

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Indonesia memiliki iklim tropis dengan karakteristik berupa suhu udara dan kelembaban yang cukup tinggi. Hal ini dapat membuat tubuh menjadi lembab dan berkeringat sehingga memudahkan terjadinya perkembangan mikroorganisme terutama pada lipatan tubuh yang tertutup seperti lipatan genitalia. Salah satu mikroorganisme yang dapat menyebabkan terjadinya sebuah penyakit di daerah genitalia adalah genus *Candida sp.* (Puspitasari *et al.*, 2019).

Jamur *Candida sp.* hidup sebagai saprofit di vagina. Namun ada beberapa kondisi dan faktor seperti kehamilan, berhubungan seksual pada usia dini, riwayat diabetes tidak terkontrol, HIV, penggunaan *douching* vagina, riwayat konsumsi steroid atau antibiotik spektrum luas, dan penggunaan kontrasepsi hormonal yang mampu menyebabkan terjadinya infeksi. *Candida sp.* merupakan penyebab tersering kedua terjadinya inflamasi vagina setelah bakterial vaginosis (Sasani *et al.*, 2021). Infeksi pada area genitalia wanita yang disebabkan oleh jamur *Candida sp.* disebut sebagai kandidiasis vulvovaginal. Infeksi ini menyerang wanita lebih dari 75% dengan setidaknya satu kali seumur hidup (Jaeger *et al.*, 2013). Kandidiasis vulvovaginal (KVV) terbagi menjadi dua yaitu KVV tanpa komplikasi dan KVV dengan komplikasi. Umumnya KVV tanpa komplikasi disebabkan oleh spesies *Candida albicans*. Berbeda dengan KVV tanpa komplikasi diketahui penyebabnya adalah spesies *Candida non-albicans* (Puspitorini *et al.*, 2018). KVV kronis dapat dikatakan apabila terjadi vaginitis yang tidak kunjung henti dan diperkirakan terjadi pada spektrum dengan kandidiasis vulvovaginal rekuren (KVVR), yang dideskripsikan sebagai kejadian berulang selama lebih dari empat kali selama satu tahun (Nguyen & Fischer, 2018).

Menurut WHO, tingkat kejadian tertinggi KVV terjadi di Asia Selatan dan Tenggara, diikuti oleh Afrika, Amerika Latin, dan Karibia (Karo *et al.*, 2019). Pada penelitian yang dilakukan oleh Arfiputri *et al.* (2018) total penderita KVV pada tahun 2011-2013 di Divisi Infeksi Menular Seksual Unit Rawat Jalan (URJ) Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr, Soetomo, Surabaya, Indonesia terdapat sebanyak 213 pasien dan 95 (44.13%) pasien di antaranya mengalami KVVR dengan faktor risiko tertinggi yaitu riwayat infeksi menular seksual dan diikuti dengan penggunaan *douching* vagina. Hal tersebut dapat disebabkan karena pasien sudah pernah diobati namun pengobatan tidak adekuat, misdiagnosis KVV, ataupun rendahnya kepatuhan pasien dalam pengobatan (Puspitorini *et al.*, 2018).

Kandidiasis vulvovaginal umumnya diberikan terapi berupa obat antijamur golongan azol. Pengobatan KVV biasanya menggunakan imidazol dan triazol yang tersedia dalam bentuk topikal ataupun oral (Vazquez & Sobel, 2011). Pada kasus KVVR terdapat beberapa regimen yang diberikan kepada pasien antara lain dapat berupa flukonazol, itrakonazol, dan lain sebagainya. Namun, apabila didapatkan kasus KVVR dengan resisten golongan obat azol, alternatif lainnya dapat menggunakan asam borat dan juga nistatin (Sobel, 2016).

Memang KVV kronis tidak berkorelasi dengan angka mortalitas, tetapi morbiditas meningkat secara drastis bahkan biaya yang terkait dengan perawatan medis juga meningkat (Rosati *et al.*, 2020). Mengingat KVV kronis merupakan penyakit multifaktorial, maka penanganan dalam mencari faktor-faktor risiko KVV serta pemberian tatalaksana yang tepat diharapkan mampu menekan angka kejadian KVV ataupun kejadian KVV berulang atau kronis. Terlebih lagi apabila kita dapat mengetahui faktor risiko terjadinya KVV, kita dapat mencegah penurunan kualitas hidup pasien hingga bahkan mencegah dampak terburuk pada bayi apabila pasien sedang dalam masa kehamilan. Oleh karena itu, dengan adanya proposal penelitian yang berjudul “FAKTOR RISIKO TERJADINYA KANDIDIASIS VULVOVAGINAL KRONIS PADA PASIEN POLI OBSTETRI DAN GINEKOLOGI DI

RSUD DR. SOETOMO, SURABAYA ” merupakan salah satu penunjang data terbaru untuk mengetahui pola faktor risiko dan mengevaluasi tatalaksana dari penyakit kandidiasis vulvovaginal kronis di Poli Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr. Soetomo Surabaya.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang penulis ajukan :

“Apa sajakah faktor risiko terjadinya kandidiasis vulvovaginal kronis pada pasien Poli Obstetri dan Ginekologi di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya?”

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Tujuan Umum penulisan proposal penelitian ini adalah:

“Untuk mempelajari faktor-faktor risiko pasien Poli Obstetri dan Ginekologi dengan kandidiasis vulvovaginal kronis di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.”

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui jumlah pasien yang mengalami kandidiasis vulvovaginal kronis di Poli Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.
2. Untuk mengetahui data demografi pasien yang terinfeksi kandidiasis vulvovaginal kronis di Poli Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.
3. Untuk mengetahui faktor endogen yang banyak menyebabkan kandidiasis vulvovaginal kronis pasien Poli Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.
4. Untuk mengetahui faktor eksogen yang banyak menyebabkan kandidiasis vulvovaginal kronis pasien Poli Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

5. Untuk mengetahui terapi yang diberikan pada pasien kandidiasis vulvovaginal kronis di Poli Obstetri dan Ginekologi RSUD Dr. Soetomo, Surabaya.

1.4 Manfaat Penulis

Manfaat yang diharapkan dari penulisan proposal penelitian ini adalah:

1.4.1 Manfaat Teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah mengenai faktor risiko serta terapi kandidiasis vulvovaginal kronis di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya sebagai dasar untuk pengembangan ilmu pengetahuan dan dapat membantu menurunkan angka penderita kandidiasis vulvovaginal kronis.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Menjadi dasar ilmiah bagi usaha pencegahan penyakit kandidiasis vulvovaginal kronis.
2. Membantu tenaga medis dalam menentukan penanganan yang terbaik bagi pasien kandidiasis vulvovaginal kronis.
3. Diharapkan dapat menjadi referensi bagi pemerintah untuk membantu menyusun strategi perawatan penyakit kandidiasis vulvovaginal kronis sehingga dapat menurunkan angka penderita kandidiasis vulvovaginal kronis di Indonesia.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Kandidiasis Vulvovaginal Kronis

2.1.1 Pengertian Kandidiasis Vulvovaginal Kronis

Kandidiasis merupakan sebuah penyakit infeksi jamur oportunistik yang disebabkan oleh genus *Candida sp.* Martins *et al.* (2014) membagi kandidiasis atas beberapa kelas antara lain kandidiasis genital, kandidiasis intrauterin, kandidiasis anal, kandidiasis kuku, dan kandidiasis oral. Kandidiasis vulvovaginal (KVV) merupakan salah satu penyakit dari infeksi *Candida*. Infeksi ini sering menyerang lebih dari 75% wanita setidaknya satu kali seumur hidup (Jaeger *et al.*, 2013). Penyakit infeksi pada vagina ini merupakan penyebab tersering kedua setelah bakterial vaginosis (Sasani *et al.*, 2021). Spesies yang sering menyebabkan penyakit ini antara lain *Candida albicans* (46.9-75%), *Candida glabrata* (14-36.7%), dan *Candida krusei* (1.4-3.5%) (Ahmad & Khan, 2009). Pada umumnya *Candida* merupakan flora normal komensal pada kulit, selaput lendir, dan saluran cerna. Namun, organisme yang menyerang pasien dengan kekebalan tubuh yang rendah akan menyebabkan penyakit (Jaeger *et al.*, 2013).

Klasifikasi KVV terbagi menjadi dua yaitu KVV tanpa komplikasi dan juga KVV dengan komplikasi yang pembagiannya berdasarkan frekuensi timbul keluhan, tingkat keparahan, dan juga ada tidaknya faktor predisposisi (Paramitha *et al.*, 2018). KVV tanpa komplikasi biasanya disebabkan oleh *Candida albicans* dan wanita akan mengalami keputihan yang banyak secara sporadis. Gejala yang dirasakan juga mulai dari ringan hingga sedang. KVV tanpa komplikasi cenderung dapat diterapi menggunakan regimen antijamur oral maupun topikal dalam jangka waktu yang pendek dengan dosis tunggal. Namun pada wanita dengan KVV komplikasi seringkali tidak merespon terapi tersebut dengan baik (Paramitha *et al.*, 2018).

Vazquez & Sobel (2011) mengatakan bahwa KVV dengan komplikasi didefinisikan sebagai infeksi yang memiliki gejala sedang hingga berat, disebabkan oleh *Candida non-*

albicans, terjadi pada inang yang abnormal atau memiliki komplikasi medis seperti diabetes dan kondisi immunosupresi lainnya, serta bersifat rekuren atau berulang. Kandidiasis vulvovaginal rekuren (KVVR) didefinisikan sebagai empat kali atau lebih terbukti positif *Candida* secara kultur per tahun (Hong *et al.*, 2014). Menurut pandangan Nguyen & Fischer (2018) KVV kronis dapat dikatakan apabila terjadi vaginitis yang tidak kunjung henti dan diperkirakan terjadi pada spektrum dengan KVVR. Namun Hong *et al.* (2014) berpendapat bahwa KVV kronis belum terdefinisi secara jelas. Wanita dengan KVV kronis dalam sebuah penelitian ditemukan memiliki tingkat pemeriksaan mikroskopis positif yang sangat rendah untuk swab mereka dan mayoritas memiliki hasil mikroskop yang benar-benar normal. Gejala-gejala yang muncul biasanya dapat menghilang hanya selama pengobatan dengan obat antijamur namun dapat berulang dengan cepat setelah berhenti. Biasanya KVV kronis tidak tampak pada anak-anak prapubertas dan wanita pascamenopause kecuali sedang menjalani terapi penggantian hormon. Hal tersebut dikarenakan kolonisasi *Candida* ditingkatkan oleh lingkungan yang dipengaruhi hormon estrogen setelah menarche dan menurun saat pascamenopause (Sobel, 2016).

2.1.2 Epidemiologi dan Prevalensi Kandidiasis Vulvovaginal Kronis

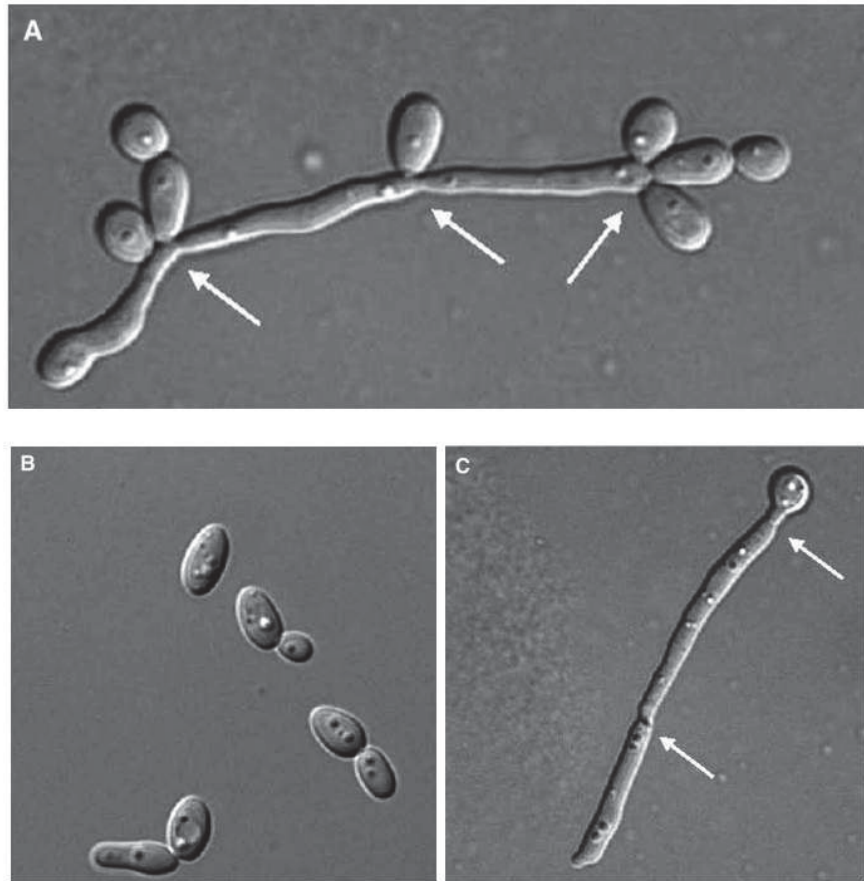
Hipocrates pertama kali memperkenalkan kasus kandidiasis pada tahun 377 sebelum Masehi. Awalnya kasus ini dilaporkan terjadi karena adanya lesi oral yang kemungkinan disebabkan oleh jamur genus *Candida*. Kejadian KVV menempati urutan kedua sebagai penyebab penyakit terbanyak yang menyerang wanita di Eropa dan Amerika Serikat. Pada tahun 2013, KVV pada kelompok wanita dengan usia reproduksi antara 21-30 tahun di India disebabkan paling banyak oleh *Candida albicans*. Menurut WHO, angka kejadian tertinggi KVV terjadi di Asia Selatan dan Tenggara, diikuti oleh Afrika, Amerika Latin, dan Karibia (Karo *et al.*, 2019).

Angka kejadian di Indonesia terkhusus di RSUD Dr. Soetomo, Surabaya menunjukkan angka KVV yang cukup banyak tiap tahunnya. Pada penelitian Paramitha et al. (2018) didapatkan sebanyak 236 pasien selama bulan Januari 2012 – Desember 2014, antara lain 92 pasien pada tahun 2012, 100 pasien pada tahun 2013, dan 44 pasien pada tahun 2014. Kelompok umur terbanyak penderita KVV didapatkan pada kisaran 25-44 tahun dan diikuti 15-24 tahun. Terdapat 25 pasien mengalami kekambuhan yang terbagi atas 21 pasien mengalami kambuh 1 kali, 3 pasien kambuh 2 kali, dan 1 pasien kambuh 3 kali (Paramitha *et al.*, 2018).

2.1.3 Patogenesis Kandidiasis Vulvovaginal Kronis

Pada dasarnya, *Candida* merupakan mikroorganisme eukariotik yang memiliki 2 fase kehidupan yang berbeda, yaitu flora komensal dan patogen oportunistik pada manusia. Secara umum *Candida albicans* sendiri memiliki dua bentuk secara simultan atau *dimorphic organism*. Bentuk pertama adalah yang ragi atau *yeast-like state* pada fase komensal sedangkan bentuk kedua adalah hifa atau *fungus form* yang memiliki struktur seperti akar yang sangat panjang/rhizoid dan dapat memasuki mukosa/invasif (Jacobsen *et al.*, 2012).

Ragi atau flora komensal ditoleransi oleh inang dan disimpan dalam jumlah kecil di vagina dengan berbagai mekanisme yang dapat menghambat transisi untuk menjadi hifa. Bentuk ini memiliki peran dalam menjaga keseimbangan komponen mikrobiota dan menjaga sistem imun lokal. Ketika mekanisme toleransi terganggu, akan terjadilah perubahan menjadi bentuk hifa. Kemampuan *Candida* dalam mengubah morfologinya biasa disebut dengan transisi dimorfik. Jamur ini juga dapat memperbanyak diri dengan membentuk tunas yang akan memanjang dan menjadi pseudohifa (Sovianti & Devi, 2021).



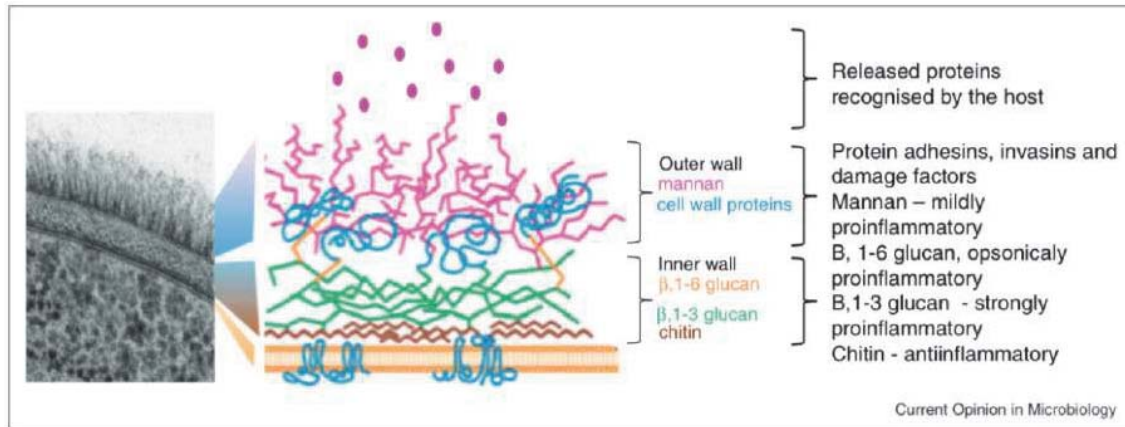
Gambar 2. 1 Morfologi *Candida*

(A) Struktur pseudohifa bercabang dengan tunas lateral, (B) Sel ragi atau yeast cell, dan (C) Filamen pseudohifa yang sangat memanjang

(Veses & Gow, 2009)

Patogenesis KVV dipengaruhi oleh beberapa faktor yakni faktor hospes maupun virulensi *Candida* itu sendiri (Lestari, 2015). Virulensi *Candida* ditentukan oleh kemampuan jamur ini untuk tumbuh pada suhu tertentu, untuk mengadakan perlengketan, untuk tumbuh dalam bentuk filamen, dan aktivitas enzim yang dihasilkan. Mulanya, *Candida* akan melakukan perlekatan pada sel epitel hospes. Pada tahap ini komponen yang menyusun dinding sel *Candida* seperti karbohidrat berperan dalam pengenalan kekebalan dan protein memiliki peran kunci dalam interaksi perekat dengan permukaan sel inang (Gow & Hube, 2012). Dinding sel jamur ini bersifat dinamis dan terdiri dari beberapa jenis karbohidrat yang berbeda, antara lain (i) Mannan yang berpasangan dengan protein akan membentuk glikoprotein (mannoprotein),

- (ii) β -glucans yang terdiri dari dua jenis β -1,3 glukam dan β -1,6 glukam,
- (iii) Chitin yang merupakan homopolimer N-acetyl-D- glucosamine (Glc-NAc),
- (iv) Protein (6-25%) dan lemak (1-7%).



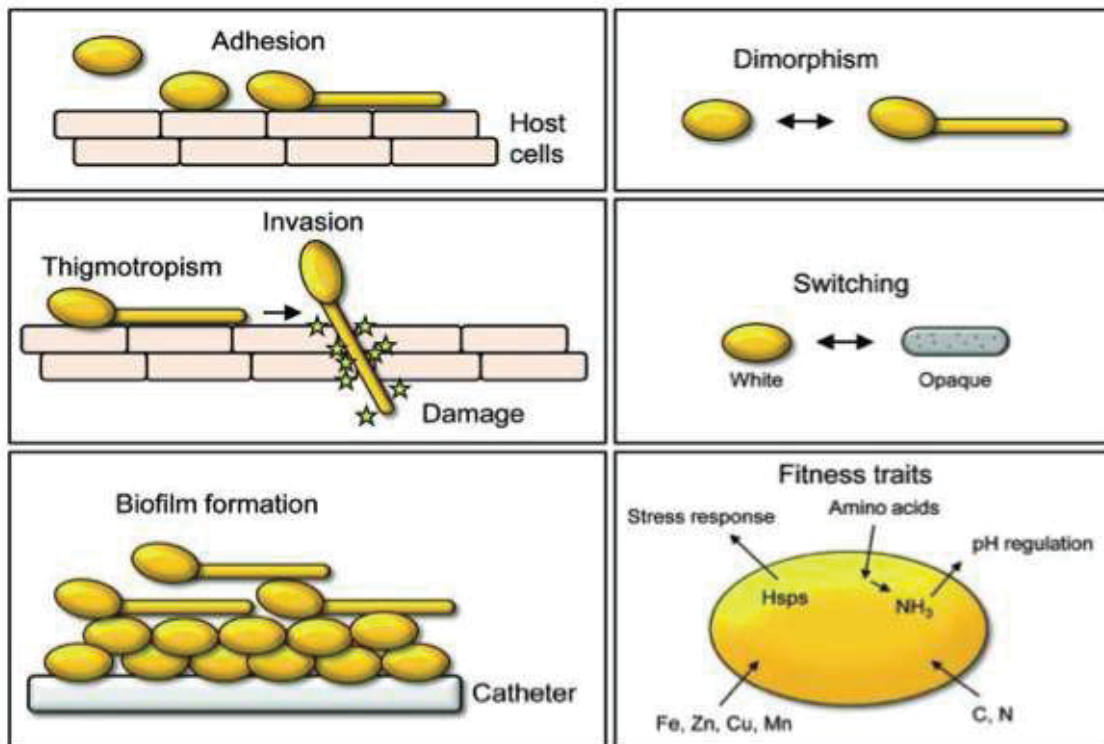
Gambar 2. 2 Lapisan Dinding Sel *Candida*

(Gow & Hube, 2012)

Saat melakukan adhesi pada permukaan kulit atau mukosa, sel ragi akan berkolonisasi dan mulai menginvasi ke dalam jaringan dan *Candida* akan menyekresi enzim Secreted Aspartyl Proteinase (SAP) (Tyasrini *et al.*, 2006). SAP merupakan enzim proteolitik yang akan mendegradasi E-cadherin, protein penghalang jaringan, yang memudahkan penetrasi *Candida* ke dalam epidermis (Sovianti & Devi, 2021). Selain SAP, *Candida* juga memproduksi fosfolipase membantu dalam menghidrolisis fosfolipid pada membran sel untuk memfasilitasi penetrasi sel epitel oleh *Candida* (Klain-Laslo, 2009).

Saat menginvasi jaringan tubuh sel hospes, *Candida* akan melakukan transisi dimorfik yaitu perubahan menjadi hifa. Turunan manoprotein pada dinding sel *Candida* memiliki sifat immunosupresif dan dapat mengaktivasi komplemen serta merangsang pembentukan antibodi. Kompleks antigen-antibodi di permukaan sel *Candida* dapat meningkatkan pertahanan jamur terhadap imunitas hospes. Dengan bentuk pseudohifa pula maka makrofag akan kesulitan dalam memfagositosis karena terdapat proteinase yang memiliki kemampuan dapat membunuh makrofag (Tafsir *et al.*, 2010).

Pada bentuk hifa, lapisan biofilm juga akan terbentuk dan melekat secara kuat. Biofilm terbentuk dalam empat fase yaitu fase awal perlekatan, saat ragi menempel pada permukaan (1-3 jam pertama); fase menengah, pembentukan biofilm (11-14 jam); fase maturasi matriks polimer (PEM), kemampuan untuk meningkatkan penetrasi semua lapisan sel (20-48 jam); dan penyebaran biofilm di permukaan sel (>24 jam) (Sovianti & Devi, 2021). Secara mikroskopis, lapisan biofilm ini dapat memicu terjadinya KVV kronis. Sel-sel yang tertanam dalam matriks ekstraseluler ini dapat berfungsi sebagai reservoir mikroorganisme dan melindunginya dari pertahanan inang. Hal tersebut dapat pula menyebabkan resistensi terhadap agen antijamur terutama (Auler *et al.*, 2010).



Gambar 2. 3 Mekanisme patogenesis *Candida albicans*

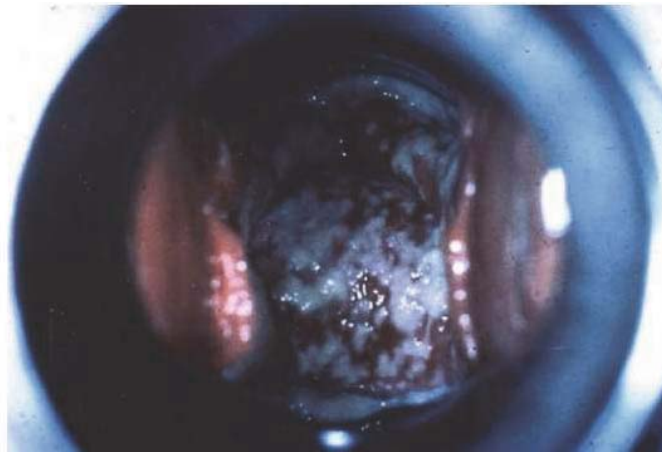
(Mayer *et al.*, 2013)

Pada beberapa studi, dilaporkan bahwa suhu >35 C, rendahnya tekanan oksigen, media cair, asam amino yang tidak mengandung sulfur, sumber karbon polisakarida, serum, dan

pH 7.5 merupakan beberapa faktor lain yang juga berperan dalam tingkat virulensi *Candida*. *Candida albicans* sendiri juga memproduksi melanin yang diketahui memengaruhi resistensi terhadap respon imunologi (Hay & Ashbee, 2010).

2.1.4 Manifestasi Klinis Kandidiasis Vulvovaginal

Hasil interaksi antara *Candida* merupakan manifestasi klinis kandidiasis, seperti mekanisme pertahanan inang dan faktor pejamu baik endogen maupun eksogen (Astari & Cholis, 2013). Manifestasi yang ditimbulkan oleh *Candida* memiliki variasi yang luas. Mulai dari yang bersifat superfisial seperti menyerang kulit, kuku dan mukosa sampai pada infeksi sistemik. Namun bagi penderita KVV akan ditemukan cairan berwarna putih yang dikeluarkan dari vagina seperti krim susu dengan konsistensi yang kental seperti “*Cottage Cheese-like*” (Vazquez & Sobel, 2011).



Gambar 2. 4 Cairan vagina pada penderita kandidiasis vulvovaginal
(Vazquez & Sobel, 2011)

Gejala utama yang ditemukan biasanya adalah pruritus vulvovaginal atau rasa gatal, iritasi, rasa terbakar saat buang air kecil, nyeri saat berhubungan seks, dispareunia, dan keputihan (Sasani *et al.*, 2021). Gejala menjadi semakin buruk selama seminggu sebelum menstruasi dan menjadi lebih baik ketika onset menstruasi terjadi. Menurut Sobel (2016) tanda-tanda pada

pemeriksaan fisik pasien dapat ditemukan servix yang normal namun terjadi eritema vulva, edema, ekskoriasi, dan pembentukan fisura bersama dengan eritema introital dan vagina.

2.1.5 Faktor Risiko Kandidiasis Vulvovaginal

Penyakit KVV disebabkan oleh berbagai macam faktor. Secara teori, penyebab sebuah penyakit terbagi menjadi tiga antara lain faktor hospes, lingkungan, dan agen. Menurut Sovianti & Devi (2021) genetik memiliki peranan pada kejadian KVV kronis. Sebuah penelitian menemukan peningkatan prevalensi KVV pada wanita Afrika-Amerika. *Single nucleotide polymorphism* (SNP) pada gen *mannose-binding lectin 2* (MBL2) sering terlihat dengan KVV. Pada polimorfisme terjadi kekurangan kadar MBL dan terganggunya fungsi *toll-like receptor* (TLR) yang berfungsi untuk mengenali komponen pada dinding sel *Candida*. Kedua hal ini menyebabkan berkurangnya mekanisme pertahanan vagina terhadap *Candida* (Sovianti & Devi, 2021).

Kehamilan merupakan faktor yang dapat meningkatkan atau memfasilitasi pertumbuhan dari jamur *Candida* dan cenderung menimbulkan KVV simptomatik (Vazquez & Sobel, 2011). Namun tidak menutup kemungkinan pula bahwa ibu hamil mengalami gejala asimtomatis atau tampak kurang bergejala (Leli *et al.*, 2013). Selama kehamilan, kejadian KVV mencapai maksimum pada trimester ketiga, tetapi kekambuhan gejala sering terjadi selama kehamilan (Vazquez & Sobel, 2011). Peningkatan risiko KVV pada kehamilan kemungkinan disebabkan oleh faktor-faktor yang berhubungan dengan kehamilan itu sendiri seperti penurunan imunitas, peningkatan kadar estrogen, dan peningkatan produksi glikogen mukosa vagina (Yadav & Prakash, 2016). Seiring bertambahnya usia kehamilan, kadar hormon reproduksi, khususnya estrogen, akan meningkat dan dapat merangsang pembentukan hifa serta elaborasi enzim, seperti proteinase aspartil dan fosfolipase yang disekresikan serta memfasilitasi perlekatan ragi ke sel epitel mukosa vagina. Faktor virulensi ini selanjutnya dapat meningkatkan kolonisasi (Sovianti & Devi, 2021). Meningkatnya estrogen juga berdampak pada peningkatan kadar

glikogen mukosa vagina yang merupakan sumber karbon untuk *Candida*. Hal ini tak berbeda dengan kejadian yang dialami oleh wanita setelah menarche maupun penerima terapi hormon estrogen pada wanita pascamenopause (Puspitorini *et al.*, 2018).

Wanita hamil umumnya juga lebih rentan menderita suatu penyakit akibat perubahan-perubahan proses imunitas. Sel T yang umumnya akan meningkat saat terjadi infeksi, untuk menyerang benda asing yang berada di dalam tubuh manusia, akan terakomodasi oleh tubuh dengan melakukan proses imunosupresi. Tak hanya disebabkan oleh aktivitas sel T yang secara keseluruhan menurun pada ibu hamil, namun juga dikarenakan janin dianggap sebagai benda asing oleh sistem tubuh sang ibu (Runtukahu *et al.*, 2021). Selama kehamilan akan terjadi ketidakseimbangan antara Th1 dan Th2 ini disebabkan oleh keberadaan progesteron (Aguin & Sobel, 2015). Th1 yang berfungsi pada keadaan inflamasi akan menurun sedangkan Th2 yang berfungsi pada mekanisme alergi akan meningkat. Profil Th2 yang ditandai dengan peningkatan kadar IL-4, IL-5, dan IL-13 dianggap oleh beberapa orang memiliki kontribusi pada kejadian rekurensi KVV (Aguin & Sobel, 2015).

Selain kehamilan, terdapat pula faktor pasien yang memiliki riwayat penyakit diabetes yang tidak terkontrol. Alasan utama kolonisasi jamur *Candida* pada pasien diabetes disebabkan karena terjadi perubahan fungsi sistem kekebalan pada pasien diabetes dengan kontrol glikemik yang buruk ataupun terjadi karena efek langsung dari peningkatan kadar glukosa darah yang menciptakan kondisi khusus untuk kolonisasi jamur intensif (Rodrigues *et al.*, 2019). Faktanya, Bohannon (1998) mengatakan telah ditemukan bahwa lingkungan hiperglikemik menghambat beberapa fungsi neutrofil seperti fagositosis, adhesi, kemotaksis, dan pembunuhan intraseluler. Baru-baru ini Lu *et al.* (2021) juga telah melakukan penelitian dalam mencari keterkaitan antara penyakit *Polycystic Ovary Syndrome* (PCOS) dengan kejadian vaginitis. Hasilnya menunjukkan bahwa ada perubahan signifikan dalam lingkungan

mikroba vagina pada pasien dengan PCOS yang didominasi oleh *Lactobacillus*. Hal tersebut mengakibatkan terjadinya peningkatan insiden terjadinya vaginitis, salah satunya yaitu infeksi *Candida* (Lu et al., 2021). Pada penelitian yang dilakukan oleh Hong et al. (2021) juga dikatakan bahwa pada wanita dengan PCOS, tingkat kekambuhan KVV tergantung pada adanya gangguan metabolisme karbohidrat seperti intoleransi glukosa dan resistensi insulin dan juga kelebihan berat badan atau obesitas (Abashova et al., 2019).

Penyakit lain yang juga berpengaruh terhadap kejadian KVV ialah penyakit yang menyebabkan immunosupresi seperti *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE), dan lainnya. Kolonisasi *Candida* serta adhesi epitel yang berlebihan tidak terlepas dari kemampuan jamur serta kekebalan bawaan hospes yang buruk (Mawahdah et al., 2022). Mengingat jamur ini merupakan patogen oportunistik, kondisi immunosupresi akan menurunkan respon imun hospes apabila terkena infeksi. Pada penderita HIV/AIDS, penurunan imunitas disebabkan oleh karena penghancuran sel CD4+ sehingga pasien menjadi rentan terinfeksi (Jain et al., 2014). Kondisi immunosupresi pun tak hanya dapat disebabkan oleh penyakit, namun juga memungkinkan disebabkan oleh konsumsi obat jangka panjang seperti kortikosteroid. Efek samping lainnya dari penggunaan obat ini pun adalah peningkatan kadar glukosa darah yang akan memengaruhi lingkungan vagina dan meningkatkan proliferasi ragi (Sovianti & Devi, 2021).

Selain kortikosteroid, KVV simptomatik juga sering dialami setelah penggunaan antibiotik sistemik atau intravaginal. Penggunaannya memengaruhi dalam menghilangkan flora bakteri normal vagina pelindung (Vazquez & Sobel, 2011). Mikroorganisme vagina didominasi oleh *Lactobacillus Doderlein* yang mampu memproduksi asam laktat dari fermentasi glikogen sehingga dapat mempertahankan pH vagina dengan skala nilai antara 3,8 – 4,5 dan menghalangi pertumbuhan berlebih dari mikroba patogen (Godha et al., 2017). Berdasarkan penjelasan tersebut, terganggunya ekosistem vagina dapat menurunkan produksi asam laktat

sehingga mengakibatkan perubahan pH vagina menjadi 5 – 6,5. Perubahan pH vagina ke arah lebih basa mengakibatkan vagina mudah terkena infeksi jamur *Candida* dan menjadi daerah yang disukai *Candida* untuk berkembang biak (Yuni, 2015). Paramitha *et al.* (2018) mengatakan kebiasaan wanita dalam penggunaan *douching* vagina juga dapat memengaruhi pH vagina. Pada penelitiannya di RSUD Dr. Soetomo tahun 2012 – 2014 ditemukan 13,6% pasien di antaranya melakukan tindakan pembilasan vagina berlebih. Hal yang sama juga ditemukan pada aktivitas seksual penderita KVV di mana cairan semen dari sperma laki-laki yang bersifat basa dan menyebabkan *Lactobacillus* akan menjadi tidak dominan. Beberapa penelitian pun menemukan adanya hubungan antara frekuensi hubungan seksual dengan kejadian KVV, serta kejadian KVV yang diakibatkan penularan melalui hubungan seksual (Sovianti & Devi, 2021).

Kebiasaan lainnya menurut yang dapat memicu terjadinya KVV menurut Vazquez & Sobel (2011) antara lain penggunaan pakaian dalam yang ketat dengan ventilasi yang buruk ataupun berbahan nilon yang dapat meningkatkan kelembaban dan suhu perineum, kontak dengan bahan kimia yang dapat menyebabkan alergi lokal dan reaksi hipersensitivitas, hingga penggunaan alat kontrasepsi terutama secara oral maupun *intrauterine device* (IUD). Kontrasepsi oral pada dasarnya memiliki kandungan hormon estrogen dan memiliki mekanisme yang sama seperti yang sebelumnya telah dijelaskan. Namun berbeda dengan IUD. Meski, IUD memiliki efektivitas yang sangat tinggi, aman, dan juga merupakan kontrasepsi yang ekonomis, namun IUD meningkatkan risiko kolonisasi mikroba, salah satunya jamur *Candida* (Lal *et al.*, 2008). Penelitian Chassot *et al.* (2008) menemukan adanya ragi yang melekat pada bagian IUD yang berbeda. Ragi yang dievaluasi, dua diantaranya menunjukkan kapasitas yang tinggi dalam menghasilkan biofilm pada IUD yang menjadi atribut penting pada kejadian KVV kronis (Chassot *et al.*, 2008).

Benedict *et al.* (2022) menambahkan bahwa ia menemukan beberapa pasien KVV menunjukkan kemungkinan kesalahan diagnosis dan pemberian resep antijamur yang berlebihan, yang dapat menyebabkan resistensi antijamur pada skala yang lebih luas. Studi sebelumnya menemukan bahwa kesalahan diagnosis KVV tinggi (>75%) terlepas dari diagnosis yang digunakan. Kesalahan diagnosis ataupun tidak dilakukannya pengujian KVV kronis menggunakan pedoman CDC, Polymerase Chain Reaction (PCR) dan kultur, kemungkinan menurunkan kemampuan dalam mendeteksi *Candida non-albicans*. Padahal infeksi *Candida non-albicans* yang resisten terhadap agen azole, terapi utama KVV, diyakini sebagai salah satu penyebab KVV kronis (Sovianti & Devi, 2021).

2.1.6 Diagnosis Kandidiasis Vulvovaginal

Vagina dengan KVV kronis sebagian besar memiliki pH normal, namun peningkatan pH harus dianggap sebagai infeksi lain seperti vaginosis bakterialis, trikomoniasis, atau infeksi multipel (Benedict *et al.*, 2022). Mendiagnosis diri sendiri pada kejadian KVV tidak dapat diandalkan dikarenakan gejala yang muncul sangat umum kejadiannya dengan gejala keputihan yang disebabkan karena mikroorganisme lainnya seperti vaginosis bakterial dan trikomoniasis. Hong *et al.* (2014) mengusulkan bahwa KVV kronis dapat didiagnosis menggunakan kriteria utama vulvovaginal nonspesifik dan nonerosif kronis yang mencakup setidaknya lima atau lebih sifat dari beberapa kriteria antara lain nyeri, dispareunia, usap vagina positif baik pada masa sekarang atau di masa lalu, respons sebelumnya terhadap obat antijamur, eksaserbasi dengan antibiotik, bersiklus, pembengkakan, dan keputihan. Oleh karena itu, diagnosis KVV dapat ditingkatkan dengan uji kalium hidroksida [KOH] atau pengujian berbasis laboratorium (kultur, PCR) (Benedict *et al.*, 2022).

1. Pemeriksaan mikroskopis menggunakan KOH

Untuk melakukan pemeriksaan ini, sampel diletakkan pada gelas objek dan ditetaskan dengan larutan kalium hidroksida (KOH) 10-20% lalu ditutupi menggunakan *cover glass*. KOH yang telah ditetesi akan melarutkan protein lipid dan melisiskan epitel namun tetap mempertahankan elemen jamur karena adanya kitin dan glikoprotein pada dinding selnya sehingga sediaan akan tampak lebih jelas. Selanjutnya sampel diletakkan di bawah mikroskop yang sebelumnya dipanaskan sebentar agar kerja KOH dalam proses melarutkan protein lipid dan melisiskan epitel terjadi lebih cepat. Untuk lensa mikroskop yang digunakan adalah pembesaran rendah dengan lensa objektif 10x dan dinaikkan hingga 40x apabila elemen jamur (pseudohifa) sudah mulai terlihat (Nugroho, 2013). Hasilnya, beberapa temuan pada pemeriksaan mikroskopis adalah kandida gram positif dengan pseudohifa berlimpah, tetapi ragi yang bertunas jarang ditemukan (Benedict *et al.*, 2022).

Pemeriksaan mikroskopis ini menjadi kebutuhan dasar yang dilakukan para klinisi untuk memulai suatu pengobatan seraya menunggu hasil pemeriksaan kultur. Namun, pemeriksaan menggunakan KOH memiliki sensitivitas yang rendah sekitar 40-70% walaupun dengan ahli yang sudah berpengalaman (Sobel, 2016).

2. Pemeriksaan kultur

Pedoman selanjutnya merekomendasikan kultur untuk pasien dengan KVV kronis (Benedict *et al.*, 2022). Pada proses kultur, sampel atau spesimen berupa cairan ataupun kerokan digoreskan pada media kultur. Saat ini terdapat beberapa media biakkan, namun biasanya media yang digunakan adalah *Sabouraud dextrose agar* (SDA) dengan atau tanpa antibiotik. Pemeriksaan secara berurutan menggunakan *Sabouraud dextrose broth* (SDB) kemudian *Sabouraud dextrose agar plate* (SDA plate). SDA plate direkomendasikan untuk sampel yang berasal dari kuku, kulit, dan urine karena media ini selektif untuk

melihat pertumbuhan fungi dan ragi serta identifikasi *Candida albicans* yang memiliki pH asam (Mutiawati, 2016).

Kultur menggunakan SDB diinkubasi pada suhu 37°C (98,6 °F) selama kurang lebih 24 – 48 jam. Hal ini memungkinkan terjadinya perkembangan koloni ragi. Koloni ragi nantinya akan menunjukkan karakteristik yang menonjol dari permukaan medium, permukaan koloni halus, licin, dan berwarna putih kekuning-kuningan, serta berbau ragi. Pertumbuhan pada media SDB biasanya baru dapat dilihat setelah 4 – 6 minggu sebelum dilaporkan sebagai hasil negatif (Mutiawati, 2016). Studi in vitro oleh OddsIU telah menunjukkan bahwa seseorang membutuhkan setidaknya 103 ragi per mililiter untuk mendapatkan satu koloni pada isolasi agar. Oleh karena itu, sensitivitas satu spesimen usap vagina negatif sedemikian rupa sehingga dokter mungkin terbuai dalam rasa aman dengan menemukan kultur negatif setelah selesai terapi. Ketika biakan berulang dilaporkan positif sekitar 30 hari kemudian, hal ini dikaitkan dengan infeksi ulang vagina daripada kekambuhan vagina. Perlu diketahui pula bahwa pemeriksaan ini juga perlu diikuti dengan pemeriksaan mikrobiologi untuk mengetahui sensitivitas agen azole terhadap *Candida* (Benedict *et al.*, 2022).

3. *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

Selain kultur, CDC juga merekomendasikan PCR untuk menegakkan diagnosis KVV kronis (Benedict *et al.*, 2022). Metode ini dilakukan untuk mendeteksi *Candida* dan menentukan spesies sekarang sudah tersedia secara luas. Sensitivitas PCR tidak diragukan lagi dibandingkan dengan metode kultur. Hal ini sangat menguntungkan bagi para dokter untuk mengidentifikasi, namun harga untuk melakukan metode ini sangat mahal (Sobel, 2016).

2.1.7 Terapi Kandidiasis Vulvovaginal

Kandidiasis vulvovaginal merupakan penyakit multifaktorial. Dalam pengobatan, prioritas utamanya adalah menghilangkan faktor predisposisi. Kultur jamur juga perlu dilakukan sebelum memulai terapi guna memastikan diagnosis dan mengidentifikasi spesies spesifik *Candida* (Sovianti & Devi, 2021). Pada kasus KVV tanpa komplikasi dapat berhasil diobati dengan salah satu obat antijamur topikal atau oral yang tersedia dengan terapi jangka pendek dan dosis tunggal. Berbeda dengan KVV dengan komplikasi atau kronis yang harus dirawat lebih intensif selama 6 bulan menggunakan terapi rumatan (Paramitha *et al.*, 2018). Menurut Sobel (2016) terdapat beberapa regimen pengobatan terkhususnya untuk penderita KVV kronis, antara lain.

1. Regimen untuk *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*

a. Oral

- 1) Flukonazol 150 mg setiap 72 jam untuk 3 dosis

Regimen pemeliharaan flukonazol 150 mg setiap minggu selama 6 bulan

- 2) Itrakonazol 200 mg bid x 3 hari

Regimen pemeliharaan itrokonazol 100-200 mg/hari selama 6 bulan

b. Topikal

- 1) Klotrimazol 1% krim vagina selama 7 hari
- 2) Klotrimazol 2% krim vagina selama 3 hari
- 3) Mikonazol 2% krim vagina selama 7 hari
- 4) Mikonazol 4% krim vagina selama 3 hari
- 5) Salep Tiokonazol 6,5% selama 1 hari
- 6) Terkonazol 0,4% krim vagina selama 7 hari
- 7) Terkonazol 0.8% krim vagina selama 3 hari

8) Terkonazol 89 mg supositoria vagina selama 3 hari

9) Butokonazol 2% krim vagina dosis tunggal

Regimen pemeliharaan

Mikonazol 1200 supositoria vagina seminggu sekali selama 6 bulan

2. Regimen untuk *C. glabrata*

1) Supositoria/kapsul vagina asam borat 600 mg setiap hari selama 14 hari

Tidak ada data mendukung untuk regimen pemeliharaan

2) Terapi induksi nistatin supositoria 100.000-U per vagina selama 14 hari

Perlu pertimbangan untuk regimen pemeliharaan dalam dosis yang sama

3. Regimen untuk *C. krusei*

Salah satu dari regimen di atas kecuali flukonazol.

4. Regimen untuk resisten terhadap golongan azol, khusus *Candida sp.* (berdasarkan studi MIC)

1) Asam borat (lihat di atas)

2) Nistatin (lihat di atas)

3) Amfoterisin B krim vagina/supositoria 5-10% setiap malam selama 14 hari

4) Krim flusitosin 17% per vagina, setiap malam selama 14 hari

5) Kombinasi amfoterisin B/flusitosin

Namun, Karo *et al.* (2017) mengatakan bahwa pengobatan KVV dengan menggunakan obat golongan azol dibatasi penggunaannya karena obat tersebut menyebabkan berkembangnya resistensi obat pada pasien. Keanekaragaman flora di Indonesia yang berpotensi sebagai tanaman obat telah dilaporkan efisien terhadap *Candida albicans* dengan melakukan aktivitas anti-*Candida*, aman, dan tidak ada efek samping. Metabolit dari tanaman obat Indonesia sebagian besar memberikan efek antijamur melalui mekanisme penghambatan pertumbuhan, membran, dan dinding sel. Total yang dilaporkan memiliki aktivitas anti-*Candida* sebanyak 34

tanaman yang termasuk dalam 25 famili. Tanaman yang menunjukkan adanya aktivitas anti-*Candida* secara signifikan adalah *Curcuma xanthorrhiza* atau temulawak dan *Syzygium aromaticum* atau cengkeh. Tanaman ini menghambat *Candida albicans* melalui metabolit sekunder seperti xanthorizol dan eugenol (Karo *et al.*, 2017).