

**PERAWATAN KANDIDIASIS ORAL PADA PASIEN HIV/AIDS
(Studi Pustaka)**

**MANAGEMENT OF ORAL CANDIDIASIS IN HIV/AIDS PATIENTS
(Literature Review)**

Sri Rezeki¹, Febrina Rahmayanti²

¹Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Syiah Kuala

²Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia

Corresponding Email: iy_99fkg@unsyiah.ac.id

Abstrak

Kandidiasis oral merupakan infeksi jamur oportunistik yang paling sering terjadi pada pasien HIV/AIDS. Terdapat beberapa obat antijamur yang dapat digunakan dalam perawatan kandidiasis oral pada pasien HIV/AIDS, namun pemilihannya tergantung beberapa faktor, seperti perluasan lesi, keparahan penyakit, kondisi asam lambung, level supresi imun, farmakodinamik/farmakokinetik, interaksi obat, resistensi, dan tingkat kepatuhan pasien. Namun, kandidiasis oral *refractory* dapat terjadi yaitu kegagalan dalam merespon perawatan dengan antijamur. Pada kasus seperti ini, identifikasi *Candida* dari daerah orofaring dapat membantu membedakan penyebab kegagalan lain secara mikrobiologis. Pasien AIDS diketahui mengalami *hypochlorhydria* dan peningkatan pH lambung, sehingga berpotensi terjadi penurunan absorpsi dan bioavailabilitas beberapa obat antijamur. Pasien dengan kondisi ini dapat diberikan flukonazol oral karena tidak tergantung pada pH lambung, dapat diabsorpsi dengan cepat, serta memiliki bioavailabilitas tinggi, sehingga flukonazol lebih unggul dibandingkan golongan azol lain dan antijamur topikal seperti nistatin suspensi oral maupun klotrimazol troches. Larutan itraconazol dan posakonazol dapat dijadikan terapi *second-line* yang dapat digunakan, selain itu peningkatan imunitas lokal dan sistemik merupakan hal yang penting dalam melawan infeksi *Candida*. Dengan demikian, berdasarkan tinjauan pustaka flukonazol lebih baik digunakan dalam perawatan kandidiasis oral pada pasien HIV/AIDS.

Kata Kunci: Perawatan, kandidiasis oral, antijamur, HIV/AIDS

Abstract

Oral candidiasis is the most frequent opportunistic fungal infection in HIV/AIDS patients. There are numerous of antifungal agents that can be used in the oral candidiasis treatment in HIV/AIDS patients, but the choice are depends on the lesion extention, severity of the disease, gastric acidity condition, level of immune supression, pharmacodynamic/pharmacokinetic, drug's interaction, clinical drug resistance, and the patient adherence. However, failure to respond on appropriate antifungal therapy, i.e refractory oral candidiasis also occurs. In this case, identification of *Candida* isolates from oropharynges can help distinguish microbial failures from other causes. Patient with AIDS known for their gastric hypochlorhydria and increased gastric pH which potentially decrease drug absorption and bioavailability of some antifungal agents. Patients with this condition could be managed with mainly oral fluconazole, which are not depend on gastric pH, rapidly absorbed and has high bioavailabilty. This made fluconazole superior to other azole and topical therapies such as nystatin oral suspension or clotrimazole troches. The second-line reasonable alternatives are itraconazole solution and posaconazole. In addition, it is important to enhance the local and systemic host immunity against oral *Candida*. Thus, arguably on literature findings, this review shows fluconazole better for oral candidiasis management in HIV/AIDS patients.

Keyword: Management, oral candidiasis, antifungal, HIV/AIDS

PENDAHULUAN

Kandidiasis merupakan infeksi jamur oportunistik yang umum terjadi di rongga mulut akibat beberapa faktor predisposisi,¹ sehingga menyebabkan perubahan *Candida* komensal menjadi patogen.² *Candida spp.* merupakan penyebab paling sering kandidiasis orofaring pada pasien HIV/AIDS,³ terutama *Candida albicans*,^{4,6} ditemukan sekitar 10-96%, sedangkan individu sehat 10-68%.⁷ Dewasa ini kandidiasis oral pada pasien HIV-positif umumnya disebabkan oleh *Candida dubliniensis*.^{8,9} Selain itu ditemukan pula *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida tropicalis*.⁷

Kandidiasis orofaring merupakan infeksi oportunistik terkait HIV yang paling sering terjadi,^{6,10,11} ditemukan 75%¹² - 90%¹³ baik pada stadium awal maupun akhir,¹⁴ Keadaan imunodefisiensi mempengaruhi limfosit T-CD4⁺ selama infeksi HIV sehingga lebih cenderung terjadi infeksi sekunder.¹⁵ Frekuensi kandidiasis oral terkait dengan *viral load* HIV dan jumlah limfosit T-CD4⁺,⁷ biasanya infeksi terjadi pada jumlah CD4⁺<200 sel/ μ L.⁵ Kandidiasis oral memiliki sedikit keterkaitan dengan morbiditas, namun memiliki pengaruh signifikan terhadap kondisi klinis,⁸ ketidaknyamanan,¹⁶ rasa terbakar,⁸ kehilangan sensasi pengecapan,^{8,16} mengganggu pemberian obat-obatan dan asupan nutrisi adekuat.⁸

Kegagalan memulai perawatan dini dengan obat antijamur pada pasien imunokompromis menyebabkan penyebaran infeksi jamur.¹⁷ Pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis oral dapat berkembang komplikasi sekunder, seperti kandidiasis esofagus,^{8,14,16} oleh karena itu diperlukan perawatan kandidiasis oral dengan obat antijamur yang tepat.

Sejumlah obat antijamur efektif dalam perawatan kandidiasis oral. Beberapa faktor penting mempengaruhi respon klinis, termasuk pemilihan obat antijamur, perluasan lesi dan keparahan penyakit, kepatuhan pasien terhadap aturan pakai obat, dan farmakodinamik/kinetik obat.⁸ Pemilihan obat antijamur dalam perawatan kandidiasis oral pada pasien HIV/AIDS merupakan tantangan bagi klinisi, diantaranya terkait permasalahan absorpsi obat dan sering ditemukan kandidiasis oral *refractory*. Oleh karena itu, penulis merasa perlu membahas

mengenai perawatan kandidiasis oral pada pasien HIV/AIDS dan faktor-faktor agar keberhasilan perawatan dapat tercapai.

PEMBAHASAN

Berdasarkan publikasi *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) tahun 2004 mengenai panduan perawatan kandidiasis oral pasien HIV/AIDS, pada episode awal kandidiasis oral dapat secara adekuat dirawat dengan obat antijamur topikal, seperti klotrimazol obat isap atau nistatin. Namun, dibandingkan dengan obat antijamur topikal, flukonazol lebih efektif, efek terapi yang lebih baik, sesuai dan lebih dapat diterima.⁵

Flukonazol masih merupakan pilihan obat antijamur *first-line*¹⁸ karena keamanan dan efikasinya baik, sesuai untuk pasien gangguan imunitas.¹⁹ Hasil penelitian yang membandingkan keefektifan antara flukonazol suspensi oral 100 mg/hari dan nistatin cair 50.000 IU 4 kali sehari pada pasien HIV/AIDS dengan kandidiasis orofaring, ditemukan flukonazol sistemik lebih efektif dibandingkan nistatin topikal serta memberikan interval bebas penyakit yang lebih panjang.² Flukonazol dapat diabsorpsi dengan baik melalui saluran pencernaan² dan tidak tergantung pada pH lambung.¹⁷ Pada pasien HIV/AIDS terjadi *hypochlorhydria*²⁰ ataupun *achlorhydria*⁸ dan peningkatan pH lambung. Hal ini dapat menurunkan absorpsi serta bioavailabilitas obat yang tergantung pada pH lambung, seperti obat antijamur golongan azol lainnya.²⁰ Flukonazol dapat dideteksi dalam saliva 2 jam setelah pemakaian secara sistemik dengan rasio konsentrasi saliva-plasma sebesar 0.55,²¹ memiliki kemampuan mengurangi adhesi *Candida* sampai 8 minggu setelah terapi karena terjadi akumulasi obat pada lapisan sel basal.²²

Efektivitas flukonazol dipengaruhi pula oleh interaksinya dengan obat lain. Flukonazol dosis tinggi dapat meningkatkan konsentrasi siklosporin dalam darah bila dipakai secara bersamaan.^{20,23} Bila digunakan bersama dengan obat antidiabetes maka metabolisme obat antidiabetes akan turun,²⁰ sehingga dapat meningkatkan konsentrasinya dalam darah,²³ dan menyebabkan hipoglikemi.²⁰ Kadar teofilin, takrolimus dan kortikosteroid meningkat dalam plasma bila dikonsumsi bersama dengan

flukonazol. Pada pemakaian flukonazol bersama dengan fenitoin, maka metabolisme fenitoin dapat berkurang,²³ sehingga meningkatkan toksisitas fenitoin.²⁰ Pemakaian obat antikoagulan bersama flukonazol dapat meningkatkan efek antikoagulan.^{23,24} Metabolisme alprazolam, klordiazepoksid, klonazepam, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, midazolam, triazolam, quazepam, zolpidem dihambat. Rifampin meningkatkan metabolisme²³ dan menurunkan keefektifan flukonazol.¹⁷ Efek samping haloperidol, antidepresan trisiklik obat antihipertensi losartan ditingkatkan. Hidroklorotiazid menurunkan *renal clearance* flukonazol. Keefektifan kontrasepsi oral diduga dapat diturunkan.²³ Pemakaian bersama dengan *cisapride* menyebabkan aritmia jantung fatal.²⁴

Itrakonazol larutan oral selama 7 – 14 hari memiliki keefektifan yang sama dengan flukonazol oral,⁵ namun kurang dapat diterima sebagai terapi *first-line*.¹⁹ Larutan 10mg/ml dikulum di mulut kemudian ditelan, dipakai 1 kali sehari dengan dosis total sehari 20ml.²³ Sediaan dalam bentuk larutan sebaiknya digunakan dalam keadaan lambung kosong. Absorpsi itrakonazol membutuhkan pH lambung yang rendah. Oleh karena pasien HIV/AIDS terjadi peningkatan pH lambung, maka absorpsi itrakonazol dapat menurun.²⁵

Interaksi obat diantaranya dengan antasid, H₂ antagonis, didanosin, yang dapat menurunkan absorpsi itrakonazol.²³ Fenitoin, rifampin dan fenobarbital menurunkan konsentrasi itrakonazol.²⁰ Konsentrasi serum siklosporin, sirolimus, takrolimus, metilprednisolon ditingkatkan, sehingga diperlukan pemantauan konsentrasi serum dan fungsi ginjal.²⁵ Kadar plasma alfentanil, buspiron, karbamazepin, vinka alkaloid, *trimetrexate*, zolpidem, digoksin, lovastatin dan simvastatin ditingkatkan. Metabolisme antikoagulan oral dihambat, efeknya ditingkatkan,²³ sehingga diperlukan pemantauan INR.²⁵ Risiko hipoglikemi obat antidiabetes oral ditingkatkan. Metabolisme alprazolam, klordiazepoksid, klonazepam, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, midazolam, triazolam, alopurinol dan felodipin dihambat.²³ Diduga menurunkan keefektifan kontrasepsi oral. Kadar plasma itrakonazol ditingkatkan bila dipakai bersama

dengan eritromisin, protease inhibitor (amprenavir, indinavir, nalfinavir, ritonavir, saquinavir),²⁵ *cola*²³ dan buah anggur.²⁶ Etanol menimbulkan *disulfiram-like reaction*. Aritmia terjadi bila dipakai bersama *cisapride* dan terfenadin.²⁶

Ketokonazol dan itrakonazol kapsul kurang efektif dibandingkan flukonazol terkait absorpsi obat dan dipertimbangkan sebagai alternatif *second-line*.⁵ *Food and Drug Administration* (FDA) menyatakan bahwa ketokonazol tidak dipakai untuk perawatan rutin kandidiasis oral awal.²⁷ Pada pH lambung yang meningkat, bioavailabilitas dan absorpsi obat menurun.²⁰ Indikasi terutama pada kandidiasis oral sekunder. Telah dilaporkan penurunan germinasi dan adhesi *C.albicans* terhadap sel epitel bukal setelah pemberian ketokonazol.² Pemakaian ketokonazol tablet 200-400mg, 1-2 kali sehari bersama makan atau jus jeruk dapat dipakai pada perawatan kandidiasis oral.^{2,24} Apabila perawatan lebih dari 2 minggu, direkomendasikan pemeriksaan fungsi hati. Sekitar 1 dari 10.000 individu yang dirawat dengan ketokonazol mengalami toksisitas hati idiosinkrasi.²⁷

Asetaminofen, karbamazepin, sulfonamid, alkohol, herbal *echinacea* meningkatkan hepatotoksitas ketokonazol.²³ Eritromisin meningkatkan konsentrasi serum ketokonazol.²⁵ Absorpsi ketokonazol diturunkan oleh antikolinergik, H₂ antagonis, omeprazol, antasid. Rifampin dan isoniazid menurunkan konsentrasi ketokonazol dalam darah.²³ Konsentrasinya siklosporin, levostatin dan simvastatin dalam darah ditingkatkan, risiko toksisitas meningkat,²³ disarankan untuk memantau fungsi ginjal dan kadar plasma darah.²⁰ Kadar indinavir, saquinavir, ritonavir, nisoldipin, haloperidol, karbamazepin, antidepresan trisiklik, buspiron, zolpidem dan kortikosteroid dalam serum meningkat.²³ Ketokonazol menghambat metabolisme alprazolam, klordiazepoksid, klonazepam, klorazepat, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, midazolam, quazepam, triazolam, zolpidem,^{23,25} dan temazepam.²⁵ Metabolisme warfarin dihambat,²³ dianjurkan pemantauan *prothrombin time* bila digunakan bersama antikoagulan.²⁰ Gangguan leukosit terjadi bila digunakan bersama takrolimus. Efek terapi didanosin dihambat.²³ Pemakaian etanol

menyebabkan *disulfiram-like reaction*.²⁵ Aritmia jantung bila digunakan bersama terfenadin, astemizol²⁰ dan *cisapride*.²⁴

Klotrimazol memiliki aktivitas fungistatik,² fungisid^{2,20} dan anti *Staphylococcus*.² Digunakan untuk perawatan kandidiasis oral superfisial, terlokalisasi pada kulit perioral dan membran mukosa, tidak diindikasikan untuk infeksi sistemik.^{17,25} Efektif pada perawatan kandidiasis oral pasien HIV, namun memiliki tingkat rekurensi yang tinggi.²⁸ Flukonazol dan klotrimazol memiliki keefektifan yang sama pada perawatan *thrush* pasien HIV/AIDS.² Namun ada pula yang menyatakan kurang efektif bila dibandingkan dengan flukonazol pada pasien imunokompromis.²¹ Ketika kandidiasis orofaring pasien HIV/AIDS berkembang progresif, pemakaian klotrimazol diganti dengan antijamur sistemik, seperti flukonazol.¹¹

Bentuk sediaan klotrimazol berupa *troche/lozenge/tablet* isap (10 mg),^{20,24} krim (10 mg/g)¹⁷ dan larutan.² Sebuah tablet isap dilarutkan di mulut secara perlahan dilakukan sebanyak 5 kali sehari.^{20,24} Setelah dilarutkan di mulut secara perlahan, terdapat pada saliva selama beberapa jam,²⁹ selanjutnya berikatan dengan mukosa rongga mulut dan dilepaskan perlahan,^{2,29} sehingga dapat mempertahankan konsentrasi fungistatik selama beberapa jam.² Pasien diinstruksi tidak makan dan minum selama 20 menit kemudian.²⁴ Klotrimazol krim 1% pada komisura, 3 kali sehari selama 3-4 minggu² dapat digunakan untuk merawat *angular cheilitis*.²⁰ Pada pemakaian secara topikal, absorpsi sistemik minimal.²³ Klotrimazol larutan sebanyak 5 ml dapat diaplikasikan pada daerah yang terinfeksi, dilakukan 3-4 kali sehari selama 2 minggu.² Pemakaian bersama dengan fentanil dapat meningkatkan efek opioid, yaitu depresi sistem saraf pusat. Toksisitas takrolimus maupun *trimitrexate* meningkat. Konsentrasi serum benzodiazepin ditingkatkan sehingga risiko toksisitas meningkat.²³

Pemakaian nistatin untuk kandidiasis oral pada pasien HIV/AIDS sering tidak efektif.²⁸ Pemakaian nistatin sering menjadi terapi pilihan untuk kandidiasis oral terlokalisasi¹⁸ dan superfisial yang disebabkan oleh *C. albicans*.² Nistatin digunakan secara topikal,⁸ memiliki aktivitas fungisid dan fungistatik, menekan

adhesi *C. albicans* pada sel epitel bukal, menghambat pembentukan *germ tube* serta membatasi aktivitas proteolitiknya.² Absorpsi melalui gastrointestinal kurang baik, tidak terdeteksi pada darah setelah dosis terapi²⁰ dan memiliki efek samping minimal.⁸ Sangat dianjurkan untuk melakukan perawatan kandidiasis oral dengan nistatin minimal selama 10-14 hari dan dilanjutkan sekurang-kurangnya 48-72 jam setelah perbaikan tanda klinis.¹⁷ Pasien diinstruksikan untuk mengaplikasikan suspensi 2^{20,28,30} sampai 5^{8,23,24} ml kemudian ditahan di mulut minimal 2^{24,28} sampai 5 menit.³⁰ Dapat dibuang^{24,25} ataupun ditelan^{17,24,25,28} untuk merawat daerah esofagus yang mungkin terlibat,²⁹ dilakukan sebanyak 4 kali sehari.^{17,24,28}

HIV/AIDS dapat terjadi kasus *refractory*. Kandidiasis oral *refractory* didefinisikan sebagai kegagalan merespon obat antijamur⁸ selama durasi perawatan standar, yaitu 7⁵ sampai 14^{5,8} hari dengan dosis yang tepat.⁵ Infeksi *refractory* ini dapat menyebabkan rasa sakit yang hebat, dehidrasi dan malnutrisi pada pasien HIV/AIDS.³¹

Kandidiasis *refractory* cenderung terjadi pada pasien dengan penyakit HIV lanjutan (jumlah sel T limfosit CD4⁺ < 50 sel/mm³)^{8,32} yang telah terpapar obat antijamur dosis rendah,⁸ pemakaian secara berulang^{4,31} dan terus-menerus.^{5,8,32} Faktor yang turut berperan diantaranya keadaan immunosupresi yang semakin berkembang³³ dengan penurunan jumlah sel T limfosit CD4⁺¹², level paparan obat golongan azol, sifat instrinsik jamur dan kepekaan terhadap obat.³³

Candida albicans merupakan penyebab paling umum kandidiasis orofaring yang menjadi resisten terhadap flukonazol dan antijamur golongan azol lainnya.³¹ Pada dasarnya, *C. dubliniensis* peka terhadap derivat azol, namun beberapa penelitian terhadap pasien HIV dengan kandidiasis orofaring yang sebelumnya telah terpapar flukonazol ditemukan bahwa strain *Candida* tersebut resisten terhadap flukonazol. Pada penelitian *in vitro*, resistensi *C. dubliniensis* terhadap flukonazol lebih mudah dibandingkan *C. albicans*. Oleh karena itu, pada kasus resistensi terhadap obat antijamur golongan azol, *C. dubliniensis* cenderung berperan lebih tinggi.³⁴ Selain itu terdapat strain *Candida* yang resisten terhadap flukonazol, seperti *C. glabrata*^{5,35} dan

C.krusei. Spesies *Candida* tersebut dapat terlibat dalam kasus-kasus kegagalan perawatan dengan flukonazol.³⁵ Oleh karena itu, identifikasi spesies *Candida* hendaknya dipertimbangkan pada kasus kandidiasis oral *refractory*^{5,35} untuk mengetahui penyebab kegagalan terletak pada faktor mikrobiologis atau hal lain seperti interaksi obat dan ketidakpatuhan pasien.³⁶

Faktor riwayat penyakit oportunistik sebelumnya diperkirakan dapat menyebabkan kandidiasis oral *refractory*, seperti *Mycobacterium avium complex*. Pemakaian *trimethoprim-sulfamethoxazole* sebagai profilaksis juga dapat berperan.⁸ Sebagian besar tenaga kesehatan yang menangani HIV/AIDS tidak merekomendasikan profilaksis sekunder obat antijamur (terapi pemeliharaan secara terus-menerus) pada kandidiasis orofaring karena dengan semakin efektif terapi pada penyakit akut, maka semakin rendah mortalitas terkait kandidiasis mukosa. Profilaksis memiliki potensi berkembangnya resistensi *Candida* sehingga diberikan bila rekurensi sangat sering terjadi atau berat. Faktor lain yang perlu dipertimbangkan dalam pemberian profilaksis adalah pengaruh rekurensi terhadap status kesehatan pasien, kualitas hidup, kebutuhan untuk infeksi jamur lainnya, harga, toksisitas, interaksi obat, status nutrisi dan potensi resistensi obat terhadap *Candida* dan fungi lainnya.⁵

Kandidiasis *refractory* sangat menyulitkan perawatan. Langkah pertama yang paling penting adalah mengetahui obat-obat serta dosis yang sudah diberikan serta memastikan kepatuhan pasien terhadap aturan pakai obat. Menghentikan obat-obat yang memiliki interaksi atau meningkatkan dosis obat antijamur dapat menyembuhkan pada beberapa pasien.⁸ Pada perawatan kandidiasis orofaring *refractory* diperlukan pemberian antijamur golongan azol, amfoterisin B suspensi atau intra vena.³⁷

Pasien kandidiasis oral yang tidak memberikan respon klinis terhadap perawatan dengan klotrimazol, nistatin, ketokonazol atau itrakonazol tablet pada umumnya memberikan respon dengan pemberian flukonazol.⁸ Sampai saat ini, flukonazol masih merupakan obat pilihan pertama dalam perawatan kandidiasis orofaring pada pasien HIV/AIDS,³⁸ namun terjadi resistensi klinis flukonazol *in vitro*

sehingga perhatian ditujukan pada efikasi obat pilihan lain.³⁸

Pada kasus kandidiasis oral *refractory* terhadap flukonazol, dengan tingkat keparahan ringan sampai menengah, itrakonazol *cyclodextrin*, ataupun posakonazol merupakan pilihan yang rasional.⁸

Kandidiasis oral pada pasien HIV/AIDS yang sulit disembuhkan dengan flukonazol, akan memberikan respon sementara dengan itrakonazol larutan oral.^{5,19} Sekitar 64% - 80% pasien dengan infeksi *refractory* terhadap flukonazol memberikan respon klinis terhadap itrakonazol larutan.³⁷ Obat ini dapat menjadi terapi *second-line*, sebagai alternatif perawatan apabila terjadi kegagalan flukonazol.¹⁹ Kandidiasis oral yang disebabkan oleh *C.albicans*, *C.krusei* serta *C.glabrata* efektif dirawat dengan itrakonazol.² Pasien imunokompromis dengan kandidiasis pseudomembran ataupun eritematus yang sulit disembuhkan dengan flukonazol, dapat diberikan itrakonazol 200mg³⁰ sampai 400 mg perhari.³⁹ Itrakonazol larutan memiliki profil farmakokinetik yang lebih menguntungkan dibandingkan dengan kapsul terkait bioavailabilitas dan absorpsi yang tidak konsisten.¹⁹ Itrakonazol kapsul konvensional tidak memiliki paparan topikal pada mukosa. Dewasa ini dikembangkan larutan itrakonazol *hydroxypropyl-β-cyclodextrin*.⁴⁰

Itrakonazol *cyclodextrin* (CD-ITRA) meningkatkan kelarutan, absorpsi lambung dan memberikan konsentrasi tinggi obat topikal pada rongga mulut dan esofagus. Pada penelitian yang membandingkan CD-ITRA larutan dengan itrakonazol kapsul ditemukan bahwa bioavailabilitas CD-ITRA lebih tinggi, memiliki efikasi klinis pada perawatan kandidiasis orofaring primer dan sekunder. Pemakaian CD-ITRA pada pasien dengan resistensi terhadap flukonazol mampu memberikan respon klinis. CD-ITRA dapat diterima dengan baik dan memiliki efikasi dalam perawatan kandidiasis orofaring pasien HIV/AIDS usia ≥ 5 tahun, remaja dan dewasa.⁴⁰

Amfoterisin B suspensi 100 mg/mL terkadang efektif pada pasien kandidiasis oral yang tidak memberikan respon terhadap perawatan dengan intrakonazol.⁵ Suspensi

sebanyak 1 ml diteteskan di mulut setelah makan, dikulum di daerah lesi,^{2,24} ditahan selama 3-4 menit kemudian ditelan,²⁴ digunakan 4 kali sehari.² Namun, saat ini suspensi tidak tersedia.^{5,20} Sediaan parenteral yang dicairkan dapat digunakan sebagai obat kumur dalam perawatan kandidiasis oral *refractory*.²⁰ Amfoterisin B larutan telah berhasil digunakan dalam perawatan *thrush* yang resisten terhadap flukonazol.³⁷ Apabila golongan azol gagal dalam perawatan kandidiasis oral pasien HIV/AIDS, maka amfoterisin B secara intra vena dapat diberikan.²⁶ Namun, rute pemberian ini perlu dipertimbangkan dengan bijaksana karena memerlukan pemakaian intra vena jangka panjang dan potensi efek samping bermakna,⁴⁰ terkait toksisitas, nefrotoksik, gangguan elektrolit.⁴¹

Amfoterisin B dapat menekan adhesi *C. albicans* pada sel epitel bukal dan menghambat pembentukan *germ tube*. Enzim *secretory aspartyl proteinases* (Saps) yang dihasilkan oleh *Candida* berperan dalam perlekatan dan penetrasi pada membran mukosa dapat dihambat oleh amfoterisin B. Adhesi *Candida* pada gigi tiruan akrilik ditekan. Kemungkinan karena mekanisme aksinya pada dinding sel *Candida* sehingga menghambat sisi perlekatan *yeast* pada gigi tiruan akrilik.² Interaksi obat dapat terjadi dengan digoksin yaitu meningkatkan risiko hipokalemia. Pemakaian bersama dengan obat-obat yang bersifat depresan terhadap sumsum tulang dapat meningkatkan risiko anemia.²³ Nefrotoksitas aminoglikosid dan siklosporin ditingkatkan.² Pemakaian bersama dengan steroid dapat menyebabkan hipokalemia berat.²³ Meklorektamin dan obat antikanker lainnya dapat meningkatkan nefrotoksitas, bronkospasme dan hipotensi dari obat amfoterisin B.^{2,23}

Posakonazol merupakan antijamur golongan triazol baru dengan aktivitas spektrum luas *in vitro* melawan fungi patogen, termasuk *Aspergillus spp.*, *Candida spp.*, *Cryptococcus spp.*, dan *Histoplasma spp.*⁴² Berdasarkan data klinis, posakonazol berhasil digunakan pada perawatan kandidiasis orofaring *refractory* pasien HIV/AIDS.³⁷ Posakonazol *in vitro* memiliki aktivitas antijamur yang lebih tinggi dibandingkan flukonazol dan sempurna melawan *C. tropicalis*.⁴² Obat-obat antijamur baru, seperti

echinocandin, flucytosine juga secara umum digunakan pada pasien imunokompromis disertai infeksi fungal sistemik.⁴³

Perawatan dengan protease inhibitor memberikan perbaikan klinis pada kasus yang sulit untuk dirawat. Protease inhibitor dapat menghambat *secretory aspartic protease*, menunjukkan aktivitas antijamur secara langsung terhadap *Candida*, walaupun kemaknaan klinis masih belum jelas.⁸ Protease inhibitor saquinavir dan indinavir *in vitro* setelah diberikan pada pasien HIV/AIDS, aktivitas protease terlihat berkurang.⁴⁴ Optimalisasi pemakaian antiretrovirus pada kandidiasis oral *refractory* pasien HIV/AIDS merupakan hal yang penting.⁸ Selain itu, peningkatan imunitas lokal dan sistemik memiliki peran penting dalam melawan infeksi *Candida*.⁴⁵

SIMPULAN

Flukonazol merupakan obat antijamur pilihan pertama pada pasien HIV/AIDS. Larutan itrakonazol diberikan bila terjadi kandidiasis orofaring *refractory* terhadap flukonazol. Amfoterisin B suspensi atau larutan memberikan respon klinis pada kasus kandidiasis orofaring *refractory*. Pemakaian secara intra vena digunakan secara hati-hati terkait efek samping yang besar. Ketokonazol tidak digunakan dalam perawatan rutin awal kandidiasis oral. Posakonazol berhasil digunakan pada perawatan kandidiasis orofaring *refractory* pasien HIV/AIDS. Protease inhibitor memberikan perbaikan klinis pada kasus yang sulit dirawat.

Pada kasus kandidiasis oral *refractory* diperlukan identifikasi strain *Candida* untuk eksklusi faktor non-mikrobiologis yang mungkin terlibat. Selain itu, menggali riwayat obat antijamur yang sudah pernah diberikan, memastikan ketepatan dosis dan aturan pakai, menghentikan obat yang memiliki interaksi serta memantau jumlah sel T CD4⁺.

Perawatan kandidiasis oral, baik *refractory* ataupun tidak pada pasien HIV/AIDS dipengaruhi pula oleh kondisi imunosupresi dan peningkatan pH lambung. Oleh karena itu, klinisi diharapkan mengetahui patogenesis penyakit pada pasien HIV/AIDS, farmakokinetik/dinamik, indikasi, kontraindikasi dan interaksi obat antijamur, agar pemilihan obat lebih tepat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RC. Oral pathology clinical pathologic correlations. 4th ed. St. Louis: Saunders; 2017.p.104-8.
2. Ellepola ANB, Samaranayake LP. Oral candidal infection and antimycotics. Crit Rev Oral Biol Med. 2000;11(2):172-98. Available from: <https://doi.org/10.1177/10454411000110020301>
3. Tumbarello M, Caldarola G, Tacconelli E, Morace G, Posteraro B, Cauda R, et al. Analysis of the risk factors associated with the emergence of azole resistant oral candidosis in the course of HIV infection. JAC. 1996 Oct;38(4):691-9. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/38.4.691>
4. Sanglard D, Ischer F, Koymans L, Bille J. Amino acid substitution in the cytochrome P-450 lanosterol 14 α -demethylase (CYP51A1) from azole-resistant *Candida albicans* clinical isolates contribute to resistance to azole antifungal agents. Antimicrob. Agents Chemother. 1998 Feb; 42(2):241-53.
5. Benson CA, Kaplan JE, Masur H, Pau A, Holmes KK. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. MMWR. 2004 Dec;53(RR15):1-112.
6. Chattopadhyay A, Gray LR, Patton LL, Caplan DJ, Slade GD, Tien HC, et al. Salivary secretory leukocyte protease inhibitor and oral candidiasis in human immunodeficiency virus type 1-infected persons. Infect Immun. 2004 Apr;72(4):1956-63. Available from: <https://doi.org/10.1128/iai.72.4.1956-1963.2004>
7. Frezzini C, Leao JC, Porter S. Current trends of HIV disease of the mouth. J Oral Pathol Med. 2005 Oct;34(9):513-31. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2005.00337.x>
8. Fichtenbaum CJ, Pappas PG. Candidiasis. In: Dolin R, Masur H, Saag M, editors. Aids therapy. 3th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2008. p. 801-13.
9. Pinjon E, Jackson CJ, Kelly SLS, Sanglard D, Moran G, Coleman DC, et al. Reduced azole susceptibility in genotype 3 *Candida dubliniensis* isolates associated with increased CdCDR1 and CdCDR2 expression. Antimicrob. Agents Chemother. 2005;45(4):1312-8. Available from: <https://doi.org/10.1128/AAC.49.4.1312-1318.2005>
10. Chattopadhyay A, Caplan DJ, Slade GD, Shugars DC, Tien HC, Patton LL. Incidence of oral candidiasis and oral hairy leukoplakia in HIV-infected adult in North Carolina. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005 Jan;99(1):39-47. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2004.06.081>
11. Pelletier R, Peter J, Antin C, Gonzales CE, Wood L, Walsh TJ. Emergence of resistance of *Candida albicans* to clotrimazole in human immunodeficiency virus-infected children: In vitro and clinical correlation. J Clin Microbiol. 2000 Apr;38(4):1563-8. Available from: <https://doi.org/10.1128/JCM.38.4.1563-1568.2000>
12. Lattif AA, Banerjee U, Prasad R, Biswas A, Wig N, Sharma N, et al. Susceptibility pattern and molecular type of species-specific *Candida* in oropharyngeal lesions of indian human immunodeficiency virus-positive patients. J Clin Microbiol. 2004 Mar;42(3):1260-2. Available from: <https://doi.org/10.1128/jcm.42.3.1260-1262.2004>
13. Barchiesi F, Maracci M, Radi B, Arzeni D, Baldassarri I, Giacometti A, et al. Point prevalence, microbiology and fluconazole susceptibility patterns of yeast isolates colonizing the oral cavities of HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. JAC. 2002 Dec;50(6):999-1002. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dkf233>
14. Makarova NU, Pokrowsky VV, Kravchenko AV, Serebrovskaya LV, James MJ, Mc Neil MM, et al. Persistence of oropharyngeal *Candida albicans* strains

- with reduced susceptibilities to fluconazole among human immunodeficiency virus-seropositive children and adults in a long-term care facility. *J Clin Microbiol.* 2003;41(5):1833-7. Available from: <https://doi.org/10.1128/JCM.41.5.1833-1837.2003>
15. Farah CS, Ashman RB, Challacombe SJ. Oral candidosis. *Clin Dermatol.* 2000;18(5):553-62. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0738-081x\(00\)00145-0](https://doi.org/10.1016/s0738-081x(00)00145-0)
 16. Patton LL, Bonito AJ, Shugars DC, Hill C. A systematic review of the effectiveness of antifungal drugs for the prevention and treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-positive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001 Aug;92(2):170-9. Available from: <https://doi.org/10.1067/moe.2001.116600>
 17. Sherman RG, Prusinski L, Ravenel MC, Joralmin RA. Oral candidosis. *Quintessence Int.* 2002 Jul-Aug;33(7):521-32.
 18. Patil S, Majumdar B, Sarode SC, Sarode GS, Awan KH. Oropharyngeal candidosis in HIV-infected patients - An update. *Front Microbiol.* 2018 May;9:980. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00980>
 19. Martin MV. The use of fluconazole and itraconazole in the treatment of *Candida albicans* infections: A review. *JAC.* 1999 Oct;44(4):429-37. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/44.4.429>
 20. Muzyka BC, Glick M. A review of oral fungal infections and appropriate therapy. *JADA.* 1995 Jan;126(1):63-72. Available from: <https://doi.org/10.14219/jada.archive.1995.0025>
 21. Epstein JB, Gorsky M, Caldwell J. Fluconazole mouthrinses for oral candidiasis in postradiation, transplant, and other patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002 Jun;93(6):671-5. Available from: <https://doi.org/10.1067/moe.2002.122728>
 22. Willis AM, Coulter WA, Fulton CR, Hayes JR. The influence of antifungal drugs on virulence properties of *Candida albicans* in patients with diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001 Mar;91(3):317-21. Available from: <https://doi.org/10.1067/moe.2001.112155>
 23. Gage TW, Little JW. *Mosby's 2007 dental drug consult.* St.Louis: Mosby Co; 2007. p. 70, 290-1, 498, 662-3, 896.
 24. Zunt SL. Oral candidiasis: diagnosis and treatment. *J Pract Hyg.* 2000;9:31-6.
 25. Wynn RL, Meiller TF, Crossley HL. *Drug information handbook for dentistry.* 8th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2002. p.92, 312, 508, 667-8, 673-4, 880.
 26. Bennet JE. Antimicrobial agents antifungal agents. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors. *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics.* 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1225-41.
 27. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral & maxillofacial pathology.* 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2016. p. 191-201.
 28. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. AIDS, HIV infection, and related conditions. In: Punjabi AP, editor. *Dental management of the medically compromised patient.* 8th ed. St.Louis: Mosby Co; 2013. p. 284-303.
 29. Fleischmann CJ. Topical and systemic antifungal and antiviral agents. In: Newman MG, Winkelhoff AJV, editors. *Antibiotic and antimicrobial use in dental practice.* 2nd ed. Chicago: Quintessence Publishing Co; 2001. p. 69-76.
 30. Park NH, Kang MK. Antifungal and antiviral agents. In: Yagiela JA, Dowd FJ, Neidle EA, editors. *Pharmacology and therapeutics for dentistry.* 5th ed. New Delhi: Mosby Co; 2004. p. 660-6.
 31. Walsh TJ, Gonzales CE, Piscitelli S, Bacher CD. Correlation between in vitro and in vivo antifungal activities in experimental fluconazole-resistant oropharyngeal and esophageal candidiasis. *J Clin Microbiol.* 2000 Jun;38(6):2369-73.
 32. Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J.* 2002 Aug;78(922):455-9. Available from: <https://doi.org/10.1136/pmj.78.922.455>
 33. Lyons C, White TC. Transcriptional analyses of antifungal drug resistance in

- Candida albicans*. Antimicrob Agents Chemother. 2000 Sept;44(9):2296-303. Available from: <https://doi.org/10.1128/aac.44.9.2296-2303.2000>
34. Martinez M, Lopez-Ribot JL, Kirkpatrick WR, Coco BJ, Bachmann SP, Petterson TF. Replacement of *Candida albicans* with *C. dubliniensis* in human immunodeficiency virus-infected patients with oropharyngeal candidiasis treated with fluconazole. J Clin Microbiol. 2002;40(9):3135-9. Available from: <https://doi.org/10.1128/jcm.40.9.3135-3139.2002>
 35. Haberland-Carrodeguas C, Allen CM, Beck FM, Buesching WJ, Koletar SL, Sundstrom P. Prevalence of fluconazole-resistant strains of *Candida albicans* in otherwise healthy outpatients. J Oral Pathol Med. 2002 Feb;31(2):99-105. Available from: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2002.310207.x>
 36. Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturvedi V, Epinel-Ingroff A, Ghannoum MA, et al. Antifungal susceptibility testing: Practical aspects and current challenges. Clin Microbiol Rev. 2001 Oct;14(4):643-58. Available from: <https://doi.org/10.1128/CMR.14.4.643-658.2001>
 37. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler FG, Dismukes WE, Walsh TJ, Edwards JE. Guidelines for treatment of candidiasis. CID. 2004 Jan;38(2):161-89. Available from: <https://doi.org/10.1086/380796>
 38. Ruhnke M, Schmidt-Westhausen A, Trautmann M. In vitro activities of variconazole (UK-109,496) against fluconazole-susceptible and-resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with human immunodeficiency virus infection. Antimicrob. Agents Chemother. 1997 Mar;41(3):575-7. Available from: <https://doi.org/10.1128/AAC.41.3.575>
 39. Gandolfo S, Scully C, Carrozzo M. *Oral medicine*. 3th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 148.
 40. Groll AH, Wood L, Roden M, Mickiene D, Chiou CC, Townley E, et al. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of cyclodextrin itraconazole in pediatric patients with oropharyngeal candidiasis. Antimicrob. Agents Chemother. 2002 Aug;46(8):2554-63. Available from: <https://doi.org/10.1128/aac.46.8.2554-2563.2002>
 41. Kartsonis NA, Saah A, Lipka CJ, Taylor A, Sable CA. Second-line therapy with caspofungin for mucosal or invasive candidiasis: result from the caspofungin compassionate-use study. JAC. 2004 May;53(5):878-81. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dkh179>
 42. Carrillo-Munoz A, Quindos G, Ruesga M, Alonso R. Antifungal activity of posaconazole compared with fluconazole and amphotericin B against yeast from oropharyngeal candidiasis and other infections. JAC. 2005 Mar;55(3):317-9. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dki022>
 43. Manfredi M, Polonelli L, Giovati L, Alnuami A, McCullough MJ. Oral and maxillofacial fungal infection. In: Farah CS, Balasubramaniam R, McCullough MJ, editors. Contemporary oral medicine a comprehensive approach to clinical practice. 1st ed. Switzerland: Springer; 2019. p. 967-973
 44. Korting HC, Schaller M, Eder G, Hamm G, Bohmer U, Hube B. Effects of the human immunodeficiency virus (HIV) proteinase inhibitors saquinavir and indinavir on *in vitro* activities of secreted aspartyl proteinases of *Candida albicans* isolates from HIV infected patients. Antimicrob. Agents Chemother. 1999;43(8):2038-42. Available from: <https://doi.org/10.1128/AAC.43.8.2038>
 45. Nittayananta W. Oral fungi in HIV: Challenges in antifungal therapies. Oral Diseases. 2016 Apr;22(suppl 1):107-13. Available from: <https://doi.org/10.1111/odi.12394>