	: Sekolah Dasar
SDA	: <i>Sabouraud dextrose agar</i>
SDB	: <i>Sabouraud's dextrose broth</i>
SMA	: Sekolah Menengah Atas
SMP	: Sekolah menengah pertama
SMF	: Satuan Medik Fungsional
S1	: Strata 1
TAT	: <i>Transcriptional activator</i>
Th-17	: sel T helper-17
UNAIDS	: <i>The (Joint) United Nations Program on HIV and AIDS</i>
UPIPI	: Unit Perawatan Intermediet Penyakit Infeksi
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR LAMPIRAN

- Lampiran 1. Penjelasan dan informasi
- Lampiran 2. Persetujuan ikut serta dalam penelitian
- Lampiran 3. Lembar pengumpul data
- Lampiran 4. Etik
- Lampiran 5. Monev
- Lampiran 6. Hasil: foto pasien
- Lampiran 7. Hasil kultur
- Lampiran 8. Statistik
- Lampiran 9. Portofolio