

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Mikrobiologi Udara**

Flora mikroba yang ada di udara bersifat sementara dan beragam. Udara bukan merupakan medium tempat udara tumbuh, tetapi merupakan pembawa bahan partikulat, debu dan tetesan air yang semuanya sangat mungkin dimuati mikroba. Jumlah dan tipe mikroba yang mencemari udara ditentukan oleh sumber pencemaran didalam lingkungan, misalnya dari saluran pernafasan manusia disemprotkan melalui batuk dan bersin (Waluyo, 2016).

Kegiatan *housekeeping* seperti menyapu, menggunakan pel kering atau kain dapat menyemprotkan partikel ke udara yang mungkin mengandung mikroorganisme. Jumlah organisme yang ada pada udara ruangan akan bergantung kepada jumlah orang yang bekerja pada ruangan, tingkat aktivitas dan laju pertukaran udara (Merlin 2012).

Infeksi dapat ditularkan melalui jarak pendek oleh droplet besar dan pada jarak yang lebih jauh oleh droplet nuklei yang dihasilkan oleh batuk dan bersin. Droplet nuklei tetap di udara untuk waktu yang lama, mungkin menyebarkan secara luas di lingkungan seperti bangsal rumah sakit atau ruang operasi dan dapat diperoleh dengan (dan menginfeksi) pasien secara langsung atau tidak langsung melalui peralatan media yang terkontaminasi (Merlin 2012).

Udara bersih tersaring yang disirkulasikan dengan baik akan mengencerkan dan menghilangkan kontaminasi mikroorganisme yang naik ke udara juga menghilangkan bau. Sistem ventilasi yang cukup desain dan pemeliharaan yang baik untuk mengurangi kontaminasi mikroba. Seluruh inlet udara dari outdoor harus

dilokasikan sehingga mungkin dari atas tanah, letak inlet juga harus dijauhkan dari outlet (pengeluaran udara), insenerator (Merlin 2012).

Kelompok mikroba yang paling banyak ditemukan sebagai jasad hidup yang tidak diharapkan kehadirannya di udara, umumnya disebut jasad kontaminan. Suatu benda atau substrat yang ditumbuhinya dinyatakan sebagai benda atau substrat yang terkontaminasi. Jasad-jasad renik kontaminan antara lain (Waluyo, 2016) :

- 1) Bakteri : Bacillus, Staphylococcus, Streptococcus, Pseudomonas, Sarcina dan lain sebagainya
- 2) Kapang : Aspergillus, Mucor, Rhizopus, Penicillium, Trichoderma dan lain-lain
- 3) Khamir : Candida, Sacharomyces, Paracylomyces, dan sebagainya

Kandungan udara di dalam dan di luar ruangan akan berbeda. Tingkat pencemaran di dalam ruangan oleh mikroba dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti laju ventilasi, padatnya orang, sifat, dan taraf kegiatan orang yang menempati ruangan tersebut. Mikroba terhembuskan dalam bentuk percikan dari hidung dan mulut selama bersin, batuk, dan bercakap-cakap. Debu dari permukaan ini sebentar-sebentar akan berada dalam udara selama berlangsungnya kegiatan dalam ruangan tersebut (Waluyo, 2016).

Tabel 1. Tipe-tipe mikroorganisme yang diisolasi dari udara bagian atas

Tinggi (feet)	Bakteri	Cendawan
1.500 – 4.500	Alcaligenes Bacillus	Aspergillus Macrosporium Penicillium
4.500 – 7.500	Bacillus	Aspergillus Cladosporium
7.500 – 10.500	Sarcina Bacillus	Aspergillus Hormodendrum
10.500 – 13.500	Bacillus Kurthia	Aspergillus Hormodendrum
13.500 – 16.500	Micrococcus Bacillus	Penicillium

Sumber : Waluyo (2016) (dalam Proctor and Parker, Bacteriol, 1938 dalam Pelczar dan Chan, 1988).

## B. Peraturan Terkait dengan Kualitas Udara dalam Ruangan

Berdasarkan Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1204/Menkes/SK/X/2004 tentang Persyaratan Kesehatan Lingkungan Rumah Sakit, persyaratan kualitas udara adalah sebagai berikut :

### a. Angka kuman

Tabel 2. Indeks angka kuman menurut fungsi ruang atau unit

No	Ruang atau Unit	Konsentrasi Maksimum Mikro-organisme per m <sup>3</sup> Udara (CFU/ m <sup>3</sup> )
1	Operasi	10
2	Bersalin	200
3	Pemulihan/perawatan	200-500
4	Observasi bayi	200
5	Perawatan bayi	200
6	Perawatan premature	200
7	ICU	200
8	Jenazah/Autopsi	200-500
9	Penginderaan medis	200
10	Laboratorium	200-500
11	Radiologi	200-500
12	Sterilisasi	200
13	Dapur	200-500
14	Gawat darurat	200
15	Administrasi, pertemuan	200-500
16	Ruang luka bakar	200

b. Suhu, kelembaban dan tekanan udara

Tabel 3. Standar suhu, kelembaban dan tekanan udara menurut fungsi ruang atau unit

No	Ruang atau Unit	Suhu (°C)	Kelembaban (%)	Tekanan
1	Operasi	19-24	45-60	Positif
2	Bersalin	24-26	45-60	Positif
3	Pemulihan/perawatan	22-24	45-60	Seimbang
4	Observasi bayi	21-24	45-60	Seimbang
5	Perawatan bayi	22-26	35-60	Seimbang
6	Perawatan premature	24-26	35-60	Positif
7	ICU	22-23	35-60	Positif
8	Jenazah/Autopsi	21-24	-	Negative
9	Penginderaan medis	19-24	45-60	Seimbang
10	Laboratorium	22-26	35-60	Negative
11	Radiologi	22-26	45-60	Seimbang
12	Sterilisasi	22-30	35-60	Negative
13	Dapur	22-30	35-60	Seimbang
14	Gawat darurat	19-24	45-60	Positif
15	Administrasi, pertemuan	21-24	-	Seimbang
16	Ruang luka bakar	23-26	35-60	Positif

### ***C. Aspergillus***

Menurut Fardiaz (1992) dalam Syaifurrisal (2014), klasifikasi dari *Aspergillus* sp. adalah sebagai berikut :

Kingdom : Fungi

Divisi : Amastigomycota

Kelas : Deutromycetes

Ordo : Moniliales

Famili : Moniliaceae

Genus : *Aspergillus*

Spesies : *Aspergillus* sp.

*Aspergillus sp.* tumbuh cepat, menghasilkan hifa aerial yang memperlihatkan ciri khas struktur konidia, konidiafora panjang dengan vesikel di terminal, tempat fialid menghasilkan rantai-rantai basipetal konidia. Spesies ini diidentifikasi menurut perbedaan morfologi dalam struktur-struktur tersebut, termasuk ukuran, bentuk tekstur dan warna konidia (Jawetz, Melnick, dan Adelberg's, 2013). *Aspergillus* merupakan salah satu kapang yang berasal dari class *Ascomycota*, dapat dikenali dengan adanya struktur konidia yang berbentuk oval, semi bulat, atau bulat. Konidia melekat pada fialid dan fialid melekat pada bagian ujung konidiofor yang mengalami pembengkakan atau disebut vesikel.

*Aspergillus* adalah spesies yang telah menyebar luas, karena spora jamur yang mudah disebarkan oleh angin. *Aspergillus* merupakan jamur yang mampu hidup pada medium dengan derajat keasaman dan kandungan gula yang tinggi. *Aspergillus* ada yang bersifat parasit, ada pula yang bersifat saprofit. *Aspergillus* yang bersifat parasit menyebabkan penyakit Aspergillosis. *Aspergillus sp.* sering ditemukan pada bahan pakan yang disimpan di dalam gudang dengan kelembaban tinggi. *Aspergillus sp.* dianggap patogen karena dapat menyebabkan suatu penyakit saluran pernafasan, radang granulomatosis pada selaput lendir, mata, telinga, kulit, meningen, bronchus dan paru-paru (Hayani *et al.*, 2017). *Aspergillus* merupakan mikroorganisme eukariot, saat ini diakui sebagai salah satu diantara beberapa makhluk hidup yang memiliki daerah penyebaran paling luas serta berlimpah di alam, selain itu jenis kapang ini juga merupakan kontaminan umum pada berbagai substrat di daerah tropis maupun subtropis (Mizana, Suharti and Amir, 2016). *Aspergillus* adalah genus besar jamur anamorphic. *Aspergillus* dibagi menjadi delapan belas kelompok yaitu, *Aspergillus clavatus*, *Aspergillus glaucus*,

*Aspergillus ornatus, Aspergillus cervinus, Aspergillus restrictus, Aspergillus fumigatus, Aspergillus ochraceous, Aspergillus niger, Aspergillus candidus, Aspergillus flavus, Aspergillus goii, Aspergillus cremeus, Aspergillus sparsus, Aspergillus versicolor, Aspergillus nidulans, Aspergillus ustus, Aspergillus flavipes dan Aspergillus terreus* (Afzal *et al.*, 2013).

Beberapa kelompok *Aspergillus sp.* dapat dibahas sebagai berikut :

a. *Aspergillus fumigatus*

*Aspergillus fumigatus* adalah jamur saprofit yaitu berada dimana-mana dan terutama terkait dengan tanah dan pembusukan bahan sayuran. Meski sudah diduga jamur ini aseksual, baru-baru ini diperlihatkan memiliki kapasitas untuk bereproduksi secara seksual di laboratorium. *Aspergillus fumigatus* di alam tumbuh sebagai massa hifa bercabang namun, juga menghasilkan sejumlah besar spora aseksual, yang dikenal sebagai konidia, dalam struktur dikenal sebagai konidiafor. Konidia dilepaskan ke lingkungan dan dapat dibawa dengan udara, sehingga memberikan sarana untuk mencemari makanan dan sumber air. Konsentrasi konidia di udara bisa berkisar antara 1 sampai 100 per meter<sup>3</sup>. Oleh karena itu, secara rutin dihirup oleh manusia dan ukurannya (kira-kira 2-3  $\mu\text{m}$ ) memungkinkan untuk menembus jauh ke dalam sistem pernafasan bagian bawah (Sullivant *et al.*, 2011).

Elmer *et al* (1978) dalam Syaifurrisal (2014) *Aspergillus fumigatus* memiliki ciri-ciri makroskopis: koloni berwarna hijau tua dengan bentuk koloni granular dan kompak, hialin reverse. Ciri-ciri mikroskopis: memiliki rantai oval kecil konidia yang melekat pada ujung satu atau dua baris sterigmata yang teratur melingkar pada permukaan ujung konidiafor yang disebut vesikel. Kepala konidial berukuran 100-200  $\mu\text{m}$  panjangnya dan 50-60  $\mu\text{m}$  lebarnya. Konidofor hialin, 150-300  $\mu\text{m}$

panjangnya dan 3-5  $\mu\text{m}$  lebarnya, vesikel berbentuk bulat seperti telur sampai bebetuk seperti labu berdiameter 15-25 $\mu\text{m}$ , sterigmata uniseriate, konidia berbentuk golobose (Afzal *et al.*, 2013).



Gambar 1. *Aspergillus fumigatus* secara makroskopis dan mikroskopis (Afzal *et al.*, 2013)

#### b. *Aspergillus niger*

Bagian *Aspergillus niger* secara industri adalah salah satu jamur filamen. Beberapa strain yang termasuk dalam bagian ini digunakan dalam industri fermentasi untuk produksi berbagai asam organik dan enzim hidrolitik. Ciri-ciri makroskopis: koloni terdiri dari dasar putih atau kuning kompak yang diliputi oleh lapisan padat berwarna coklat gelap sampai hitam. Diameter koloni 65-75 mm. Ciri-ciri mikroskopis: *biseriate*, bentuk fisikel bulat (*spherical*) berukuran 44  $\mu\text{m}$ , metula 13  $\mu\text{m}$  dan fialid 9,75  $\mu\text{m}$  (Oramahi dan Haryadi, 2006), kepala konida berukuran besar (berdiameter 3 mm x 15-20  $\mu\text{m}$ ). Konidiafor berdinding halus, hyaline atau berubah gelap menuju vesikel. Konidia berbentuk globose sampai subglobose (berdiameter 3,5-5  $\mu\text{m}$ ), coklat tua sampai hitam dan berdinding kasar (Refai, El-yazid and Hassan, 2014).

*Aspergillus niger* adalah salah satu spesies yang paling umum dari genus *Aspergillus*. Ini menyebabkan penyakit yang disebut jamur hitam pada buah dan sayuran tertentu seperti anggur, bawang merah, dan kacang tanah, dan merupakan

kontaminan makanan yang umum. Jamur ini ada di mana-mana, di tanah dan umumnya dilaporkan berasal dari lingkungan dalam ruangan. *Aspergillus niger* dapat menyebabkan aspergillosis pada manusia, khususnya, sering di antara pekerja hortikultura yang menghirup debu gambut, yang bisa kaya akan spora *Aspergillus* (Refai, El-yazid and Hassan, 2014).



Gambar 2. *Aspergillus niger* secara makroskopis (Refai, El-yazid and Hassan, 2014)



Gambar 3. *Aspergillus niger* secara mikroskopis (Budiarti, Purwaningsih, dan Suwarti, 2013)

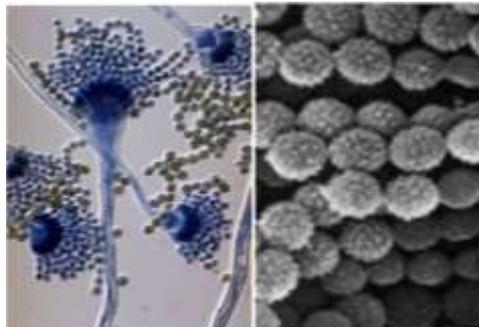
#### c. *Aspergillus flavus*

*Aspergillus flavus* ciri-ciri makroskopis: dikenal sebagai cetakan beludru, warna koloni kuning sampai hijau atau coklat dengan kekuningan hingga coklat merah. Pada agar Czapek dox, koloni berbentuk butiran, datar, seringkali dengan alur radial, berwarna kuning pada awalnya namun dengan cepat menjadi terang sampai kuning tua-hijau seiring bertambahnya usia. Ciri-ciri mikroskopis: kepala konida

biasanya memancar, berdiameter 300-400  $\mu\text{m}$ , kemudian membelah untuk membentuk kolom yang longgar, berbentuk globosa dan subglobosa. Konidiofor bervariasi panjangnya dan tidak berwarna, *A. flavus* menutupi keseluruhan vesikel, dan pialides menunjukkan ke segala arah (Refai, El-yazid and Hassan, 2014). *Biseriate*, fisikel bulat (*spherical*) berukuran 26,99 mm, panjang metula 10,75 mm dan panjang fialid 11 mm, bentuk konidia globose, permukaan halus dengan diameter 4,12  $\mu\text{m}$ , metula 5-8  $\mu\text{m}$  (Oramahi dan Haryadi, 2006).



Gambar 4. *Aspergillus flavus* secara makroskopis (Refai, El-yazid and Hassan, 2014)



Gambar 5. *Aspergillus flavus* secara mikroskopis (Refai, El-yazid and Hassan, 2014)

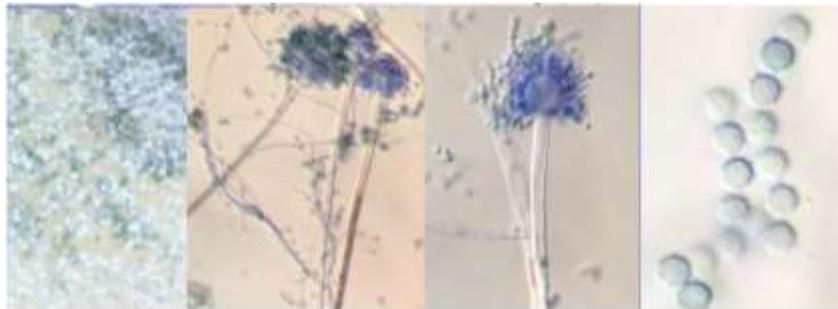
#### d. *Aspergillus versicolor*

*Aspergillus versicolor* adalah spesies yang paling banyak dilaporkan dan dipelajari di bagian Versicolores. Telah diisolasi dari lingkungan dalam ruangan, berbagai makanan dan air, dikaitkan dengan banyak masalah kesehatan manusia

dan hewan. Jamur ini adalah memproduksi mikotoksin atau racun sterigmatosistin yang merupakan prekursor aflatoxin B1. Isolat *Aspergillus versicolor* menghasilkan aflatoxin prekursor sterigmatokistin, senyawa yang bersifat mutagenik dan tumorigenik. Ciri-ciri makroskopis: berbentuk umbonate, koloni berwarna coklat kuning atau oranye coklat berdiameter 12-25 mm. Ciri-ciri mikroskopis: konidia berukuran 300-600µm, miselium putih, konidia berbentuk bulat berukuran 2-2,5 µm, konidia umumnya berbentuk *spherical* (Refai, El-yazid and Hassan, 2014).



Gambar 6. *Aspergillus versicolor* secara makroskopis (Refai, El-yazid and Hassan, 2014)

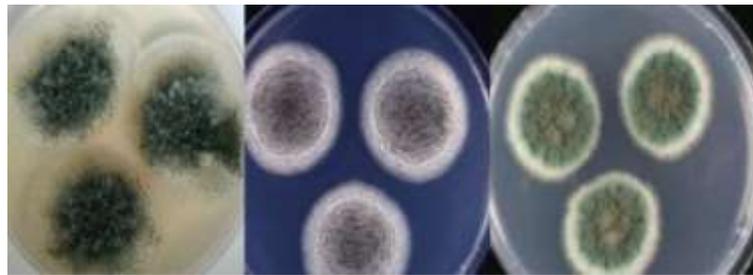


Gambar 7. *Aspergillus versicolor* secara mikroskopis (Refai, El-yazid and Hassan, 2014)

#### e. *Aspergillus clavatus*

Ciri-ciri makroskopis *Aspergillus clavatus* diameter koloni pada Agar Czapek 4.7-5,0 cm dalam 14 hari pada suhu 25°C, tetesan eksudat jelas, koloni berwarna hijau abu-abu kebiruan menjadi artemisia hijau. Diameter koloni pada Ekstrak Malt

Agar 5-5,5 cm dalam 14 hari pada suhu 25°C. Ciri-ciri mikroskopis: kepala konidia memancar atau membelah yang terdefinisi dengan baik, miselium berwarna putih, tidak ada tetesan eksudat, konidia *spherical*, uniseriate, vesikel menggumpal (Refai, El-yazid and Hassan, 2014).



Gambar 8. *Aspergillus clavatus* secara makroskopis (Refai, El-yazid and Hassan, 2014)



Gambar 9. *Aspergillus clavatus* secara mikroskopis (Refai, El-yazid and Hassan, 2014)

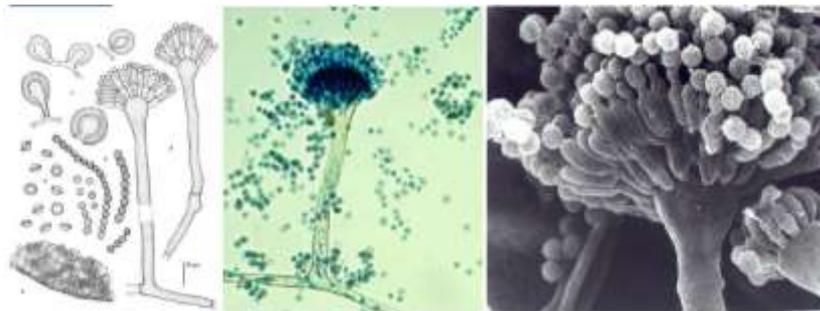
#### f. *Aspergillus nidulans*

Ciri-ciri makroskopis *Aspergillus nidulans* yaitu koloni pada *potato dextrose agar* pada suhu 25°C berwarna hijau gelap dengan oranye sampai kuning. Tetesan eksudat biasanya ada dan mungkin berwarna coklat sampai ke keunguan. Laju pertumbuhan lambat sampai sedang dibandingkan dengan spesies *Aspergillus* lain yang secara klinis signifikan. Hifa adalah septate dan hyaline. Ciri-ciri mikroskopis: kepala konidia adalah kolom. Konidiafor berwarna coklat, pendek (panjang 60-150

$\mu\text{m}$ ), dan berdinding halus. Vesikel bersifat hemisperikal, kecil (8-12  $\mu\text{m}$  diameter), dengan metula dan pialides terjadi pada bagian atas. Konidia bersifat bulat (3-4  $\mu\text{m}$ ) dan kasar (Refai, El-yazid and Hassan, 2014).



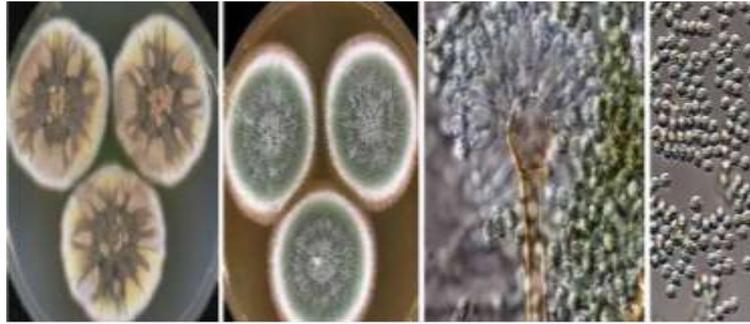
Gambar 10. *Aspergillus nidulans* secara makroskopis (Refai, El-yazid and Hassan, 2014)



Gambar 11. *Aspergillus nidulans* secara mikroskopis (Refai, El-yazid and Hassan, 2014)

#### g. *Aspergillus ustus*

*Aspergillus ustus* adalah spesies yang bervariasi. Ciri-ciri makroskopis *A. ustus* dapat bervariasi dalam warna koloni dari coklat lumpur ke abu-abu, dengan warna koloni terbalik dari yang tidak berwarna melalui kuning sampai coklat tua, dengan bentuk umbonate. Ciri-ciri mikroskopis: Kepala konida memancar ke hemispherical berukuran  $400 \times 3-6 \mu\text{m}$ , vesikel 7-15  $\mu\text{m}$ , hemispherical untuk subglobose, konidia 3,2-4,5  $\mu\text{m}$ , globose, kasar, kehijauan sampai coklat kuning tua (Refai, El-yazid and Hassan, 2014).



Gambar 12. *Aspergillus ustus* secara makroskopis dan mikroskopis (Refai, El-yazid and Hassan, 2014)

#### h. *Aspergillus glaucus*

*Aspergillus glaucus* tidak terlalu invasif dan jarang ditemui di laboratorium klinis. *A. glaucus* terlibat sebagai penyebab infeksi mata, terutama setelah beberapa luka traumatis. Cerebral, orofacial, kardiovaskular dan infeksi paru jarang terjadi tapi telah dilaporkan. *A. glaucus* juga dapat menyebabkan infeksi sinusitis (nasal) dan otitis (telinga). *A. glaucus* dapat dianggap sebagai jamur oportunistik terutama dengan pasien *immunocompromised* (Refai, El-yazid and Hassan, 2014).

Ciri-ciri makroskopis: warna koloni hijau kusam sampai hijau kehijauan dengan area kuning ke oranye. Ciri-ciri mikroskopis: hifa septat dan hialin, struktur ini berbentuk globose sampai subglobose, diameter sekitar 60-150  $\mu\text{m}$ , Konidiafor berdinding halus membentang antara 300-700  $\mu\text{m}$  dan memiliki lebar antara 7-12  $\mu\text{m}$ . Vesikel berbentuk bulat hingga subglobosa (subspheris) sampai bentuk pirian (air mata-tetes) dan berdiameter kira-kira 18-30  $\mu\text{m}$ . *A. glaucus* tidak diporientasikan dengan fialida 7-11  $\mu\text{m}$  sampai 3-7  $\mu\text{m}$  dalam ukuran dan umumnya mencakup sebagian besar vesikula. Konidia (diameter 4-8  $\mu\text{m}$ ) berbentuk bola hingga berbentuk ellipsoidal (Refai, El-yazid and Hassan, 2014).



Gambar 13. *Aspergillus glaucus* secara makroskopis dan mikroskopis (Refai, El-yazid and Hassan, 2014)

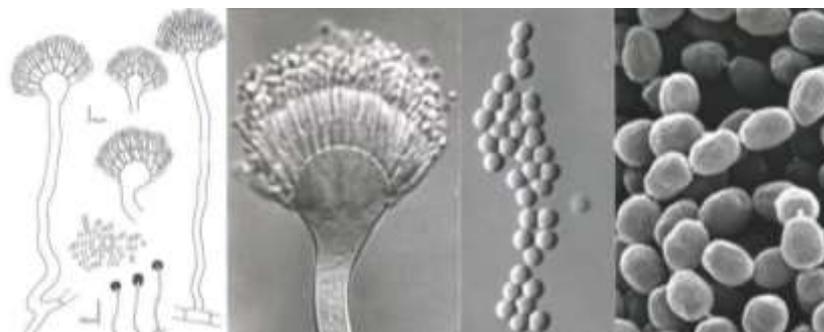
i. *Aspergillus terreus*

*Aspergillus terreus* adalah spesies yang penting secara ekonomi dari sejumlah aspek. Isolat *Aspergillus terreus* digunakan dalam industri fermentasi untuk produksi asam itaconat dan asam itatartarat dan untuk produksi enzim. *Aspergillus terreus* menghasilkan berbagai metabolit sekunder, beberapa diantaranya memiliki khasiat yang berharga bagi manusia, termasuk lovastatin, obat penurun kolesterol, metabolit antitumor terrein, quadron dan asterriquinone, inhibitor asetilkolinesterase seperti teritre B dan terreulactone, butyrolactones, dan siklosporin. *Aspergillus terreus* juga merupakan patogen manusia yang penting dan sering menyebabkan infeksi disebarkan dengan peningkatan angka kematian dibandingkan dengan *Aspergillus sp.* lainnya (Refai, El-yazid and Hassan, 2014).

Ciri-ciri makroskopis: koloni berwarna krem ke kayu manis, dengan tekstur beluduru. Ciri-ciri mikroskopis: Hifa adalah septat dan hialin. Kepala konidia *biseriate* (mengandung metula yang mendukung phialides) dan kolumnar (bentuk konidia dalam kolom panjang dari bagian atas vesikula). Konidiofor berdinding halus dan hialin, panjang 70-300  $\mu\text{m}$ , Konidia kecil (2-2,5  $\mu\text{m}$ ), bulat, dan halus (Refai, El-yazid and Hassan, 2014).



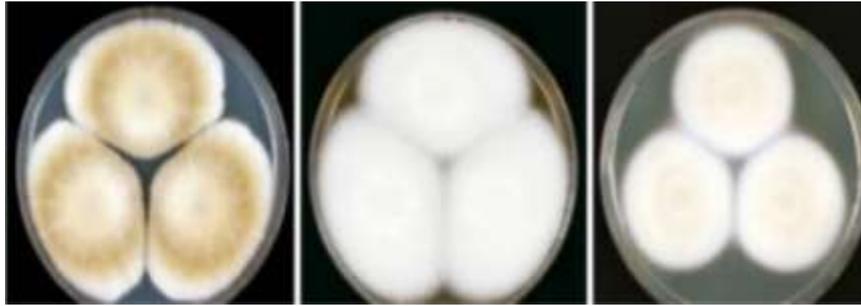
Gambar 14. *Aspergillus terreus* secara makroskopis (Refai, El-yazid and Hassan, 2014)



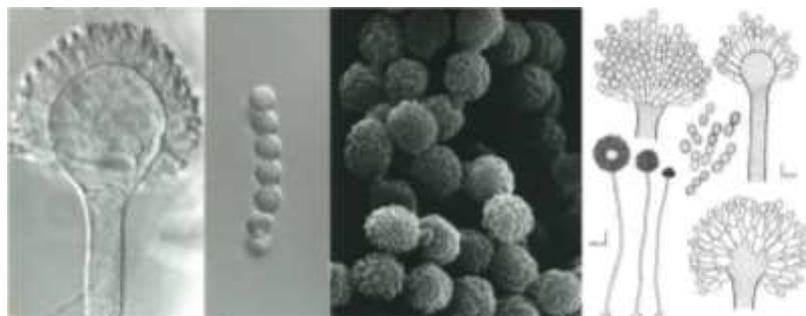
Gambar 15. *Aspergillus terreus* secara mikroskopis (Refai, El-yazid and Hassan, 2014)

j. *Aspergillus oryzae*

Ciri-ciri makroskopis: diameter koloni 4,5-5,5 cm dalam 10 hari pada 25°C, koloni berwarna putih kekuningan, bertekstur cattony. Ciri-ciri mikroskopis: *uniseriate* dan *biseriate*, atau keduanya, miselium berwarna putih, kepala konidia memancar, konidia subglobosa, hialin berukuran  $5,6-11,60 \times 6,4-20,6 \mu\text{m}$ , hialin berwarna sampai kuning muda, fisikel berbentuk globose atau subglobose, metula mengelilingi seluruh vesikel berukuran  $5,2-36,5 \times 2,8-9,5 \mu\text{m}$ , fialid  $4,0-14,3 \times 2,8-7,1 \mu\text{m}$  (Refai, El-yazid and Hassan, 2014).



Gambar 16. *Aspergillus oryzae* secara makroskopis (Refai, El-yazid and Hassan, 2014)



Gambar 17. *Aspergillus oryzae* secara mikroskopis (Refai, El-yazid and Hassan, 2014)

#### **D. Aspergilosis**

Aspergilosis adalah satu spektrum penyakit yang disebabkan oleh sejumlah spesies *Aspergillus*. *Aspergillus sp* merupakan saproba yang terdapat dimana-mana di alam sehingga kasus aspergilosis terjadi diseluruh dunia (Jawetz, Melnick, dan Adelberg's, 2013). Aspergilosis merupakan penyakit sistem pernapasan yang disebabkan oleh infeksi jamur dari genus *Aspergillus*. Aspergilosis di Indonesia di sebabkan oleh beberapa spesies *Aspergillus* yaitu *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus glaucus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus vesicolor* (Hayani *et al.*, 2017).

Aspergillosis adalah spektrum penyakit yang luas disebabkan oleh jamur, yang terutama mempengaruhi paru-paru dan disebabkan oleh anggota genus *Aspergillus*. Spesies *Aspergillus* ada di mana-mana di dalamnya lingkungan dan sangat umum di tanah dan vegetasi yang membusuk. Genus *Aspergillus* mencakup lebih dari 185 spesies. Sekitar 20 spesies telah dilaporkan sebagai agen penyebab infeksi oportunistik pada manusia. Di antaranya, *A. fumigatus* adalah yang paling umum spesies terisolasi, diikuti oleh *A. flavus* dan *A. niger*, *A. clavatus*, *A. glaucus*, *A. nidulans*, *A. oryzae*, *A. terreus*, *A. ustus*, dan kurang umum *A. versicolor*. Penularan spora jamur ke host manusia adalah inhalasi (Garbino and Lew, 2004).

## **E. Gambaran Klinis**

Sejak diketahui bahwa inhalasi merupakan cara masuknya spora *Aspergillus* ke dalam saluran pernafasan manusia, maka istilah aspergillosis secara umum meliputi kelompok penyakit yang gambaran klinisnya melibatkan paru-paru yaitu:

### **1. Non-invasif Aspergillosis**

#### *a. Allergik Bronchopulmonary Aspergillosis*

Merupakan respon alergi yang khronik akibat kolonisasi *Aspergillus*. Kriteria yang spesifik untuk menetapkan diagnosis antara lain : 1) Obstruksi bronchial yang episodik (asma). 2) Peripheral eosinophilia. 3) Tes kulit dengan hasil reaktif yang cepat terhadap antigen aspergillus. 4) Adanya antibodi terhadap aspergillus. 5) Peninggian serum immunoglobulin E (IgE). 6) Adanya riwayat atau dijumpainya infiltrate di paru-paru. 7) Adanya bronchiectasis yang sentral (Lubis, 2009).

*Allergik Bronchopulmonary Aspergillosis* dilaporkan dijumpai pada pasien asma yang tergantung dengan steroid sekitar 14% dan pada pasien dengan

kolonisasi aspergillus seperti cystic fibrosis dijumpai sebanyak 7%. Gambaran klinis yang sering dijumpai yaitu demam, asma dengan perbaikan klinis yang lambat, batuk yang produktif, malaise dan berat badan menurun (Lubis, 2009).

#### b. *Pulmonary Aspergilloma*

Aspergilloma (fungus ball) adalah berupa massa yang padat tidak berbentuk dari mycelium jamur yang kadang-kadang dapat dijumpai adanya sisa kavitas pada paru-paru akibat tuberkulosis, sarkoidosis, bronchiectasis, pneumokoniosis atau ankylosing spondylitis. Fungus ball sering dijumpai pada lokasi bagian atas lobus paru. Terjadinya lisis yang spontan pernah dilaporkan sekitar 10% dari kasus. Gambaran klinis sering asimtomatik, tetapi dapat juga dijumpai batuk yang kronis, malaise dan berat badan menurun. Haemoptisis merupakan gejala klinis yang sering dijumpai sekitar 50-80% dari kasus. Kebanyakan pasien menderita episode perdarahan intermitten yang jumlahnya sedikit, tetapi lebih dari 25% pasien dapat mengalami haemoptisis yang parah dan dapat mengancam jiwa (Lubis, 2009).

## **2. Invasif Aspergillosis**

### a. Invasif Pulmonary Aspergillosis

Invasif Pulmonary Aspergillosis merupakan manifestasi yang tersering dijumpai dari seluruh bentuk invasif aspergillosis.

#### 1) Akut invasif Pulmonary Aspergillosis

Faktor predisposisi yaitu dijumpainya neutropenia terutama pada pasien leukemia atau penerima transplantasi sumsum tulang belakang, mendapat pengobatan kortikosteroid, sitotoksik kemoterapi, pasien dengan AIDS atau penyakit kronik granulomatous. Gambaran klinis yang umumnya dijumpai yaitu batuk yang non produktif, demam (gagal memberikan respon terhadap pengobatan

dengan antibiotik berspektrum luas) tetapi pada pasien yang mendapat terapi dengan kortikosteroid biasanya tidak disertai demam, dyspnea, nyeri dada yang pleuritik, haemoptisis dapat dijumpai (Lubis, 2009).

## 2) Kronik invasif Pulmonary Aspergillosis

Perkembangannya biasanya lambat (tidak progresif), semi invasif. Lebih jarang dijumpai dibandingkan akut invasif pulmonary aspergillosis. Sering dijumpai pada pasien AIDS, chronik granulomatous disease, sarkoidosis, diabetes mellitus tetapi dapat juga dijumpai pada individu yang immunokompeten. Pasien sering mengeluhkan batuk kronis yang non-produktif disertai dengan haemoptisis. Dapat juga dijumpai demam yang tidak begitu tinggi, berkurangnya berat badan dan malaise (Lubis, 2009).

### *b. Tracheobronchitis*

Sering dijumpai pada pasien AIDS dan pasien penerima transplantasi paru. Gambaran klinis yang sering dijumpai yaitu dyspnoe, wheezing tetapi pada beberapa pasien dapat disertai batuk dan demam. Beberapa pasien meninggal akibat penyumbatan trachea atau bronchus atau penyakitnya berkembang menjadi *Disseminated Aspergillosis* (Lubis, 2009).

### *c. Sinusitis*

Infeksi *Aspergillus* pada rongga sinus dan hidung pada pasien immunokompromais selalu berupa akut invasif rhinosinusitis. Gambaran klinisnya tidak spesifik yang biasanya berupa demam, batuk, epistaksis, adanya discharge pada sinus dan sakit kepala. Sering penyakit ini meluas kedaerah yang berdekatan seperti palatum, orbita dan otak. Angka kematian yang tinggi dijumpai pada pasien leukemia yang mengalami remisi dengan pengobatan maintenance sekitar 20% dan

lebih dari 100% pada pasien leukemia yang relaps atau sedang mendapat transplantasi sumsum tulang belakang (Lubis, 2009).

### **3. *Disseminated Aspergillosis***

#### **a. *Cerebral Aspergillosis***

Cerebral Aspergillosis merupakan invasif Aspergillosis yang ke 2 yang sering dijumpai sekitar 10-20% kasus. Kebanyakan Cerebral Aspergillosis terjadi akibat penyebaran secara hematogenous dari paru-paru dibandingkan akibat penyebaran langsung dari nasal sinus. Gambaran klinis pada umumnya tidak spesifik berupa defisit neurologik yang fokal, mental status yang alteration dan sakit kepala. Lesi otak yang multipel dengan infark disertai dengan cerebral arterial trombosis dapat menyebabkan gejala fokal neurologik dan dapat meningkatkan tekanan cairan cerebrospinal (CSF) (Lubis, 2009).

#### **b. *Endocarditis Aspergillosis***

Dapat dijumpai pada pasien yang melakukan operasi jantung terbuka. Tempat yang paling sering dijumpai yaitu pada katub aorta dan mitral. Murmur dari jantung dapat dijumpai pada sekitar 50-90% pasien dan sekitar 80% kasus dapat terjadi emboli yang menyumbat arteri terutama pada otak (Lubis, 2009).

#### **c. *Osteomyelitis Aspergillosis***

Merupakan kasus yang jarang dijumpai dan biasanya perluasannya akibat adanya lesi di paru-paru. Tempat yang sering dikenai yaitu tulang rusuk dan tulang punggung. Pada pasien dewasa yang immunokompromais tempat yang sering dijumpai adalah tulang punggung tetapi perluasan organisma melalui hematogen sering dijumpai. Osteomyelitis Aspergillosis dapat juga terjadi akibat inokulasi dari organisma ketika dilakukan proses operasi (Lubis, 2009).

#### *d. Endophthalmitis*

Merupakan kasus yang jarang dijumpai tetapi pernah dilaporkan pada pengguna obat narkotika, pasien endokarditis dan penerima transplantasi organ. Hal ini dapat timbul akibat trauma pada mata ataupun perluasan secara hematogen dari paru. Gambaran klinisnya berupa sakit pada mata dan dapat mengganggu penglihatan. Pada pemeriksaan dijumpai adanya iridosiklitis, vitritis, retinal haemorrhage dan abses (Lubis, 2009).

#### **4. *Cutaneous Aspergillosis***

Merupakan manifestasi *Disseminated Aspergillois* yang jarang, dijumpai pada 5-10% pasien. *Cutaneous Aspergillosis* dapat berupa :

##### *a. Primary Cutaneous Aspergillosis*

Lesi pada pasien muncul didekat atau disekitar tempat masuknya kateter intravena. Dari hasil laporan diketahui berhubungan juga dengan penutupan secara oklusif, armboard, kain khas yang tidak steril, plester yang digunakan untuk membalut gips, inokulasi secara langsung akibat trauma kulit, luka bakar dan dilakukannya tindakan bedah (Lubis, 2009).

##### *b. Secondary Cutaneous Aspergillosis*

Lesi terjadi akibat penyebaran infeksi secara langsung pada pasien Pulmonary Aspergillosis maupun penyebaran secara hematogen. Hal ini dapat dijumpai sekitar 5% pada pasien invasif aspergillosis (Lubis, 2009).

Cutaneus Aspergillosis dapat dijumpai pada :

##### 1) Pasien HIV

Dari hasil laporan dijumpai primary Cutaneous Aspergillosis pada pasien HIV/AIDS dengan lesi berupa nodular Cutaneous Aspergillosis. Lesi terletak

dibawah plester yang digunakan sebagai balutan di dekat tempat masuknya kateter intravenous (Lubis, 2009).

## 2) Pasien immunokompromais non-HIV

### a) Korban luka bakar

Cutaneous Aspergillosis selalu melibatkan pasien dengan luka bakar yang luasnya 50-60% dari seluruh area permukaan tubuh dan dapat terjadi pada hari ke 50-60 setelah mendapat luka bakar (biasanya pada hari ke 10-35). Kulit yang mengalami luka bakar merupakan tempat masuknya organisma *Aspergillus*. Dari laporan hasil penelitian diketahui 0,4% dari luka bakar, kulit akan mendapat infeksi organisma aspergillus (Lubis, 2009).

### b) Neonatus

Dilaporkan dijumpainya kasus primary Cutaneous Aspergillosis pada preterm infant dengan berat badan lahir 800-1500 gr pada hari ke 5 - 30 setelah kelahiran. Semua kasus diakibatkan oleh kerusakan fungsi barier kulit akibat pemakaian tape adhesive, tape adhesive yang berhubungan dengan chest tube, penekanan dibawah sensor pulse oximetry dan posisi supine dalam waktu yang lama. Lesi cutaneous aspergillosis pada neonatus berupa papul, nodul, pustul dan ulkus. Kematian pada neonatus akibat terjadinya secondary Disseminated Aspergillosis pada hari ke 18 dan 32 setelah kelahiran (Lubis, 2009).

### c) Pasien kanker

Dari hasil laporan diketahui Cutaneous Aspergillosis dapat dijumpai lebih dari 50 pasien kanker dan kebanyakan pasien menderita leukemia tetapi dapat juga dijumpai pada pasien aplastik anemia, astrocytoma, chronic granulomatous disease dan pasien agranulocytosis yang mendapat pengobatan dengan antithymocyte

globulin. Lebih dari 85% pasien kanker mendapat primary Cutaneous Aspergillosis berhubungan dengan pemasangan kateter intravena, armboard ataupun plester yang digunakan untuk mempertahankannya (Lubis, 2009).

d) Penerima transplantasi sumsum tulang belakang

Laporan mengenai Cutaneous Aspergillosis pada pasien penerima transplantasi sumsum tulang belakang sangat sedikit dilaporkan. Diketahui bahwa neutropenia merupakan faktor resiko untuk terjadinya Cutaneous Aspergillosis pada penerima transplantasi sumsum tulang belakang. Biasanya dijumpainya lesi kulit yang multiple (Lubis, 2009).

e) Penerima organ transplantasi

Primary cutaneous aspergillosis dapat dijumpai pada luka operasi pasien tranplantasi ginjal atau hepar dan biasanya jumlah neutrophil normal. Terjadi akibat plester ataupun tempat masuknya kateter intravena (Lubis, 2009).

## **F. Antijamur**

Obat-obat antijamur berdasarkan target kerja dapat dibagi menjadi 3 kelompok besar, yaitu antijamur yang bekerja pada membran sel jamur, asam nukleat jamur dan dinding sel jamur serta ada satu antijamur yang tidak termasuk dalam ketiga kelompok besar di atas yaitu griseofulvin yang bekerja pada mikrotubulus jamur. Kelompok antijamur dapat dibahas sebagai berikut (Apsari dan Adiguna, 2013) :

a. Antijamur yang bekerja pada membran sel jamur

Kelompok obat-obat antijamur ini sering digunakan secara luas dalam praktek sehari-hari. Target kerja antijamur ini adalah membran sterol jamur. Kelompok antijamur ini antara lain *polyenes*, derivat azol, dan alilamin.

1) *Polyenes*.

Obat antijamur golongan *polyenes* antara lain amfoterisin B dan nistatin. Obat ini berinteraksi dengan sterol pada membran sel (ergosterol) untuk membentuk saluran sepanjang membran, sehingga menyebabkan kebocoran sel dan berujung pada kematian sel jamur.

2) Azol.

Generasi pertama antijamur ini adalah imidazol (ketokonazol, mikonazol, klotrimazol). Generasi berikutnya berupa triazol (flukonazol, itrakonazol), serta derivat triazol yang paling baru (varikonazol, ravukonazol, posakonazol, dan albakonazol). Mekanisme kerja derivat azol berdasarkan pada inhibisi jalur biosintesis ergosterol, yang merupakan komponen utama membran sel jamur. Obat ini bekerja dengan menghambat *14- $\alpha$ -demethylase*, sebuah enzim sitokrom P450 mikrosomal pada membran sel jamur. Enzim *14- $\alpha$ -demethylase* diperlukan untuk mengubah lanosterol menjadi ergosterol. Akibatnya, terjadi gangguan permeabilitas membran dan aktivitas enzim yang terikat pada membran dan berujung pada terhentinya pertumbuhan sel jamur.

3) Alilamin.

Salah satu obat golongan alilamin yang paling sering digunakan adalah terbinafin. Terbinafin bekerja dengan cara menghambat enzim skualen epoksidase pada membran sel jamur sehingga menghambat biosintesis ergosterol. Skualen epoksidase merupakan enzim yang mengkatalisis langkah enzimatik pertama dalam sintesis ergosterol sehingga skualen berubah menjadi skualen epoksida. Akibatnya terbinafin menyebabkan akumulasi skualen intraselular yang abnormal dan defisiensi ergosterol. Secara *in vitro*, akumulasi skualen berperan pada aktivitas

fungisidal obat, sedangkan defisiensi ergosterol dikaitkan dengan aktivitas fungistatik.

b. Antijamur yang bekerja pada asam nukleat jamur

Flusitosin (*5-fluorocytosine*) merupakan pirimidin yang telah mengalami fluorinisasi. Flusitosin masuk ke dalam sel jamur dengan bantuan enzim *cytosine permease*, yang selanjutnya mengalami perubahan intrasitoplasmik menjadi *5-fluourasil*. Tahap selanjutnya *5-fluourasil* diubah menjadi 2 bentuk aktif yaitu *5-fluorouridine triphosphate* yang menghambat sintesis RNA, dan *5-fluorodeoxyuridine monophosphate* yang menghambat *thymidylate synthetase* dan akhirnya menghambat pembentukan *deoxythymidine triphosphate* yang diperlukan untuk sintesis DNA.

c. Antijamur yang bekerja pada dinding sel jamur

Dinding sel jamur mengandung *mannoprotein*, *chitin* serta *alfa*, dan *beta-glucans* yang berperan penting sebagai proteksi, menjaga morfologi sel dan rigiditas sel, metabolisme, pertukaran ion dan filtrasi, ekspresi antigenik, interaksi primer dengan pejamu dan pertahanan terhadap fungsi sistem imunitas selular pejamu. Komposisi ini tidak selalu ditemukan pada organisme yang lain, namun memberikan beberapa keuntungan selektif dan toksik dibandingkan mekanisme kerja obat-obat antijamur lain. Contoh obat golongan ini adalah *echinocandins* yang bekerja dengan menghambat sintesis  $\beta$ -*glucan* dinding sel jamur. Produk *echinocandins* yang telah disetujui penggunaannya antara lain : *caspofungin*, *micafungin* dan *anidulafungin*.

## **G. Antijamur Vorikonazol**

Vorikonazol adalah analog flukonazol yang dimetilasi dengan peningkatan aktivitas melawan ragi serta cetakan oportunistik yang penting termasuk *Aspergillus* dan *Fusarium*. Seperti flukonazol, vorikonazol diserap dengan baik secara oral, memiliki ikatan protein terbatas dan mendistribusikan secara luas ke seluruh tubuh, termasuk CSF. Seperti itraconazole, vorikonazol intravena diformulasikan dalam larutan siklodekstran (sulfobutylether cyclodextran) dan memiliki farmakokinetik non linear pada orang dewasa. Vorikonazol dimetabolisme menjadi metabolit tidak aktif melalui hati (Lewis *et al.*, 2008). Vorikonazol merupakan agen antijamur triazol spektrum luas, menghambat enzim dependen 14-alpha-sterol sitokrom P450, sehingga mengganggu membran jamur dan menghentikan pertumbuhan jamur. Obat ini menunjukkan aktivitas *in vitro* yang sangat baik melawan *Aspergillus spp* (RB [Muijsers](#) et al., 2002).

Vorikonazol merupakan triazol generasi kedua, dikembangkan melalui manipulasi kimia yang sistematis dari flukonazol untuk menghasilkan senyawa dengan peningkatan potensi dan aktivitas spectrum (Como and Dismuskes, 2003). Vorikonazol dianjurkan untuk pengobatan utama pada kebanyakan pasien aspergillosis invasive (Walsh *et al.*, 2008).

## **H. Metode Uji Sensitivitas**

Uji sensitivitas jamur merupakan suatu uji untuk menentukan tingkat kerentanan jamur terhadap zat antifungi dan untuk mengetahui senyawa murni yang memiliki aktivitas antifungi. Uji sensitivitas antifungi mengukur kemampuan zat antimikroba untuk menghambat pertumbuhan jamur secara *in vitro*. Kemampuan ini

dapat diperkirakan melalui metode dilusi dan difusi (Jawetz, Melnick, dan Adelberg's, 2013).

#### a. Uji Dilusi

Untuk pengukuran kuantitatif aktivitas antifungi dapat digabungkan ke dalam media agar yang kemudia diinokulasi dengan organisme yang diuji. Konsentrasi terendah yang menghambat pertumbuhan setelah diinkubasi semalaman disebut konsentrasi hambat minimum zat tersebut. Untuk menilai kemungkinan respon klinis obat, nilai KHM ini kemudian dibandingkan dengan konsentrasi obat yang diketahui. Uji sensitivitas dilusi agar memerlukan banyak waktu dan penggunaan dibatasi hanya pada kondisi khusus. Keuntungan uji dilusi adalah memungkinkan dilaporkan hasil kuantitatif yang menunjukkan jumlah obat tertentu yang diperlukan untuk menghambat mikroorganisme yang diuji (Jawetz, Melnick, dan Adelberg's, 2013).

#### b. Uji Difusi

Metode yang paling banyak digunakan adalah tes difusi lempeng. Suatu kertas cakram yang diresapi zat antifungi dalam jumlah tertentu diletakkan pada media agar yang telah ditanami organisme uji secara merata. Suatu gradien konsentrasi zat antimikroba yang terbentuk oleh difusi dari cakram dan pertumbuhan organisme uji dihambat pada suatu jarak dari cakram yang terkait dengan kepekaan organisme atau zona bening yang terbentuk disekitar kertas cakram. Metode ini banyak dipengaruhi oleh banyak faktor kimiawi dan fisik disamping interaksi sederhana antara obat dan mikroorganisme. Faktor-faktor yang mempengaruhi ukuran zona pada metode difusi cakram yaitu (Jawetz, Melnick, dan Adelberg's, 2013) :

1. Aktivitas metabolik mikroorganismen
2. Suhu inkubasi
3. Kepekaan inokulum
4. pH lingkungan
5. Waktu pemasangan cakram
6. Waktu inkubasi
7. Potensi cakram fungi
8. Komposisi media
9. Ukuran lempeng, ketebalan media agar dan pengaturan jarak cakram antifungi
10. Kestabilan obat.