

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Jamur patogen dapat menyebabkan infeksi invasif, penyakit kronis maupun infeksi superfisial berulang. Infeksi invasif yang disebabkan oleh spesies *Candida* sering dikaitkan dengan tingginya angka mortalitas dan durasi rawat inap yang lebih panjang. *Candida* spp. umumnya merupakan flora normal pada kulit, mukosa, dan saluran cerna dan juga merupakan penyebab tersering infeksi jamur. Pada pasien imunokompromis, jamur mampu menyebabkan penyakit di berbagai tempat sedangkan pada individu dengan sistem imun yang baik, infeksi terlokalisasi. Setidaknya terdapat 15 spesies *Candida* yang dapat menyebabkan penyakit pada manusia, namun lebih dari 90% infeksi invasif disebabkan oleh lima patogen berikut: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, dan *Candida krusei* (Pappas 2016; Ksiezopolska dan Gabaldón, 2018; Lamoth dkk, 2021).

Berdasarkan program surveilans antijamur SENTRY tahun 1997-2016, dari 20.788 isolat yang masuk, 46,9% adalah *C. albicans*, 18,7% *C. glabrata*, 15,9% *C. parapsilosis*, 9,3% *C. tropicalis*, 2,8% *C. krusei*, dan 6,5% *Candida* spp. lainnya (Pfaller dkk, 2019). Pada penelitian di Asia ditemukan kejadian kandidemia terbanyak disebabkan oleh *C. albicans* dengan jumlah sebesar 41,36%, diikuti *C. tropicalis* 25,45%, *C. glabrata* 13,93% dan *C. parapsilosis* 12,15%. Resistensi terhadap flukonazol ditemukan pada *C. albicans* (10-13%), *C. tropicalis* (5-19%)

dan *C. glabrata* (~36%) (Tan dkk, 2015; Chakrabarti, 2020). Pada penelitian di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Jakarta tahun 2011-2014 ditemukan penyebab kandidemia yaitu *C. tropicalis* sebesar 34%, *C. albicans* 29%, dan *C. parapsilosis* 26%. Tingkat kepekaan semua isolat *Candida* spp. pada penelitian tersebut yaitu flukonazol 86%, vorikonazol 99% dan amphotericin B 97% (Mursinah dkk, 2016).

Saat ini antijamur yang banyak digunakan terbatas pada tiga kelas yaitu azol, *echinocandin*, dan *polyene*. Antijamur azol, terutama flukonazol, merupakan yang paling sering digunakan karena memiliki efektivitas tinggi, toksisitasnya rendah, kapasitas imunomodulator, dan dapat digunakan secara oral. Kelebihan tersebut menyebabkan tingginya penggunaan azol untuk terapi jangka panjang dan untuk profilaksis pada pasien berisiko tinggi, hal tersebut kemudian menimbulkan resistensi terhadap azol dan strain yang kurang sensitif. Selain itu penggunaan antijamur untuk kegiatan agrikultur memunculkan reservoir patogen resisten obat di lingkungan (Kainz dkk, 2020; Kim dkk, 2020).

Adanya peningkatan angka resistensi *Candida* spp. terhadap antijamur golongan azol menyebabkan golongan ini tidak digunakan sebagai terapi empirik kandidiasis invasif pada pasien non-neutropenia. Antijamur golongan *echinocandin* lebih banyak digunakan pada pasien dengan kondisi klinis berat. Setelah hasil uji sensitivitas menyatakan isolat sensitif terhadap flukonazol, barulah terapi dapat diganti ke flukonazol. Pada pasien dengan neutropenia yang tetap demam setelah diberi terapi antibiotik spektrum luas, dapat dicurigai adanya infeksi kandida sistemik, IDSA (*Infectious Disease Society of America*) merekomendasikan antijamur caspofungin, amphotericin B, atau vorikonazol intravena sebagai terapi empirik, dan sebagai alternatif dapat digunakan flukonazol atau itrakonazol (Pappas

dkk, 2016; Natesan dan Chandrasekar, 2020). Flukonazol memiliki spektrum luas, efisiensi tinggi, serta bioavailabilitas dan profil keamanan yang baik, sehingga obat ini direkomendasikan sebagai pilihan pertama untuk mengobati infeksi *Candida* oleh IDSA tahun 2004. Flukonazol dan vorikonazol memiliki bioavailabilitas yang berkisar antara 90%, sedangkan itrakonazol memiliki bioavailabilitas yang paling rendah. Flukonazol adalah satu-satunya antijamur azol yang dieliminasi melalui ginjal, antijamur azol lainnya dieliminasi melalui hepar. Berdasarkan kemampuannya untuk berpenetrasi ke LCS, urutan dari yang paling baik yaitu flukonazol, itrakonazol, dan vorikonazol. Pada pasien dengan resistensi terhadap flukonazol, vorikonazol dan itrakonazol dapat digunakan sebagai alternatif terapi (Houšť dkk, 2020). Flukonazol baik untuk terapi infeksi yang disebabkan oleh *Candida spp.*, sedangkan itrakonazol dan vorikonazol memiliki aktivitas antijamur terhadap *Candida spp.* dan juga *Aspergillus spp* (Nett dkk, 2016). Terapi jangka panjang dan pengobatan berulang dengan flukonazol dapat menyebabkan resistensi. Resistensi terhadap antijamur golongan azol terus bertambah sehingga menjadi masalah penting dalam terapi infeksi *Candida spp.* Beberapa mekanisme resistensi molekular telah teridentifikasi, diantaranya perubahan pada gen yang mengkode enzim target *ERG11* atau ekspresi berlebih gen pompa efluks (*CDR1*, *CDR2*, dan *MDR1*). Terdapat resistensi silang yang diamati pada antijamur flukonazol, clotrimazol, itrakonazol, dan ketokonazol (Pfaller dkk, 2019; Natesan dan Chandrasekar, 2020).

Flukonazol dan itrakonazol merupakan golongan triazol generasi pertama yang sering digunakan di Asia karena ketersediaanya, sementara vorikonazol adalah golongan triazol generasi kedua yang pertama kali dipasarkan dengan

kemampuan spektrum luas terhadap jamur patogen. Dengan adanya peningkatan resistensi terhadap flukonazol maka diperlukan suatu evaluasi aktivitas antijamur azol terhadap *Candida albicans* khususnya untuk isolat yang berasal dari Rumah Sakit Dr Soetomo. Evaluasi aktivitas antijamur salah satunya dapat dilakukan dengan *Time-kill assay* (TKA) yang akan memberi informasi mengenai kecepatan dan aktivitas antijamur, serta karakteristik farmakodinamis (yaitu hubungan antara konsentrasi obat dan efeknya terhadap pertumbuhan koloni jamur). Data tersebut dapat digunakan untuk mengetahui hubungan dinamis antara agen antimikroba dengan efeknya pada mikroba. *Time-kill assay* dilakukan dengan menghitung jumlah isolat jamur yang tumbuh pada interval waktu tertentu setelah dipaparkan antijamur dengan konsentrasi tertentu, data yang didapat kemudian membentuk suatu *time-kill curve*. *Time-kill curve* menampilkan jumlah koloni yang tumbuh pada sumbu y dan waktu pengamatan pada sumbu x. Metode ini berdasar pada teknik dilusi broth (Pfaller dkk, 2004). Berdasarkan latar belakang tersebut maka dilakukan penelitian untuk mengevaluasi aktivitas in vitro flukonazol, itrakonazol, dan vorikonazol terhadap pertumbuhan *C. albicans* dengan TKA.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan laju pertumbuhan isolat klinis *Candida albicans* dan *Candida albicans* ATCC 14053 setelah paparan antijamur flukonazol, itrakonazol, dan vorikonazol secara in vitro?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Menganalisis pengaruh paparan antijamur flukonazol, itrakonazol, dan vorikonazol terhadap laju pertumbuhan isolat klinis *C. albicans* dan *C. albicans* ATCC 14053 secara in vitro.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Melakukan evaluasi *time-kill curve* pada paparan flukonazol terhadap isolat klinis *C. albicans* dan isolat *C. albicans* ATCC 14053
2. Melakukan evaluasi *time-kill curve* pada paparan itrakonazol terhadap isolat klinis *C. albicans* dan isolat *C. albicans* ATCC 14053
3. Melakukan evaluasi *time-kill curve* pada paparan vorikonazol terhadap isolat klinis *C. albicans* dan isolat *C. albicans* ATCC 14053
4. Melakukan perbandingan *time-kill curve* paparan flukonazol, itrakonazol, dan vorikonazol terhadap isolat klinis *C. albicans* dan isolat *C. albicans* ATCC 14053

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat teoritis

Hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat untuk informasi ilmiah berupa pengaruh paparan antijamur flukonazol, itrakonazol, dan vorikonazol terhadap *C. albicans* in vitro.

1.4.2 Manfaat praktis

Hasil penelitian ini dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan untuk mendasari pemilihan terapi antijamur pada infeksi *C. albicans*.