

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Kandidiasis

Beberapa spesies jamur *Candida* mampu menyebabkan kandidiasis. Spesies tersebut adalah anggota flora normal di kulit, membran mukosa, dan saluran gastrointestinal. *Candida* membentuk koloni di permukaan mukosa pada manusia selama atau segera setelah lahir sehingga resiko infeksi endogen senantiasa ada. Kandidiasis merupakan mikosis sistematis yang paling umum, dan agen yang paling sering dijumpai adalah *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondi*, dan *Candida dubliniensis* (Jawetz, dkk.,2013). Kandidiasis dapat terjadi dalam berbagai bentuk klinis seperti berikut :

1. Kandidiasis *kutaneus*

Kandidiasis *kutaneus* merupakan jenis infeksi oleh jamur *Candida* yang umum bermanifestasi dan menyebar di badan, dada, dan bagian ekstremitas. Kandidiasis ini lebih umum terjadi pada pasien yang memiliki riwayat *pruritus* dan sering menyerang pada lipatan *genitokular*, daerah *anal*, *aksila*, tangan, dan kaki. Pemeriksaan fisik menunjukkan adanya ruam luas yang dimulai dari daerah vesikel dan menyebar ke area lainnya. Kandidiasis *kutaneus* kronis dapat dilihat dari adanya infeksi *Candida* pada kulit, rambut, kuku, dan selaput lendir yang cenderung yang terjadi secara menahun dan peristen (Hospenthal, 2008) .

Kandidiasis superfisial (*kutaneus* atau mukosal) ditegaskan melalui adanya peningkatan jumlah populasi *Candida* dan kerusakan terhadap kulit atau sel epitel. Kandidiasis sistematis terjadi ketika *Candida* memasuki aliran darah dan

pertahanan fagositik individu tidak mampu menahan pertumbuhan dan penyebaran sel ragi. Dari sirkulasi, *Candida* dapat menyerang ginjal, melekat ke katup jantung prostetik, atau menghasilkan infeksi kandida hampir manapun (seperti artritis, meningitis, endoftalmitis). Histologi setempat lesi kutan atau mukokutan ditandai oleh reaksi peradangan yang beragam, mulai dari abses piogenik hingga granuloma kronis. Lesi-lesi ini mengandung sel ragi bertunas (Jawets, Melnick and Adelberg's, 2013) .

2. Kandidiasis *oropharyngeal*

Kandidiasis *oropharyngeal* terjadi bersamaan dengan kondisi tertentu seperti diabetes, leukemia, neoplasia, penggunaan *kortikosteroid*, terapi antimikroba, terapi radiasi, gigi palsu, dan infeksi virus yang menyerang kekebalan manusia. Kandidiasis *oropharyngeal* yang persisten pada bayi mungkin merupakan manifestasi pertama AIDS pada masa anak-anak. *Candida albicans* tetap merupakan spesies yang paling umum terhadap adanya Kandidiasis *oropharyngeal* (80% sampai 90%) (Hospenthal, 2008).

3. Kandidiasis *esophageal*

Kandidiasis *esophageal* terjadi pada individu dengan kecenderungan dimana *Candida albicans* adalah penyebab paling umum. Prevalensi kandidiasis ini telah meningkat karena penurunan sistem kekebalan tubuh dan meningkatnya jumlah transplantasi, kanker, dan pasien *immunocompromised*. Kandidiasis *esophageal* pada pasien terinfeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) mungkin merupakan manifestasi pertama dari *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS). Kandidiasis ini cenderung terjadi pada infeksi HIV yang alami dan hampir selalu pada jumlah CD4 yang jauh lebih rendah. Pada pasien kanker,

faktor predisposisi *esofagitis* meliputi paparan radiasi, kemoterapi sitotoksik, terapi antibiotik dan *kortikosteroid*. Gambaran klinis yang dapat terjadi yaitu *disfagia*, *odynophagia*, dan nyeri *retrosternal* (Hospenthal, 2008).

4. Kandidiasis Saluran Kencing

Kandiduria atau kandidiasis saluran kencing jarang terjadi pada orang sehat. Meskipun studi epidemiologi telah mendokumentasikan adanya *kandiduria* pada kira-kira 10% sampel individu. Kejadian infeksi jamur pada saluran kencing, khususnya kandiduria, telah meningkat secara dramatis baru-baru ini, terutama di antara pasien dengan kateter kencing (Hospenthal, 2008).

5. Abdominal Kandidiasis

Infeksi *Candida* merupakan salah satu penyebab sepsis perut dan dikaitkan dengan tingginya angka kematian. Kontaminasi spesies jamur *Candida* terjadi saat pembedahan usus, namun setelah mencemari rongga *peritoneum*, *Candida* tidak menimbulkan *peritonitis* dan infeksi klinis. Faktor risiko *peritonitis* dapat terjadi dikarenakan adanya terapi antimikroba terbaru atau bersamaan, banyaknya jamur yang menginfeksi, dan pankreatitis akut. Translokasi *Candida* di seluruh mukosa usus utuh telah ditunjukkan secara eksperimental pada hewan dan sukarelawan. Faktor risiko tambahan untuk kandidiasis invasif meliputi diabetes, malnutrisi, iskemia, hiperalimentasi, neoplasia, dan beberapa operasi perut. Transplantasi pankreas, terutama dengan drainase enterik, berhubungan dengan pembentukan abses *Candida* intra abdominal. *Candida* memiliki afinitas unik pada pankreas yang meradang, yang mengakibatkan abses *intrapancreatic* atau menginfeksi *pseudokista* yang menyertainya. Pada kasus ini, *Candida* biasanya tetap

terlokalisir ke rongga *peritoneal*, dengan kejadian diseminasi sekitar 25% (Hospenthal, 2008).

6. Kandidemia

Kandidemia juga hadir dengan manifestasi kandidiasis metastasis sistemik dan invasif, walaupun bila ini terjadi, kultur darah sering menjadi negatif. Dengan demikian, kandidemia adalah sebuah penanda, meski tidak sensitif untuk keberadaan kandidiasis invasif. Hanya 50% pasien dengan kandidiasis akan memiliki kultur darah positif, dan diagnosis antemortem bahkan lebih rendah (15% sampai 40%). Diseminasi ke beberapa organ dapat terjadi dengan adanya kandidemia, terutama pada ginjal, mata, otak, miokardium, hati, dan limpa pada pasien leukemia, namun infeksi juga dapat melibatkan paru-paru, kulit, kolom vertebra, dan endokardium (Hospenthal, 2008).

7. *Kandidiasis vulvovaginal*

Di Amerika Serikat, *kandidiasis vulvovaginalis* adalah infeksi vagina kedua yang paling umum. Selama masa subur, 75% wanita mengalami setidaknya satu episode *kandidiasis vulvovaginal*, dan 40% sampai 50% wanita ini mengalami episode kedua. *Candida* dapat diisolasi dari saluran kelamin sekitar 10% sampai 20% wanita usia subur yang *asimtomatik* dan sehat (Hospenthal, 2008).

Tingkat kolonisasi *asimtomatik* meningkat terhadap adanya vulvovaginalis terlihat pada kehamilan (30% sampai 40%), dengan penggunaan kontrasepsi oral dengan kandungan estrogen tinggi, dan pada diabetes melitus yang tidak terkontrol. *Vulvar pruritus* adalah gejala yang paling umum dari *kandidiasis vulvovaginalis* dan hadir paling banyak pada pasien simtomatik (Hospenthal, 2008).

B. *Candida albicans*

Salah satu spesies *Candida* yang sering menyebabkan infeksi kandidiasis adalah *Candida albicans*. Tidak seperti spesies *Candida* yang lain, *Candida albicans* bersifat dimorfik; selain ragi dan pseudohifa. Pada medium agar atau dalam 24 jam di suhu 37⁰C atau suhu ruang. Ada dua uji morfologi sederhana yang dapat membedakan *Candida albicans*, patogen yang paling umum dengan spesies *Candida* yang lain; setelah diinkubasi di dalam serum selama 90 menit pada suhu 37⁰C, sel ragi *Candida albicans* akan mulai membentuk hifa sejati atau tabung-tabung tunas, dan di atas medium yang kurang bernutrisi, *Candida albicans* menghasilkan klamidospora bulat berukuran besar (Jawets, Melnick and Adelberg's, 2013).

Candida albicans merupakan mikrobiota normal pada manusia yang sering ditemukan pada kulit, selaput lendir saluran pernafasan, saluran pencernaan, dan genitalia wanita. Namun, pada kondisi tertentu, jamur ini dapat menjadi patogen dan menyebabkan infeksi pada organisme itu sendiri (Jawetz, Melnick, 2013). Pada suatu keadaan patologis tertentu, ternyata dapat mempengaruhi adanya infeksi kandidiasis. Sebuah penelitian dilaporkan bahwa 55% pada pasien diabetes ditemukan terinfeksi oleh *Candida* spp. di rongga mulut mereka, dan *Candida albicans* adalah spesies yang paling menonjol (Mohammadi F , Javaheri MR, Nekoeian S, 2016).

C. Pemeriksaan Diagnostik *Candida*

1. Spesimen

Spesimen meliputi swab dan scraping dari lesi superfisial, darah, cairan tulang belakang, biopsi jaringan, urin, cairan eksudat, dan bahan dari kateter intravena yang dibuang (Jawets, Melnick and Adelberg's, 2013).

2. Pemeriksaan langsung *Candida albicans* dengan KOH

Biopsi jaringan, cairan tulang belakang yang disentrifugasi, dan spesimen lainnya dapat diperiksa dengan pewarnaan Gram atau slide histopatologis untuk sel pseudohyphae dan sel yeast. Untuk sampel kerokan kulit atau kuku pertama kali ditempatkan di gelas objek kemudian ditambahkan setetes KOH 10 % dan calcofluor white (Jawets, Melnick and Adelberg's, 2013).

3. Kultur

Semua spesimen dikultur pada media jamur atau bakteriologis pada suhu kamar atau pada suhu 37°C. Koloni ragi diperiksa untuk kehadiran pseudohyphae. *Candida albicans* diidentifikasi dengan produksi germ tube atau klamidia. Isolat *Candida* lainnya diberi spesiasi dengan reaksi biokimiawi. Interpretasi kultur positif bervariasi dengan spesimen. kultur positif dari situs tubuh normal steril sangat penting. Nilai diagnostik kultur urin kuantitatif bergantung pada integritas spesimen dan sensus ragi. Kateter Foley yang terkontaminasi dapat menyebabkan kultur urine "false-positive". Kultur darah positif mungkin akan mengubah kandidiasis sistemik atau kandidiasis transien karena adanya saluran intravena yang terkontaminasi. Kultur sputum tidak memiliki nilai karena spesies *Candida* merupakan bagian dari mikrobiota oral. Kultur lesi kulit bersifat konfirmatori (Jawets, Melnick and Adelberg's, 2013).



Gambar 1. Koloni *Candida albicans* (Mosaid, Sullivan and Coleman, 2003)

4. Uji Klamidiospora

Sel *Candida albicans* (tumbuh selama 48 jam dalam kaldu YEPD pada 28°C) ditanam pada agar-agar ekstrak padi (ekstrak padi 1,3%) mengandung 1% tween 80 (untuk mengatasi tekanan permukaan). Inokulum dilapisi dengan lingkaran lembaran transparan polietilena transparan untuk kondisi mikroaerofilik di bawah pertumbuhan yang diperlukan untuk produksi klamidiospora (Ingle *et al.*, 2017).



Gambar 2. Klamidiospora dengan hifa pada jamur *Candida albicans* (Ingle *et al.*, 2017).

5. Uji Induksi Germ tube

Uji pembentukan germ tube dilakukan dengan inokulasi pada serum dan diinkubasi pada suhu 37°C selama 2,5 jam (Bhavan *et al.*, 2010). Uji germ tube dilakukan pada penelitian ini untuk membedakan *Candida albicans* dari *Candida spp.* Uji germ tube ini dikenal luas sebagai uji praduga untuk identifikasi *Candida albicans* (Haw *et al.*, 2012)

6. Uji Biokimia

Uji biokimiawi dilakukan dengan pemeriksaan asimilasi karbohidrat untuk konfirmasi spesies kandida. *Carbohydrate assimilation test* yaitu mengukur kekuatan *yeast* dalam memaksimalkan karbohidrat tertentu sebagai bahan dasar karbon dalam oksigen. Hasil reaksi positif mengindikasikan adanya pertumbuhan atau perubahan pH yang terjadi pada media yang diuji dengan memanfaatkan gula sebagai bahan dasar. Pemeriksaan ini membutuhkan waktu inkubasi selama 10 hari pada suhu 37°C. Hasil produksi berupa gas dibandingkan pH standar merupakan indikasi adanya proses fermentasi (Bhavan *et al.*, 2010).

7. Pertumbuhan pada Suhu 45⁰C

Pertumbuhan pada suhu 45°C telah dianggap sebagai uji yang berguna untuk membedakan *C. dubliniensis* dari *Candida albicans*. Pada suhu 45°C, *Candida albicans* dapat tumbuh, sedangkan *C. dubliniensis* tidak dapat tumbuh (Sancak, Rex *et al.*, 2003). Uji ini digunakan untuk sampel yang positif pada uji germ tube dan kalmidospora (Marinho *et al.*, 2003).

8. Serologi

Secara umum, tes serologis yang ada saat ini memiliki spesifisitas atau sensitivitas yang terbatas. Antibodi serum dan imunitas yang dimediasi oleh sel

dapat ditunjukkan pada kebanyakan orang akibat paparan *Candida*. Pada kandidiasis sistemik, titer antibodi terhadap berbagai antigen candidal dapat meningkat, namun tidak ada kriteria yang jelas untuk menegakkan diagnosis secara serologis. Deteksi dengan menggunakan uji aglutinasi lateks atau enzim immunoassay jauh lebih spesifik, namun tes ini kurang sensitive. Uji serologis untuk mendeteksi β -glukan, yang ditemukan di dinding sel jamur, tidak spesifik untuk *Candida*. Namun, tes ini bisa sangat membantu bila dipertimbangkan dengan data laboratorium dan klinis lainnya (Jawets, Melnick and Adelberg's, 2013).

9. *Polimerease Chain Reaction (PCR)*

Uji *Polymerase Chain Reaction (PCR)*, didasarkan pada amplifikasi eksponensial fragmen DNA (Ferreira *et al.*, 2004). Materi genetik DNA atau RNA menyimpan informasi turun-temurun untuk pewarisan, replika bahan molekuler dan untuk regulasi struktural dan fungsional dari organogenesis, diferensiasi dan pengembangan organisme menjadi entitas independen (Madhad and Sentheil, 2014). Pasangan primer spesifik digunakan untuk diagnosis *Candida albicans* berdasarkan data urutan untuk wilayah (ITS), CALB1: (5'-TTTATCAACTTGTTGTCACACCAGA-3'), dan CALB2: (5'- ATCCCGCCTTACCACTACCG-3') (Zaidan and Hadeel, 2014).

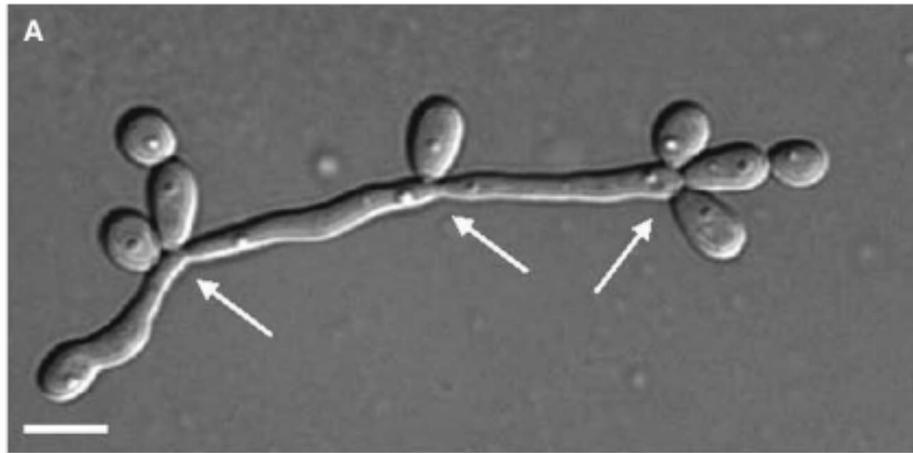
D. Morfologi *Candida*

Ciri khas *Candida albicans* adalah kemampuannya tumbuh dengan tiga morfologi berbeda - ragi, pseudohifa, dan hifa sejati. Pada sel Pseudohifa tunas memanjang dan gagal berpisah dari sel induk, menghasilkan filamen tunas

memanjang namun tetap menahan konstiksi pada persimpangan septum. Filamen pseudohifa dapat terdiri dari sel-sel yang begitu memanjang sehingga menyerupai hifa. Pertumbuhan pseudohifa terjadi saat kondisi bergeser ke arah pertumbuhan hyphal yang disukai seperti 35°C atau pH 5.5. Pembentukan hifa dari sel induk ragi diatur oleh mekanisme penginderaan kuorum dimana sel ragi menghasilkan molekul kecil seperti farnesol alkohol yang menghambat pembentukan hifa (Kim and Berry, 2011).

Filamen pseudohifa tumbuh secara dominan dengan cara unipolar, dengan tunas baru muncul dari kutub proksimal sel pseudohifa terkemuka dan kompartemen sub-apikal. Kuncup berikutnya muncul dari sel subapikal, bersebelahan dengan tempat tunas sebelumnya dalam pola aksial. Kuncup baru terus tumbuh, beberapa tetap menempel pada batang filamen dan beberapa kuncup tunas sebelumnya. Kuncup lateral yang dihasilkan dari batang pseudohifa biasanya disebut dengan bipolar dan kemudian pertumbuhan unipolar untuk mengembangkan cabang pseudohifa (Veses and Gow, 2009).

Tingkat pemanjangan tunas pada sel pseudohifa sangat bervariasi. Namun, ada sejumlah pengaruh mendasar dalam cara pertumbuhan dan pengorganisasian siklus sel antara hifa dan pseudohifa. Pertumbuhan hifa, yang diyakini sebagai salah satu faktor virulensi yang penting, dipromosikan oleh berbagai kondisi lingkungan seperti suhu pertumbuhan 37°C, adanya serum, pH netral, CO₂ tinggi, pertumbuhan pada kondisi tertanam, dan N-asetilglukosamin. Pertumbuhan bentuk ragi disukai oleh suhu pertumbuhan 30°C dan pH asam (pH 4.0) (Kim and Berry, 2011).



Gambar 3. Pseudohifa pada *Candida albicans* (Veses and Gow, 2009)

Candida albicans juga diketahui mampu membentuk klamidiospora (Jawetz, Melnick, 2013). Klamidiospora terbentuk dari suatu kompartemen hifa yang menerima nutrisi ekstra dan membentuk dinding yang tebal. Klamidiospora tersebut sebenarnya merupakan sel yang dorman yang akan berkecambah apabila lingkungan sudah kondusif untuk suatu pertumbuhan (Rooshereo and Sjamsuridzal, 2006).

E. Germ Tube

Germ tube adalah perkecambahan endogen dari sel ragi *Candida albicans*. Germ tube memiliki dinding sejajar dan tidak ada penyempitan pada titik asal pada sel induk blastospora (Kim and Berry, 2011). Pembentukan germ tube dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti suhu, adanya serum, pH netral, karbon dioksida, dan N-acetylglucosamine (Kim and Berry, 2011).



Gambar 4. Germ tube *Candida albicans* pada pembesaran 40x lensa objektif (Nadeem *et al.*, 2013)

Sel ragi *Candida albicans* diinduksi oleh serum pada suhu 37⁰ C untuk menghasilkan germ tube, langkah pertama dalam transisi dari pertumbuhan ragi ke hifa. Sebelumnya, telah ditunjukkan bahwa komponen aktifnya bukan albumin serum namun terdapat dalam fraksi serum yang dapat dialisis. Induksi serum dalam pembentukan germ tube terbukti terjadi bahkan dengan adanya sumber nitrogen eksogen yang ditambahkan dan oleh karena itu tidak ditandai oleh adanya depresi nitrogen. Penghancuran glukosa enzimatis, menggunakan glukosa oksidase, menunjukkan bahwa D-glukosa adalah satu-satunya komponen aktif dalam fraksi ini. Induksi pembentukan germ tube oleh D-glukosa membutuhkan suhu 37⁰C dan pH optimumnya antara pH 7,0 dan 8,0. D-Glukosa menginduksi pembentukan germ tube pada isolat klinis *Candida albicans*. Serum adalah media induksi yang paling efektif untuk pembentukan tabung kuman sekitar pH 8-5 karena mengandung dua induser berbeda (glukosa dan komponen yang tidak dapat dialirkan), keduanya aktif pada pH ini (Hudson *et al.*, 2004).

Serum manusia dapat menginduksi germ tube lebih cepat dibandingkan dengan menggunakan serum sapi dan kambing (Isibor, Eghubare and Omoregie, 2015). Medium lain yang dapat digunakan untuk menginduksi germ tube adalah

Trypticase 4soy broth yang ditemukan lebih efektif daripada serum manusia (Deorukhkar, Saini and Jadhav, 2012)

Proses pembentukan germ tube terjadi pada proses yang sangat kompleks. Pada ujung hifa yang sedang tumbuh, vesikel eksositik tiba di aktin yang mempertahankan pasokan untuk perluasan dinding sel. Aktin yang memanjang berada sepanjang sumbu pertumbuhan, mempertahankan penyampaian vesikel eksositik yang muncul dari Golgi, yang terpolarisasi ke arah ujung hifa (Rida *et al.*, 2010). Golgi juga bergantung pada Phosphatidylinositol 4-phosphate (PI(4)P), yang disintesis oleh phosphatidylinositol kinase (Pik1), untuk mempertahankan trafiking vesikular dan mempolirisasi pembentukan hifa (Ghugtyal *et al.*, 2015). Vesikel, yang muncul dari Golgi, ditambahkan ke sitoskeletal aktin melalui Rab GTPase-Sec4 dengan metode pertukaran guanine nucleotide exchange (GEF) Sec2, yang diangkut di sepanjang aktin melalui myosin. Vesikula dinamis ini, yang ditandai oleh fluorescent protein berpelindung-Sec4 diamati di tempat apikal yang disebut Spitzenkorper (Crampin *et al.*, 2005).