

KARYA AKHIR

**IDENTIFIKASI *CANDIDA AURIS* DAN SPESIES LAIN DENGAN
KULTUR DAN *POLYMERASE CHAIN REACTION* (PCR) PADA
PASIEN ULKUS DEKUBITUS**

***IDENTIFICATION OF CANDIDA AURIS AND OTHER SPECIES WITH
CULTURE AND POLYMERASE CHAIN REACTION (PCR) IN
DECUBITUS ULCER PATIENTS***

RIKA YULIZAH GOBEL

C115 191 007



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2023

IDENTIFIKASI *CANDIDA AURIS* DAN SPESIES LAIN DENGAN KULTUR
DAN *POLYMERASE CHAIN REACTION* (PCR) PADA PASIEN ULKUS
DEKUBITUS

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

RIKA YULIZAH GOBEL

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp.1)
PROGRAM STUDI DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**IDENTIFIKASI *CANDIDA AURIS* DAN SPESIES LAIN DENGAN KULTUR
DAN *POLYMERASE CHAIN REACTION* (PCR) PADA PASIEN ULKUS
DEKUBITUS**

Disusun dan diajukan oleh:

RIKA YULIZAH GOBEL

Nomor Pokok: C115191007

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Spesialis Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada tanggal Februari 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Dr. dr. Anni Adriani, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV
NIP: 19650510 200312 2 001

Pembimbing Anggota

Dr. Asnawi Madjid, Sp.KK(K), MARS FINSDV, FAADV
NIP: 19630704 199012 1 001

Ketua Program Studi

Dr. dr. Khairuddin Djawad Sp.KK(K), FINSDV, FAADV
NIP: 19660213 199603 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran

Prof. dr. Budy M. Med. Ed, SpM(K), Ph.D
NIP: 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Rika Yulizah Gobel

No. Stambuk : C115191007

Program Studi : Dermatologi dan Venereologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, Februari 2023

Yang menyatakan



Rika Yulizah Gobel

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahim. Alhamdulillahirabbil'alamin, segala puji bagi Allah SWT penulis panjatkan atas seluruh berkah dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "Identifikasi *Candida auris* dan Spesies Lain dengan Kultur dan Polymerase Chain Reaction (PCR) Pada Pasien Ulkus Dekubitus". Tesis ini merupakan salah satu syarat untuk memperoleh gelar Dokter Spesialis dalam bidang Dermatologi dan Venereologi pada Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Segala wujud bakti dan kasih sayang penulis persembahkan dengan penuh hormat kepada kedua orang tua tercinta, ayahanda (Alm) H. Ismail Gobel dan ibunda (Almh) Dra. Hj. Risco B. Gobel, MSc atas segala doa, dukungan, pengertian, kesabaran dan pengorbanan yang tidak terhingga sehingga penulis bisa menjadi seperti sekarang ini. Pencapaian ini penulis persembahkan setinggi-tingginya untuk kedua orang tua tercinta yang tidak sempat melihat dan mendampingi penulis menyelesaikan pendidikan dan meraih gelar Dokter Spesialis Dermatologi dan Venereologi.

Adapun penyusunan tesis ini tentunya tidak lepas dari peran berbagai pihak. Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Anni Adriani Sp.KK(K), FINS DV, FAADV selaku pembimbing 1 dan kepada dr. Asnawi Madjid, Sp.KK(K), MARS, FINS DV, FAADV selaku pembimbing 2 tesis ini yang senantiasa memberikan waktu

dan curahan perhatian untuk mendidik, membimbing, mengarahkan, menasehati dan memberikan masukan kepada penulis dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Kepada Dewan Penguji, Prof. dr. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK, Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS, dan dr. Safruddin Amin, Sp.KK(K), MARS, FINS DV, FAADV atas kesediaan dan meluangkan waktu untuk menguji sekaligus memberikan bimbingan, saran dan masukan dalam penyelesaian tesis ini.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, penulis mengucapkan banyak terima kasih atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan pendidikan dokter spesialis di Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Rasa terima kasih yang setinggi-tingginya juga penulis ucapkan kepada yang terhormat Kepala Departemen Dermatologi dan Venereologi Dr. dr. Siswanto Wahab, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV, para guru besar, seluruh staf pengajar, serta staf tenaga pendidik di Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang telah mendidik, membimbing, mengarahkan dan memberikan bekal ilmu yang sangat bermanfaat bagi penulis sehingga dapat menyelesaikan Pendidikan ini dengan lancar.

Teruntuk Saudara-saudariku tersayang, Ronald Gobel, SE, Ruryna Gobel, ST, Rivan Zulham Gobel, SE, serta seluruh keluarga besar yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, terima kasih atas kasih sayang, ketulusan, kesabaran, bantuan, dukungan dan doanya yang begitu berarti bagi penulis dalam menyelesaikan pendidikan ini.

Terkhusus kepada sahabat-sahabat penulis, dr. Nurul Rezki Fitriani Azis, Sp.DV, dr. Emma Novauli Hutabarat, dr. Rizky Amelia Noviyanthi, dan dr. Sheila Hustadi Budiawan yang selalu ada dan memberikan dukungan kepada penulis dalam kondisi apapun. Teruntuk saudara seperjuangan penulis “PhoeniX”, “High Voltage” dan seluruh teman-teman residen Program Pendidikan Spesialisasi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin terima kasih atas kebersamaan, bantuan, dan dukungannya dalam menjalani dan menyelesaikan pendidikan ini.

Makassar, Februari 2022

Rika Yulizah Gobel

ABSTRAK

RIKA GOBEL. *Identifikasi Candida auris dan Spesies lain dengan Kultur dan Polymerase Chain Reaction (PCR) pada Pasien Ulkus Dekubitus (dibimbing oleh Anni Adriani dan Asnawi Madjid).*

Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi *Candida auris* dan spesies lain pada ulkus dekubitus dengan pemeriksaan kultur dan PCR.

Penelitian ini merupakan penelitian deskripsi observasional terhadap pasien dengan ulkus dekubitus yang memenuhi syarat penelitian. Sampel swab ulkus dekubitus diambil dari pasien yang kemudian dikultur dan diidentifikasi dalam media CHROMagar. Selanjutnya, dilakukan pemeriksaan PCR pada isolat koloni dan swab ulkus untuk mengidentifikasi *Candida auris* dan spesies lainnya.

Hasil penelitian menunjukkan tidak ditemukan *Candida auris* di pasien dengan ulkus dekubitus pada kultur dan pemeriksaan PCR.



ABSTRACT

RIKA GOBEL. *The Identification of Candida Auris and Other Species with Culture and Chain Reaction (PCR) on Pressure Ulcer Patients* (supervised by Anni Adriani and Asnawi Madjid)

The aim of this study is to find out candida auris and other species in pressure ulcers with culture and PCR examinations.

This study is an observational descriptive study of patients with pressure ulcers who met the research requirements. The patients were taken from a pressure ulcer swab sample. Then, they were cultured and identified in CHRO Magar media. After that PCR was performed on the colony isolates and ulcer swab to identify Candida auris and other species.

The results of this study show that there is no Candida auris found in patients with pressure ulcers on culture and PCR examination.

Keywords: Candida auris, identification, pressure ulcer



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL DAN GRAFIK	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 LATAR BELAKANG MASALAH.....	1
1.2 RUMUSAN MASALAH	5
1.3 TUJUAN PENELITIAN	
1.3.1 Tujuan Umum.....	5
1.3.2 Tujuan Khusus	5
1.4 HIPOTESA PENELITIAN	6
1.5 MANFAAT PENELITIAN	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 CANDIDA AURIS	8
2.1.1 Mikrobiologi dan Biokimia	11
2.1.2 Faktor Risiko	15
2.1.3 Identifikasi	16
2.1.4 Gejala Klinis	17
2.1.5 Patofisiologi.....	18
2.1.6 Pilihan Terapi	20
2.1.7 Mortalitas.....	22
2.1.8 Pencegahan Infeksi.....	22
2.2 ULKUS DEKUBITUS	23
2.2.1 Faktor Risiko dan Patogenesis Ulkus Dekubitus.....	25
2.2.2 Klasifikasi Ulkus Dekubitus	26
2.2.3 Penanganan.....	29
2.2.4 Pencegahan	33
2.3 CANDIDA AURIS PADA ULKUS DEKUBITUS	34
2.4 PEMERIKSAAN CANDIDA AURIS DENGAN KULTUR	35

2.5	PEMERIKSAAN CANDIDA AURIS DENGAN PCR.....	37
2.6	KERANGKA TEORI.....	42
2.7	KERANGKA KONSEP.....	42
BAB III METODE PENELITIAN		
3.1	DESAIN PENELITIAN.....	43
3.2	TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN	
3.2.1	Tempat Penelitian.....	43
3.2.2	Waktu Penelitian.....	43
3.3	POPULASI PENELITIAN.....	44
3.4	BESAR SAMPEL.....	44
3.5	KRITERIA SAMPEL	
3.5.1	Kriteria Inklusi.....	45
3.5.2	Kriteria Eksklusi.....	45
3.6	VARIABEL DAN DEFINISI OPERASIONAL	
3.6.1	Variabel Penelitian.....	46
3.6.2	Definisi Operasional.....	46
3.7	IZIN PENELITIAN DAN KELAYAKAN ETIK (ETHICAL CLEARANCE).....	49
3.8	ALUR PENELITIAN.....	49
3.9	INSTRUMEN PENELITIAN.....	50
3.10	PROSEDUR PENELITIAN	
3.10.1	Tahap Persiapan.....	53
3.10.2	Tahap Pelaksanaan.....	54
3.10.3	Tahap Pelaporan.....	65
BAB IV HASIL PENELITIAN		
4.1	KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN.....	76
4.2	HASIL IDENTIFIKASI KOLONI DARI KULTUR SWAB ULKUS DEKUBITUS PADA CHROMAGAR.....	81
4.3	HASIL PEMERIKSAAN PCR ISOLAT PADA CHROMAGAR.....	82
4.4	HASIL PEMERIKSAAN PCR PADA SWAB	

ULKUS DEKUBITUS	85
BAB V PEMBAHASAN PENELITIAN	
5.1 PEMBAHASAN KARAKTERISTIK SUBJEK PENELITIAN.....	87
5.2 PEMBAHASAN HASIL IDENTIFIKASI KOLONI DARI KULTUR SWAB ULKUS DEKUBITUS PADA CHROMAGAR.....	88
5.3 PEMBAHASAN HASIL PEMERIKSAAN PCR ISOLAT PADA CHROMAGAR	89
5.4 PEMBAHASAN HASIL PEMERIKSAAN PCR PADA SWAB ULKUS DEKUBITUS.....	89
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	
6.1 KESIMPULAN	92
6.2 SARAN	93
DAFTAR PUSTAKA.....	94
LAMPIRAN.....	98

DAFTAR TABEL DAN GRAFIK

Tabel 1	Gambaran fenotip dan genomik <i>Candida auris</i>	15
Tabel 2	Misidentifikasi <i>Candida auris</i> dengan metode identifikasi....	16
Tabel 3	Primer <i>Candida auris</i>	39
Tabel 4	Definisi operasional dan kriteria objektif sampel	46
Tabel 5	Karakteristik umur pasien ulkus dekubitus.....	77
Tabel 6	Karakteristik jenis kelamin pasien ulkus dekubitus	78
Tabel 7	Karakteristik pekerjaan pasien ulkus dekubitus	79
Tabel 8	Klasifikasi NPUAP luka pasien ulkus dekubitus.....	80
Tabel 9	Identifikasi koloni pada CHROMagar.....	81
Tabel 10	Hasil pemeriksaan PCR isolat koloni CHROMagar	83
Tabel 11	Hasil PCR swab ulkus dekubitus	85
Grafik 1	Karakteristik umur pasien ulkus dekubitus.....	77
Grafik 2	Karakteristik pekerjaan pasien ulkus dekubitus	79
Grafik 3	Hasil pemeriksaan PCR isolat koloni CHROMagar	84
Chart 1	Karakteristik jenis kelamin pasien ulkus dekubitus	78
Chart 2	Klasifikasi NPUAP luka pasien ulkus dekubitus.....	80
Chart 3	Identifikasi koloni pada CHROMagar.....	82
Chart 4	Hasil PCR swab ulkus dekubitus	86

DAFTAR SINGKATAN

Polymerase Chain Reaction	PCR
Centers for Disease Control and Prevention	CDC
Minimum Inhibitory Concentration	MIC
Central Venous Catheter	CVC
Filamentation Competent	FC
Sabouraud Dextrose Agar	SDA
Intensive Care Unit	ICU
Alat Pelindung Diri	APD
National Pressure Ulcer Advisory Panel	NPUAP
Sabouraud Chloramphenicol Agar	SCA
Internal Transcribed Spacer	ITS
Quantitative Polymerase Chain Reaction	qPCR

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG MASALAH

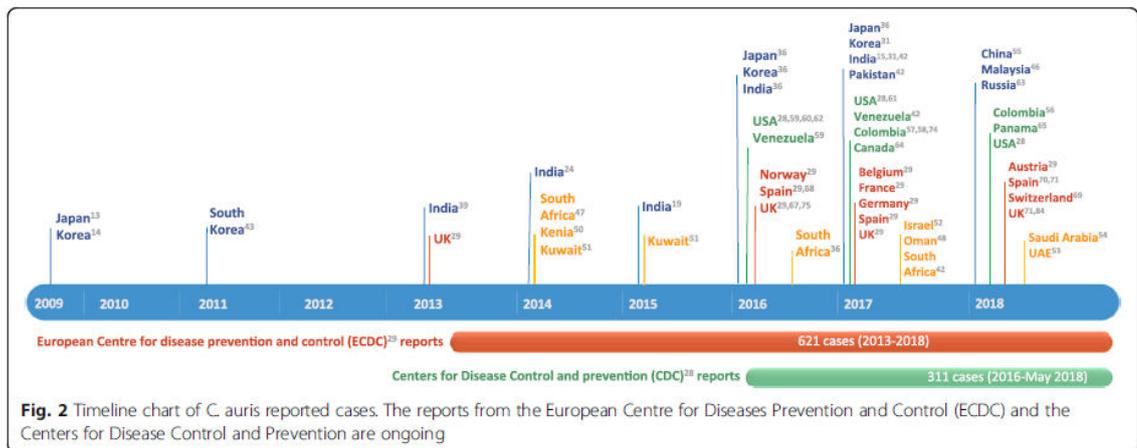
Spesies *Candida* adalah salah satu bagian dari mikrobiota alami pada mukosa, rongga mulut, vagina dan saluran pencernaan manusia. Diketahui ada beberapa spesies, termasuk *Candida albicans*, *Candida dublinensis*, *Candida glabrata*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitanae*, *Candida parapsilosis* dan *Candida tropicalis*, dan dapat ditemukan sebagai bagian dari flora komensal manusia normal, terutama di bagian saluran pencernaan. Kandidiasis merupakan keadaan yang diakibatkan oleh infeksi yang disebabkan terutama oleh *Candida albicans*, sementara itu beberapa tahun terakhir ini terdapat peningkatan yang mencolok dalam frekuensi spesies *Candida non albicans*. Spesies *Candida* yang dianggap penting dan patogen bagi manusia adalah *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, *Candida glabrata*, *Candida lusitanae* dan *Candida viswanathii*. (Ali R.H, 2018)

Candida auris merupakan yeast patogen yang resisten terhadap beberapa obat yang dapat menyebabkan infeksi invasif yang berhubungan dengan perawatan kesehatan. Hal ini didukung dengan semakin banyaknya bukti yang menunjukkan bahwa *Candida auris* secara terus menerus dapat mempengaruhi lingkungan rumah sakit dan

beberapa bagian tubuh pasien yang dapat menyebabkan angka penularan yang tinggi dan wabah yang berkepanjangan. (Schelenz et al., 2016)

Candida auris pertama kali diidentifikasi di Jepang pada tahun 2009. Setelah identifikasi *Candida auris* di Jepang, banyak strains *Candida auris* yang diidentifikasi secara global, kasus kedua *Candida auris* diidentifikasi di Korea pada tahun 2017, dan 5 strain selanjutnya pada tahun 2018, dimana seluruh strains berasal dari otorrhea, tetapi hanya beberapa kasus infeksi dan/atau kasus wabah yang dilaporkan. (S. Iguchi et al., 2019)

Prevalensi global *Candida auris* sebenarnya belum jelas. Hal tersebut dikarenakan kemiripan fenotip dengan spesies *Candida* yang lain sehingga terjadi kesalahan identifikasi. Benua Asia dijuluki sebagai “*Mother of Candida auris*”, dideteksi sebanyak 15 negara dari benua Asia. Korea Selatan melaporkan pada tahun 2011, India melaporkan 15 *Candida auris* dimana pada kasus yang dilaporkan ini 13 kasus dilaporkan sebagai *Candida haemulonii* sebelumnya tetapi setelah dikonfirmasi kembali sebagai *Candida auris*. Menurut survei di India, *Candida auris* menyumbang lebih dari 5% dari kandidemia. Namun, presentasi tersebut meningkat hingga 30% di setiap rumah sakit. Kasus infeksi *Candida auris* di China pertama kali dilaporkan pada tahun 2018. Singapura melaporkan tiga kasus teridentifikasi *Candida auris* baru-baru ini, dan Malaysia pertama kali melaporkan *Candida auris* pada tahun 2018. (SA Lone, 2019).



Gambar 1. Distribusi global *Candida auris* 2009 sampai 2018 di 6 benua (Andrea Cortegiani, 2018)

Infeksi kronik, termasuk luka kronik, merupakan penyakit infeksi yang terjadi pada manusia sekitar 60-80%. Bioburden yang terkait dengan infeksi fenotip biofilm (klinis atau subklinis) berkontribusi pada kronisitas dan keterlambatan penyembuhan pada hampir semua luka kronis. Bioburden dari luka kronis adalah infeksi biofilm patogen simbiotik, multispecies, dan berlawanan yang tampaknya mengurangi sensitivitas terhadap antibiotik sistemik dan strategi adaptif yang tidak dapat dikaitkan dengan organisme individu dalam sensus mikroba. Secara akurat mendiagnosis infeksi polimikroba dari biofilm/bioburden luka kronis menjadi sulit, dan pada gilirannya menjadi tantangan yang signifikan dalam menentukan regimen pengobatan yang optimal. Studi keanekaragaman bakteri yang menggunakan tag bakteri yang berkodekan FLX *amplicon pyrosequencing* (bTE-FAP) merupakan diagnostik molekular pada ulkus kaki diabetik, infeksi pada luka operasi dan ulkus dekubitus, telah menunjukkan bahwa banyak dari bakteri dominan dan

berada dalam luka kronis yang tidak teridentifikasi menggunakan teknik diagnostik berbasis kultur yang rutin ataupun tradisional. (S.E Dowd et al, 2010)

Hal ini sebagian besar disebabkan oleh fakta bahwa sebagian besar organisme komponen yang terdapat pada luka sulit untuk berkembang (sulit tumbuh), pertumbuhannya lambat (memerlukan beberapa hari atau minggu untuk berkembang), memerlukan media pertumbuhan atau kondisi pertumbuhan yang sangat khusus (anaerobik, mikroaerobik, media kompleks, suplementasi dan lain-lain), atau tidak dapat tumbuh menggunakan teknik tradisional. (WH Eaglestein, 1997)

Ulkus dekubitus yang juga disebut sebagai luka baring atau luka tekan, merupakan salah satu luka kronis yang merusak kulit dan jaringan lunak terbentuk akibat tekanan konstan atau berkepanjangan yang diberikan pada kulit. Berdasarkan kepustakaan, infeksi pada ulkus dekubitus merupakan ulkus yang paling banyak disebabkan oleh bakteri dan jarang terdapat keterlibatan infeksi jamur, termasuk spesies *Candida*. Ada beberapa spesies *Candida* yang dapat menginfeksi pada ulkus dekubitus termasuk *Candida auris*, dan diketahui infeksi *Candida auris* mempunyai angka mortalitas yang cukup tinggi. Misdiagnosis pada *Candida auris* juga umumnya terjadi. Ada beberapa metode identifikasi yang dapat dilakukan dengan kelebihan dan kekurangannya masing-masing. Infeksi jamur telah dilaporkan pada pasien dengan luka kronik terutama ulkus kaki diabetik dan dikenal sebagai agen patogen pada luka

bakar, cedera traumatik dan operasi, sama dengan pasien imunokompromis akibat radiasi, transplantasi dan keganasan. *Candida albicans* dan *Candida parapsilosis* telah ditemukan pada pasien luka kronik sebelumnya, sedangkan belum ada penelitian yang menemukan *Candida auris* pada pasien dengan luka kronik sebelumnya. (SE Dowd, 2011)

Selain itu data mengenai *Candida auris* di Indonesia belum pernah diteliti dan dilaporkan sehingga kami tertarik untuk mengidentifikasi *Candida auris* dan spesies lain dengan kultur dan *Polymerase Chain Reaction (PCR)* pada pasien ulkus dekubitus.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian diatas dirumuskan suatu masalah yaitu apakah terdapat *Candida auris* dan spesies lain pada spesimen swab ulkus dekubitus pasien di RS Pendidikan Universitas Hasanuddin, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Jejaring di Makassar.

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1 Tujuan Umum

Mengidentifikasi adanya infeksi *Candida auris* dan spesies lain pada pasien dengan ulkus dekubitus.

1.3.2 Tujuan Khusus

- 1) Mengetahui karakteristik pasien yang teridentifikasi *Candida auris* dan spesies lain pada pasien ulkus dekubitus.
- 2) Menampilkan data epidemiologi infeksi *Candida auris* dan spesies lain pada pasien ulkus dekubitus di RS Pendidikan Universitas Hasanuddin, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Jejaring di Makassar
- 3) Mengetahui pemeriksaan penunjang yang tepat untuk mendeteksi infeksi *Candida auris* dan spesies lain pada pasien ulkus dekubitus

1.4 HIPOTESA PENELITIAN

Terdapat *Candida auris* dan spesies lain pada sampel swab lesi pasien dengan ulkus dekubitus di RS Pendidikan Universitas Hasanuddin, RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo dan RS Jejaring di Makassar.

1.5 MANFAAT PENELITIAN

Manfaat penelitian ini adalah :

1. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai sumber informasi adanya infeksi *Candida auris* dan spesies lain pada pasien dengan ulkus dekubitus

2. Bagi peneliti dan ilmu pengetahuan, penelitian ini akan menjadi acuan dan sumber bacaan untuk penelitian-penelitian selanjutnya
3. Bagi peneliti sendiri, dapat dijadikan bahan masukan dan pembelajaran yang bermanfaat untuk perkembangan keilmuan peneliti

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 CANDIDA AURIS

Spesies *Candida* adalah koloni mikrobiota yang umum ditemukan pada kulit manusia, vagina, dan usus. Sebagai mikrobiota komensal pada manusia, spesies *Candida* ini tidak menyebabkan gangguan pada individu yang sehat; namun, dalam kondisi tertentu dapat memicu berbagai penyakit. Insiden infeksi yang disebabkan oleh spesies *Candida* telah meningkat di seluruh dunia, dengan tingkat kematian melebihi 70% pada populasi pasien tertentu. *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, dan *Candida krusei* bertanggung jawab atas lebih dari 90% infeksi terkait spesies *Candida*. (Dihendra Khumar Singh, 2020)

Terdapat sekitar 150 spesies berbeda dari genus *Candida*, namun tidak semua spesies *Candida* dapat menyebabkan infeksi pada manusia. Data signifikan secara medis menunjukkan sebesar 50-60% *Candida albicans* merupakan spesies yang paling umum teridentifikasi; kemudian

diikuti oleh *Candida glabrata* sebesar 15-20%; *Candida parapsilosis* sekitar 10-20%; *Candida tropicalis* 6-12%; *Candida krusei* 1-3%; *Candida kefyr*, *Candida guilliermondi* dan *Candida lusitanae* masing-masing <5%. (Ali R. Hameed, 2018)

Candida albicans sebagai penyebab paling umum dari kandidiasis, telah dipelajari lebih luas daripada spesies *Candida* lainnya. Meskipun demikian, peningkatan insiden kandidemia yang disebabkan oleh spesies *Candida* non *albicans* juga telah dilaporkan dalam dekade terakhir, yang menyebabkan meningkatnya penyelidikan terhadap spesies ini. Potensi *Candida* untuk menyebabkan wabah, resistensi yang lebih tinggi terhadap obat antijamur, dan kemampuan untuk menyebabkan infeksi berulang telah menyebabkan pengawasan yang lebih tinggi ini. (D.R. Andes, 2016)

Candida auris merupakan fungaemia nosokomial dan infeksi jaringan profunda. *Candida auris* sering misidentifikasi dengan *Candida haemulonii*. (C Sharma, 2016)

Jamur ini pertama kali dilaporkan pada tahun 2009 yang diisolasi dari cairan telinga luar pada pasien di Jepang. Lalu setelah itu juga dilaporkan dari Korea Selatan, India, Pakistan, Kuwait, Israel, Afrika Selatan, Inggris, Spanyol, Amerika Serikat, Kolombia, dan Venezuela. (Milena Kordalewska, 2017)

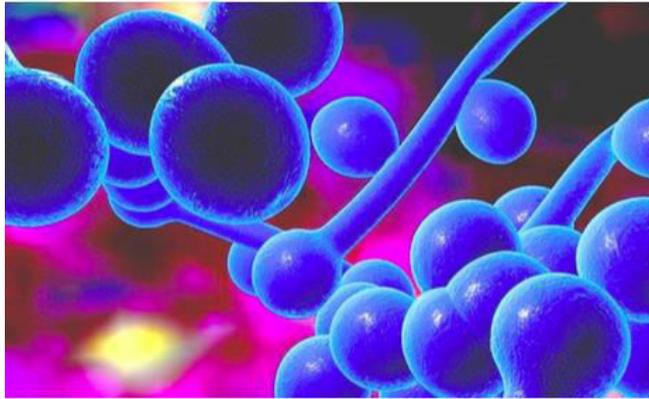
Candida auris merupakan yeast yang dapat menyebabkan infeksi invasif dan dikaitkan dengan angka mortalitas yang tinggi terkait dengan *multidrug* resisten. Berdasarkan laporan oleh CDC (*Centers for Disease*

Control and Prevention) dan kelompok penelitian lainnya, hampir semua *Candida auris* resisten tinggi terhadap flukonazole, sepertiga lainnya resisten terhadap amfoterisin B dan beberapa resisten terhadap *echinocandins*. *Minimum Inhibitory Concentration* (MIC) yang menunjukkan peningkatan pada semua tiga besar kelas antifungal yaitu golongan *azoles*, *echinocandins*, *polyenes* mengindikasikan pilihan terapi yang terbatas. Hal yang mungkin menjadi faktor pemicu seperti faktor biologi dan epidemiologi kemunculan infeksi *Candida auris* sehingga *Candida auris* banyak didapatkan pada fasilitas kesehatan. Pemeriksaan yang cepat dan akurat yang bertujuan mengidentifikasi organisme tersebut untuk membantu mencegah infeksi merupakan hal yang sangat penting dilakukan oleh klinik mikrobiologi dan laboratorium kesehatan. (Milena Kordalewska, 2017)

Pasien yang berisiko tinggi terinfeksi *Candida auris* umumnya adalah pasien-pasien dengan diabetes mellitus, operasi abdominal, penggunaan antibiotik *broad-spectrum*, dan adanya *Central Venous Catheter* (CVC). Mortalitas pada kandidemia *Candida auris* sekitar 30%-60% pada beberapa minggu (10-50 hari) tinggal di rumah sakit karena endemik *clonal strain* dari *Candida auris*. (Silke Schelenz., 2016)

Sumber spesimen yang terinfeksi *Candida auris* yang pernah dilaporkan yaitu, *discharge* telinga, darah, cairan peritoneal, cairan cerebrospinal, tulang, urin, jaringan ganggren, cairan pleura, sputum, jaringan operasi, CVC, bronkoalveolar, cairan perikardial, swab vagina,

rektal, faring, swab *groin*, swab pustul, swab luka, lipatan paha, kulit (hidung, aksilla, *groin*, sampel feses, traktur *respiratory*, biopsi jejunal. (J Osei Sekyere, 2018)



Gambar 2. *Candida auris* (Kowalski,2017)

2.1.1 Mikrobiologi dan Biokimia

Candida auris adalah filogenetik dengan *Candida haemulonii* di *clade* Metschnikowiaceae dari famili *Candida*. *Candida auris* dapat tumbuh pada media kultur yang berbeda. Pada pemeriksaan mikroskopik, sel berbentuk ovoid, elips memanjang dengan ukuran 2,0-3,0 x 2,5 – 5,0 μm dan dalam bentuk tunggal, berpasangan, atau agregat. Berbeda dengan *Candida* lainnya, *Candida auris* tidak membentuk hifa, *chlamydospore*, dan *tube* negatif. Namun, kadang-kadang pembentukan pseudohifa pada *Candida auris*, menunjukkan kemungkinan *strain* atau kondisi spesifik. Pada CHROMagar membentuk koloni ungu pucat ke pink dan tumbuh pada suhu 37-

42°C, sedangkan isolat *Candida haemulonii* tidak tumbuh pada suhu 42°C. (Emily S Spivak., 2018)

Pada *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA), *Candida auris* membentuk koloni putih pucat menjadi krem, dan pada agar *malt ekstrak*, *Candida auris* tumbuh sebagai koloni-koloni yang kental, putih menjadi abu-abu, halus, dan berkilau. *Candida auris* pada pewarnaan gram tampak sebagai ovoid tunggal atau berpasangan dan ada *budding yeast cell*. Biokimia *Candida auris* untuk utilisasi sumber nitrogen dan karbon berbeda dari jenis *Candida* lainnya. *Candida auris* memfermentasikan glukosa, *trehalose*, sukrosa, tetapi tidak memfermentasikan maltosa, laktosa, galaktosa atau rafinosa. *Candida auris* mengasimilasikan glukosa, maltosa, D-trehalosa, sukrosa, D. melezitosa, *D-raffinase*, larutan pati, galaktitol, D-manitol, sitrat, dan sorbitol untuk sumber karbon. Telah dilaporkan bahwa beberapa *strain* juga berasimilasi dengan N-asetil-D-glukosamin untuk sumber karbon. Tidak berasimilasi dengan sumber karbon D-galaktosa, L-sorbose, D-arabinose, D-xilosa, melibiosa, ribose, laktosa, *D-cellobiose*, *L-arabinose*, *L-rhamnose*, D-glukosamin, metanol, gliserol, etanol, eritritol, salisin, *succinate*, inositol, α metil-D-glukosid, *xylitol*, *hexadecane*, DL-laktat, D-glukonat, 2-keto-D-glukonat dan N-asetil-D-glukosamin. Untuk sumber nitrogen, amonium sulfat, *cadaverin*, dan L-lisin diutisasi tetapi tidak mengutilisasi sodium nitrat, potassium nitrat, dan etilamin. *Candida*

auris tidak dapat tumbuh pada medium yang mengandung 0,1% - 0,01% sikloheksimid. Biokimia dan mikrobiologi berperan penting untuk mengembangkan media, metode, dan/atau kit yang baru untuk identifikasi awal dan akurat patogen. (SA Lone , 2019)

Tabel 1. Gambaran Fenotip dan Genomik *Candida auris* (J Osei Sekyere, 2018)

Gambaran Fenotip dan Genom	Observasi
Fermentasi Gula	Glukosa, sukrosa (lemah), dan trehalose (lemah)
Non Fermentasi Gula	Galaktosa, maltose, laktosa, raffinosa
Sumber asimilasi karbon	Glukosa, sukrosa, maltosa, D-trehalosa, D-raffinosa, D-melezitosa, inulin (lemah), pati larut, ribitol (lemah), galaktitol, D-mannitol, <i>sorbitol</i> dan <i>citrate</i> , <i>N-acetyl- D-glucosamine</i> (NAG)
Sumber Non asimilasi karbon	D-galactose, L-sorbose, D-cellobiose, lactose, melibiose, D-xylose, L-arabinose, D- arabinose, ribose, L-rhamnose, D-glucosamine, NAG, methanol, ethanol, glycerol, erythritol, α -methyl-D- glucoside, salicin, D-gluconate, DL-lactate, succinate, inositol, hexadecane, 2-keto-D-gluconate and xylitol
Utilisasi sumber nitrogen	<i>Ammonium sulfate</i> , <i>cadaverine</i> , dan <i>L-lysine</i>
Non utilisasi sumber nitrogen	<i>Sodium nitrite</i> , <i>potassium nitrate</i> dan <i>ethylamine</i> tidak diutilisasi
Pertumbuhan pada medium bebas vitamin, glukosa 50%,	Positif

dan NaCl 10% / medium glukosa 5%	
Temperatur tumbuh	37-40°C (Optimal; 42°C (lemah dan lambat); >42°C (tidak tumbuh)
Formasi <i>starch</i> , aktivitas urease, dan reaksi diazonium blue B	Negatif
Pertumbuhan pada 0,1% dan 0,01% sikloheksimid	Negatif
Faktor virulensi : hifa, pseudohifa, germ tube, dan formasi biofilm; produksi proteinase dan fosfolipase; <i>adherence</i>	Formasi hifa negatif. Beberapa bentuk <i>strain</i> pseudohifa, tapi kebanyakan <i>strain</i> tidak. Tidak membentuk germ tube pada cornmeal agar. Sedikit <i>adherence</i> untuk material kateter (dibandingkan <i>Candida albicans</i>). Produksi fosfolipase (P _z) dan proteinase <i>strain-dependent</i> , pada derajat yang berbeda (0.78-1 dan 0.0-5.3, respektif), relatif lebih rendah dari <i>Candida albicans</i> (P _z =0.66) Kebanyakan bentuk <i>strain</i> biofilm pada derajat yang berbeda walaupun tidak semua bentuk biofilm
Bentuk ukuran, penampakan formasi <i>chlamydospore</i> dan <i>chlamydoconidia</i>	Sel ovoid, ellipsoid memanjang, (2.0-3.0) x (2.5-5.0) um, <i>single</i> , berpasangan, atau berkelompok. Lembut, ungu pucat, koloni krem dan merah muda pada CHROMagar. Koloni warna <i>beige</i> pada <i>Brilliance Candida Agar</i> . Koloni putih krem pada

		GYPA dan koloni coklat susu pada 48 jam di suhu 24°C. Koloni biru <i>nile</i> dan hijau muda pada suhu 24°C. Tidak ada <i>chlamydospores</i> atau <i>chlamydoconidia</i> pada agar <i>cornmeal</i>
Misidentifikasi komersil	sistem	Vitek 2 YST: <i>Candida haemulonii</i> , <i>Candida duobushaemulonii</i> . API 20C: <i>Rhodotorula glutinis</i> , <i>Candida sake</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . BD Phoenix: <i>Candida haemulonii</i> , <i>Candida catenulate</i> . MicroScan: <i>Candida famata</i> , <i>Candida guilliermondii</i> , <i>Candida lusitaniae</i> , <i>Candida parapsilosis</i> . Auxacolor 2: <i>S. cerevisiae</i>
Penampakan genom		Genom 12.3–12.5 Mb , GC content = 44.8%–45.3%, CDS ^d = 6675, 5.8S rRNA, 184 tRNA, 3262 <i>repetitive elements</i>

2.1.2 Faktor Risiko

Tidak ada perbedaan faktor risiko yang dilaporkan terkait *Candida auris* dan *candida* spesies lainnya. Faktor risiko yang utama adalah lamanya waktu opname, bedah abdominal, diabetes mellitus, perawatan *Intensive Care Unit* (ICU), penyakit berat yang mendasari, immunosupresi (seperti keganasan hematologi, tumor solid, transplantasi sum-sum tulang, HIV), penyakit ginjal kronis, penggunaan CVC (*Central Venous Catheter*) dan kateter urin, operasi, terapi kortikosteroid, nutrisi parenteral, neutropenia,

sebelumnya terpapar antibiotik spektrum luas, terapi antifungal. *Candida auris* juga dilaporkan menyebabkan infeksi pada pasien dari segala usia mulai bayi hingga orang tua. (SA Lone, 2019, IS Schwartz , 2018)

2.1.3 Identifikasi

Penanganan yang tepat pada penyakit infeksi dibutuhkan identifikasi patogen penyebabnya yang cepat dan tepat, hal tersebut juga berlaku pada *Candida auris*, dimana diagnosis yang tepat sehingga pengobatan juga tepat. Namun, dalam mengidentifikasi *Candida auris* merupakan suatu tantangan dikarenakan seringnya terjadi misidentifikasi *Candida auris* dan sebagian besar laboratorium di seluruh dunia menggunakan biokimia yang tersedia secara komersial, seperti *API-20C AUX*, *VITEK-2 YST*, *BD-Phoenix*, *MicroScan* dan *Auxacolor*. Selain pemeriksaan yang telah disebutkan, juga dapat dilakukan pemeriksaan PCR, baru-baru ini, diperkenalkan GPS MONODOSE dtec-qPCR kit (Alicante, Spain) untuk mendeteksi *Candida auris* dengan lebih banyak kelebihan dibanding jenis PCR lainnya. Kit ini mudah digunakan dan dapat mendeteksi dalam waktu kurang dari satu jam. (SA Lone, 2019)

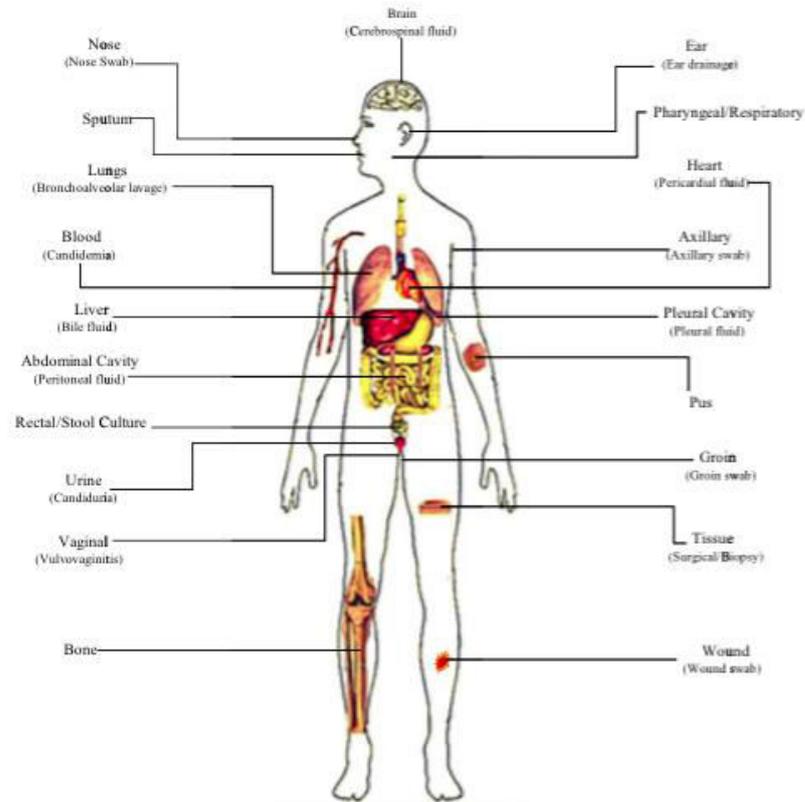
Tabel 2. Misidentifikasi *Candida auris* dengan metode identifikasi (SA Lone, 2019)

Metode identifikasi	Misidentifikasi <i>Candida auris</i> sebagai
API 20C AUX	<i>Rhodotorula glutinis</i> <i>Candida sake</i>

	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
BD Phoenix	<i>Candida haemulonii</i> <i>Candida catenulate</i>
Vitek-2	<i>Candida haemulonii</i> <i>Candida duobushaemulonii</i> <i>Candida famat</i> <i>Candida lusitaniae</i>
MicroScan	<i>Candida famata</i> <i>Candida guilliermondii</i> <i>Candida lusitaniae</i> <i>Candida parapsilosis</i> <i>Candida catenulata</i> <i>Candida albicans</i> <i>Candida tropicale</i>
RapID Yeast Plus	<i>Candida parapsilosis</i>

2.1.4 Gejala Klinis

Infeksi *Candida auris* hampir sama dengan infeksi *candida* lainnya. Dilaporkan dari berbagai lokasi tubuh terkait kondisi klinis (Gambar 3). *Candida auris* juga diisolasi dari sampel dari rail tempat tidur, meja samping tempat tidur, kursi, kasur, lantai sekitar tempat tidur, jendela, radiator, monitor. *Candida auris* pada abiotk dimana patogen ini dapat bertahan pada permukaan plastik selama 14 hari, pada permukaan *steel*/ terkontaminasi hingga satu minggu. (SA Lone, 2019)



Gambar 3. Skema bagian tubuh manusia lokasi infeksi *Candida auris* (SA Lone, 2019)

2.1.5 Patofisiologi

Penyebab pasti patogenisitas *Candida auris* masih dipelajari. Dari penelitian dilaporkan bahwa patogenik tertinggi pada *Candida albicans* diikuti oleh *Candida auris*, *Candida glabrata* dan *Candida haemulonii*. *Candida auris* mirip dengan *Candida albicans* meliputi sekresi enzim, invasi jaringan, *acquisition* nutrisi besi, histidin kinase-sistem 2 komponen, *multidrug efflux*, gen, dan jalur yang terlibat dalam pembentukan dinding sel, dan *acquisition* nutrisi. Sebagian besar *strain Candida auris* membentuk biofilm. (SA Lone, 2019)

Studi invitro isolat *Candida auris* menunjukkan bahwa isolat secara fenotip dapat dibagi menjadi *strain* agregat dan non agregat.

Strain agregat memiliki kemampuan untuk membentuk sel agregat yang besar dan tidak dapat terganggu secara fisik, bahkan vorteks atau detergen. Sifat dari *strain* agregat ini juga dapat meningkatkan kelangsungan hidup *Candida auris* di lingkungan rumah sakit. Isolat non agregat lebih banyak patogenesis daripada *strain* isolat agregat dan memiliki patogenesis yang sebanding dengan *Candida albicans*. Dilaporkan bahwa *strain* isolat nonagregat dapat lebih patogen daripada *Candida albicans*, selain itu *strain* isolat non agregat membentuk sejumlah *budding yeast cell* sehingga kemampuan pembentukan biofilm lebih kuat dibandingkan *strain* isolat agregat. Dalam studi, dilaporkan bahwa *Candida auris* tidak menghasilkan hifa atau hanya menghasilkan pseudohifa dalam kondisi tertentu. *Candida auris* dilaporkan tiga tipe sel transit yang berbeda, yaitu *yeast* (ragi), *Filamentation Competent* (FC) *yeast*, dan sel filamen. (SA Lone, 2019)

Candida auris menunjukkan termotoleransi yang tinggi (hingga 42°C) dan toleransi garam, sehingga dapat meningkatkan kelangsungan hidup dan patogenicnya. Sebuah penelitian melaporkan bahwa biofilm *Candida auris* lebih tipis dengan ketebalan hanya 50% dari biofilm *Candida albicans*, tetapi memiliki kapasitas membentuk biofilm yang kuat dibandingkan *Candida glabrata*. *Caspofungin* tidak menunjukkan aktivitas penghambatan biofilm yang dibentuk *Candida auris*. Untuk memahami patofisiologi *Candida auris*

diperlukan penelitian yang lebih lanjut untuk mengidentifikasi faktor virulensi dan perannya dalam patogenesis *Candida auris*.(SA Lone, 2019)

2.1.6 Pilihan Terapi

Candida auris menunjukkan resisten *multidrug* di seluruh dunia yang belum terlihat pada spesies *Candida* yang lainnya. Sebuah studi oleh CDC menunjukkan 93% *Candida auris* resisten terhadap flukonazol, 35% terhadap amfoterisin B, 7% terhadap *echinocandins*. Secara keseluruhan, 41% resisten terhadap dua kelas antifungal dan 4% terhadap tiga kelas antifungal (*azole*, *echinocandins*, dan *polyenes*). Studi di London menunjukkan resistensi terhadap flukonazol (MIC \geq 256 mg/L), resisten terhadap amfoterisin B (MIC = 0,5 – 2 mg/L) dan resisten terhadap *echinocandins* (MIC = 0,06 – 0,025 mg/L), dan pada *5-flucytosine* (MIC <0,06 – 0,12 mg/L). Percobaan pada tikus yang diuji ketiga kelas antifungal terhadap sembilan *strain Candida auris* menunjukkan bahwa *micafungin* memiliki potensi fungisid yang lebih tinggi dan lebih efektif daripada antifungal lainnya. MIC kelas obat antifungal pada *Candida auris* berbeda tiap negara, tapi tetap uji sensitivitas tetap diperlukan. (SA Lone, 2019)

Studi lain disebutkan *Candida auris* resisten terhadap azol, amfoterisin B, dan *caspofungin*. (C. Sharma, 2016)

Peningkatan kasus infeksi *Candida auris* penting untuk memilih strategi terapi yang tepat. Tidak seperti spesies *candida* lainnya, tidak ada pilihan terapi yang terdokumentasi untuk infeksi *Candida auris* dan oleh karena itu disarankan pilihan terapi berdasarkan kasus per kasus. Meskipun *Candida auris* menunjukkan resisten *multidrug*, tapi sebagian besar merespon dengan *echinocandins*. Oleh karena itu, *echinocandins* direkomendasikan sebagai terapi awal infeksi *Candida auris* invasif. Menurut CDC, dosis obat berbeda pada dewasa dan bayi, dimana neonatus, terapi awal amfoterisin B *deoxycholate* 1 mg/kg/hari, jika tidak respon amfoterisin B liposom 5mg/kg/hari dapat dipertimbangkan. Penggunaan *echinocandin* pada beberapa kelompok usia harus dipertimbangkan karena adanya efek samping pada sistem saraf pusat. *Echinocandins* direkomendasikan sebagai lini pertama pada infeksi *Candida auris* pada dewasa dan anak ≥ 2 bulan (kecuali anidulafungin yang tidak disetujui untuk digunakan pada anak-anak). Amfoterisin B liposomal 5mg/kg/hari pada dewasa dan anak ≥ 2 bulan dapat dipertimbangkan jika secara klinis tidak respon terhadap *echinocandin* atau memiliki fungemia persisten jika selama lebih dari 5 hari. Amfoterisin B liposomal dikombinasikan dengan *echinocandin* dilaporkan efektif untuk *Candida auris*. Kombinasi azol dan *echinocandins* juga efektif melawan infeksi *Candida auris*. Penelitian

lain melaporkan kombinasi sulfametoksazol dengan vorikonazol dan itrakonazol. Kecepatan *Candida auris* berkembang menjadi resisten antifungal, sehingga terapi pasien seharusnya dimonitor ketat dengan kultur dan tes sensitivitas. (SA Lone, 2019)

2.1.7 Mortalitas

Infeksi invasif yang disebabkan oleh spesies *candida* dapat berakibat fatal. Mortalitas infeksi *Candida auris* relatif lebih tinggi dibandingkan spesies lainnya sekitar 30%-72%. Perbedaan angka mortalitas dari beberapa negara disebabkan kondisi medis yang mendasari pada pasien. (SA Lone, 2019)

Fungaemia *Candida auris* dikaitkan dengan tingginya angka mortalitas (66%) dan kegagalan terapi. (Sharanya Chatterjee, 2015)

2.1.8 Pencegahan Infeksi

Candida auris menjadi patogen yang resisten terhadap berbagai obat, dikaitkan dengan penularan secara nosokomial di rumah sakit, sehingga pengendalian dan pencegahan infeksi sangat penting untuk membatasi penyebaran *Candida auris*. Langkah awal dengan mengisolasi pasien yang terinfeksi dan mengikuti standar *precautions* dan mengikuti standar kebersihan serta penggunaan Alat Pelindung Diri (APD). Sejauh ini, dilaporkan 3% petugas kesehatan terinfeksi *Candida auris* pada tangan mereka, sehingga sangat

penting mencuci tangan dengan sabun dan alkohol sebelum dan sesudah merawat pasien dengan infeksi *Candida auris*, terutama perawatan membalut luka, membantu pasien mandi, ke toilet, dll. Selain itu, pedoman lain menyarankan untuk peralatan apapun yang digunakan bersama harus dibersihkan dan didesinfeksi setiap selesai digunakan. Jika pasien dipindahkan ke perawatan lain, petugas perawatan tersebut harus mengetahui bahwa pasien terinfeksi *Candida auris* dan harus melakukan tindakan pencegahan. Pasien yang terinfeksi harus diperiksa secara berkala yaitu 1-3 bulan tergantung gejala pasien. Beberapa penelitian menyarankan penggunaan klorin (*chlorhexidine* 0,2% - 4%), H₂O₂, sinar ultraviolet, dan fenol efektif untuk pembersih lingkungan. Dekolonisasi kulit dapat digunakan *chlorhexidine* glukonat 2% pada tissue atau *chlorhexidine* 4% pada air. Nistatin oral efektif dalam dekolonisasi orofaring. (SA Lone, 2019)

2.2 ULKUS DEKUBITUS

Ulkus dekubitus merupakan salah satu luka yang berlangsung lama dan bersifat kronik. Luka yang biasanya berlangsung kronik dikelompokkan menjadi 4 kelompok mayor, yaitu ulkus kaki diabetik, ulkus dekubitus, luka operasi yang tidak sembuh, ulkus vena tungkai. (S.E.Dowd, 2010)

Ulkus dekubitus yang juga disebut dengan luka baring atau luka

tekan, merupakan kerusakan kulit dan jaringan lunak yang terbentuk sebagai akibat dari tekanan konstan atau berkepanjangan yang diberikan pada kulit. Ulkus ini terjadi di daerah tubuh yang bertulang seperti ischium, *greater trochanter*, sacrum, tumit, malleolus (bagian lateral dan medial), dan oksiput. Lesi ini paling banyak ditemukan pada pasien dengan kondisi yang menurunkan mobilitas pasien sehingga perubahan posisi tubuh sulit untuk dilakukan. Perkembangan ulkus dekubitus sangat kompleks dan multifaktorial. Dapat dipengaruhi oleh faktor internal dan eksternal yang bekerja secara simultan. Faktor internal meliputi demam, malnutrisi, anemia, dan disfungsi endothelial yang mempercepat proses lesi ini, sedangkan faktor eksternal meliputi tekanan, gesekan, gaya geser, dan kelembaban. (S.R.H.Zaidi, 2020)

Insidens dari ulkus dekubitus paling sering terjadi pada pasien dengan usia lanjut, inkontinen, kelemahan, kelumpuhan dan pasien yang tidak sadar. Pasien yang paling rentan mengalami ulkus dekubitus adalah pasien-pasien yang disertai dengan kondisi penyakit neurologis, penyakit kardiovaskular, anestesi berkepanjangan, dehidrasi dan malnutrisi, hipotensi, dan pasien bedah. Sebanyak 2/3 dari kasus ulkus dekubitus ditemukan pada pasien dengan usia ≥ 70 tahun, 25% dari kasus ulkus dekubitus dimulai pada ruang operasi selama operasi berlangsung. Sekitar 83% pasien rawat inap mengalami ulkus dekubitus dalam 5 hari pertama rawat inap. Tingkat prevalensi ulkus dekubitus di panti jompo diperkirakan 17-28%. Diantara pasien dengan gangguan neurologis, ulkus

dekubitus terjadi sekitar 5-8%, dengan risiko seumur hidup diperkirakan 25-85%. Ulkus dekubitus terdaftar sebagai penyebab langsung kematian pada 7-8% pada pasien dengan paraplegia. Pasien yang menjalani rawat inap memiliki tingkat kejadian 3-17%, sementara pasien bedah yang dirawat di rumah sakit memiliki tingkat kejadian 12-66%. Pasien yang diimobilisasi dalam fasilitas perawatan jangka panjang memiliki tingkat kejadian sebesar 33%. Beberapa perkiraan menunjukkan bahwa sekitar 60.000 orang meninggal karena ulkus dekubitus per tahun. Angka rekurensi ulkus dekubitus mungkin sebesar 90%. Biaya pengobatan saat ini untuk ulkus dekubitus di Amerika Serikat diperkirakan lebih dari \$1 miliar per tahun. (Cheryl Bansal et al, 2005)

2.2.1 Faktor Risiko dan Patogenesis Ulkus Dekubitus

Faktor kerentanan dapat berkontribusi pada pembentukan ulkus dekubitus. Kerentanan terhadap ulkus dekubitus berasal dari kombinasi faktor eksternal (tekanan, gesekan, gaya geser, dan kelembaban), dan faktor internal (misalnya demam, malnutrisi, anemia, dan disfungsi endotel). Proses patologis lain dapat berkontribusi pada pembentukan ulkus termasuk kontraktur, spastisitas, diabetes melitus, penyakit vaskular perifer, dan episode hipotensi. Disfungsi mekanisme pengaturan otonom aliran darah lokal dapat meningkatkan kerentanan terhadap ulkus dekubitus. (Cheryl Bansal et al, 2005)

Patogenesis dasar dari ulkus dekubitus melibatkan tekanan, tetapi faktor lain yang berpengaruh termasuk iskemia, yang akan mengarah pada nekrosis jaringan dan pembentukan ulkus, dan dapat disebabkan oleh tekanan antara permukaan yang keras dengan tulang yang menonjol, denervasi, atau thrombosis pembuluh darah kecil. Tekanan yang berkepanjangan dapat meregangkan jaringan lunak dan pembuluh darah, menyebabkan beberapa mikrotrombi di sekitar titik kompresi maksimum, yang menyebabkan iskemia dan plak jaringan mati yang dikelilingi oleh mikrotrombi. Seperti organ lainnya di dalam tubuh tanpa perfusi yang tepat, kulit rusak, yang berpotensi menyebabkan ulkus. Sebuah bukti baru menunjukkan bahwa iskemia, bukan tekanan, mungkin merupakan penyebab utama dalam pembentukan ulkus dekubitus. Beberapa ahli berpendapat bahwa sebagian besar ulkus adalah akibat dari cedera jaringan dalam. Cedera ini timbul dari iskemia dan cedera reperfusi yang dihasilkan dan gangguan fungsi limfatik, meskipun tekanan memainkan peran utama dalam deformasi mekanis sel jaringan. (Caren Campbell, 2010)

2.2.2 Klasifikasi Ulkus Dekubitus

Beberapa skala klasifikasi ulkus tekanan telah digunakan, tetapi sistem staging National Pressure Ulcer Advisory Panel (NPUAP) yang dirancang pada tahun 1989 dan terakhir direvisi pada

tahun 2016, telah diadopsi secara luas. Sistem terbaru mendefinisikan 6 klasifikasi sebagai berikut:

a. Derajat 1

Dideskripsikan sebagai eritema yang tidak pucat pada kulit yang intak. Eritema yang pucat atau perubahan sensorik dapat mendahului perkembangan dari stage 1; perubahan warna ungu atau merah marun menunjukkan cedera tekanan pada jaringan dalam.

b. Derajat 2

Dideskripsikan sebagai kehilangan sebagian ketebalan kulit dengan bagian dermis yang terlihat. Jaringan adiposa atau jaringan yang lebih dalam tidak terlihat; hal ini sering kali disebabkan oleh perubahan iklim mikro dan faktor geser.

c. Derajat 3

Dideskripsikan sebagai kehilangan seluruh ketebalan kulit tanpa disertai kehilangan jaringan dibawahnya. Jaringan adiposa terlihat pada ulkus dekubitus, yang mungkin mengalami kerusakan dan membentuk terowongan; fascia, otot, tendon, ligament, kartilago atau tulang tidak terlihat.

d. Derajat 4

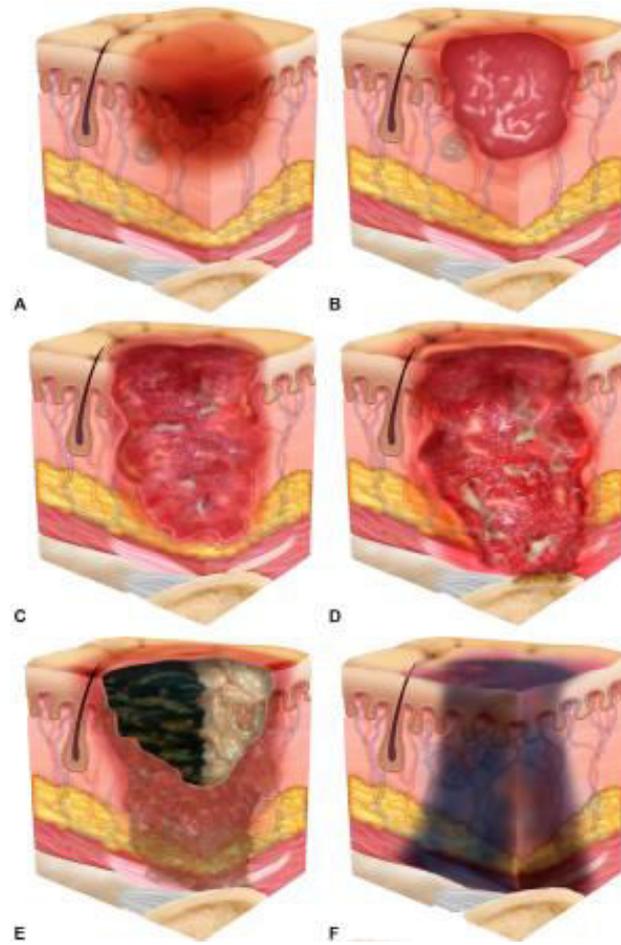
Dideskripsikan sebagai kehilangan seluruh ketebalan kulit yang disertai dengan kehilangan jaringan dibawahnya. Fascia, otot, tendon, ligament, kartilago, atau tulang terlihat.

e. *Unstageable Pressure Injury*

Dideskripsikan sebagai kehilangan seluruh ketebalan kulit dan jaringan yang tidak dapat terlihat dengan jelas. Tingkat kerusakan jaringan di dalam ulkus terhalang oleh jaringan yang mati atau eskar dan tidak dapat ditentukan, jika pengangkatan jaringan yang mati atau eskar dilakukan maka akan menunjukkan cedera tekanan derajat 3 atau 4.

f. Cedera tekanan jaringan dalam (*Deep Tissue Pressure Injury*)

Dideskripsikan sebagai perubahan warna merah tua, merah marun, atau ungu yang persisten dan tidak memucat. Ini dapat terlihat dengan kulit yang intak dan tidak intak. (Joshua Mervis, 2019)



Gambar 4. Diagram stadium ulkus pressure
 A. Derajat 1, B. Derajat 2, C. Derajat 3, D. Derajat 4,
 E. *Unstageable pressure injury*, F. *Deep Tissue Pressure Injury* (Joshua Mervis, 2019)



Gambar 5. Ulkus pressure. A. Derajat 1, B. Derajat 2, C. Derajat 3, D. Derajat 4, E. *Unstageable pressure injury*, F. *Deep Tissue Pressure Injury* (Joshua Mervis, 2019)

2.2.3 Penanganan

Penanganan ulkus dekubitus merupakan suatu hal yang rumit, hal ini karena tidak adanya regimen atau algoritma pengobatan yang tetap. Setelah ulkus dekubitus ini berkembang, maka seharusnya tidak ada penundaan dalam pengobatan, dan pengelolaan harus segera dimulai. Perawatan bervariasi antara lokasi, derajat ulkus dan komplikasi terkait dari ulkus. Tujuan dari berbagai pilihan pengobatan adalah (1) untuk meminimalkan tekanan pada ulkus, (2)

meminimalkan kontak ulkus dengan permukaan yang keras, (3) mengurangi kelembaban, dan (4) menjaganya tetap aseptik atau sekecil mungkin septik. Pilihan pengobatan harus sesuai dengan derajat ulkus, dan apa tujuan pengobatannya, apakah untuk mengurangi kelembaban, menghilangkan jaringan nekrotik atau mengendalikan bakterimia. (Syed Rafay, 2020)

Penanganan ulkus dekubitus antara lain meliputi:

a. Debridemen

Jika terdapat jaringan nekrotik, maka tindakan debridement sering dibutuhkan, karena adanya jaringan yang terkontaminasi atau mengalami devitalisasi akan mengganggu proses penyembuhan dengan cara menghambat kontraksi luka secara mekanis dan berfungsi sebagai penghalang untuk reepitelisasi (Caren Campbell, 2010).

Debridemen jaringan yang rusak dan biofilm serta drainase abses diperlukan dalam pengobatan ulkus pressure. Jika terdapat jaringan nekrotik dalam jumlah besar, tindakan debridemen awal di ruang operasi merupakan prosedur pasti yang dapat dilakukan. Debridemen selanjutnya akan lebih mudah dikelola pada ruang perawatan. Pada beberapa kasus, debridemen yang signifikan tidak perlu atau tidak boleh dilakukan. Jika ada eskar kering tanpa purulensi atau fluktuasi, dan sedikit eritema, eskar dapat dibiarkan

pada tempatnya. Jika terdapat sedikit jaringan subkutan di bawah eskar, seperti pada tumit, debridemen harus dilakukan dengan hati-hati. Saat melakukan debridemen bedah, jaringan harus direseksi sampai ditemukan perdarahan pada jaringan yang sehat. Setelah tindakan awal, pengulangan debridemen sering kali diperlukan karena tingkat nekrosis sulit untuk dinilai. (Tatiana Boyko et al, 2016)

b. Balut luka (*Dressing*)

Balut luka harus dipilih tergantung pada luka yang dirawat. Perlu diketahui, bahwa tidak ada *dressing* yang dijelaskan di bawah ini yang terbukti memiliki keunggulan, dan pilihan *dressing* harus bergantung pada jenis luka yang dirawat. Hal yang harus dipertimbangkan termasuk ukuran, kedalaman, bentuk dan lokasi luka, adanya eksudat dan volume eksudat, adanya terowongan dan kerusakan jaringan, jenis jaringan di dasar luka dan kondisi kulit di sekitarnya. Kulit disekita ulkus harus dilindungi dari kelembaban dan gesekan yang berlebihan untuk mencegah kerusakan. (Tatiana Boyko et al, 2016)

Perban oklusif menggunakan hidrokoloid memberikan lingkungan yang lembab yang mempercepat penyembuhan. Selama jangka waktu 6 bulan, ulkus dekubitus yang dibalut dengan kelembapan/pengelolaan eksudat pada orang dewasa yang berusia lebih dari 50 tahun menunjukkan penyembuhan, sedangkan luka

yang ditutup dengan balutan kain kasa tidak sembuh. Dressing hidrokoloid merupakan standar baku emas dalam perawatan ulkus dekubitus.(Caren Campbell, 2010).

Dressing hidrokoloid merupakan balutan hidrokoloid yang terbuat dari busa atau bahan film poliuretan dan mengandung bahan gel berbasis gelatin atau natrium karboksimetilselulosa, yang memberikan kemampuan untuk menyerap beberapa cairan. Hidrokoloid ini sangat cocok untuk luka yang memiliki drainase minimal hingga sedang dan sering digunakan pada ulkus dekubitus derajat 2 dan 3. (Tatiana Boyko et al, 2016)

c. Pemberian antibiotik

Terapi antibiotik dapat memperlambat penyembuhan dan hanya berguna pada ulkus dekubitus dengan kontaminasi yang parah. (Caren Campbell, 2010).

Antibiotik intravena dapat diberikan hanya pada pasien dengan selulitis signifikan atau tanda sistemik dan gejala infeksi, dan harus dihentikan setelah ada tanda perbaikan. Ulkus dekubitus yang bersih, walaupun dengan sedikit debris nekrotik tidak perlu mendapatkan antibiotik intravena. Topikal antibiotik memiliki sedikit peran dalam manajemen penanganan ulkus dekubitus. (Tatiana Boyko et al, 2016)

d. Pembedahan

Bedah flap untuk menutup luka yang tidak stabil pada ulkus dekubitus derajat 3 dan 4 pertama kali dilakukan pada tahun 1938. Berbagai jenis flap digunakan saat ini, termasuk flap perforans, muskulokutaneus, dan flap fasciokutaneus, dan paling sering dilakukan pada ulkus dekubitus yang luas pada sacral dan greater trochanteric. Schoeller et al menemukan bahwa flap memberikan perlindungan yang stabil pada 4 dari 5 pasien pada masa follow up selama 12 bulan. Pembedahan dapat dilakukan jika terdapat kerusakan jaringan dalam, seperti tulang dan otot. Keterlibatan tulang, meskipun penting untuk ditentukan, seringkali sulit untuk dinilai karena bentuk, kedalaman dan lokasi ulkus. (Caren Campbell, 2010).

2.2.4 Pencegahan

Pencegahan merupakan penanganan yang terbaik dengan perawatan kulit yang sangat baik, penggunaan bantalan tekanan dispersi, dan bantuan penyangga. Bantuan penyangga permukaan dapat mengurangi jumlah tekanan pada luka. Penyangga permukaan ini dapat berupa statis (misalnya kasur berisi udara, busa dan air) atau dinamis (misalnya alternating air overlay). Reposisi dan membalikkan pasien setiap 2 jam juga dapat mengurangi tekanan pada area tersebut, tetapi beberapa pasien mungkin memerlukan reposisi yang lebih sering, sementara yang lain mungkin memerlukan

reposisi yang lebih jarang. (Syed Rafay, 2020)

2.3 CANDIDA AURIS PADA ULKUS DEKUBITUS

Pada suatu studi retrospektif yang dilakukan Eleanor Adams et al, sebesar 20% memiliki ulkus dekubitus yang menunjukkan hasil kultur positif *Candida auris*, dengan kultur dari spesimen swab luka. (Eleanor Adams et al, 2018).

Studi di Jerman terkait bakteriologikal dari swab luka yang diambil dari pasien dengan ulkus kronis pada tungkai. Swab luka diambil di bawah tekanan cahaya dari arah sentral pada permukaan luka, setelah perban yang ada dilepaskan dan sebelum pembersihan luka dilakukan. Tidak ada agen antimikrobia yang dapat digunakan sebelum swab pada luka dilakukan. Hasil yang diperoleh dari isolasi bakterial spesies pada ulkus kronis pada tungkai sebanyak 59 sampel terinfeksi *Staphylococcus aureus*, 36 sampel *Pseudomonas aeruginosa*, 17 sampel *Proteus mirabilis*, 8 sampel *Escherichia coli*, 1 sampel *Candida albicans*, 1 sampel *Staphylococcus epidermidis*. (Kobner et al, 2010)

Pada suatu survey yang dilakukan oleh S.E Dowd, sebanyak 23 sampel ulkus dekubitus paling banyak didapatkan *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, dan *Curvularia lunata*, *Malessezia restricta*, *Cladosporium herbarum*. Dari hasil penelitian ini diperoleh data sampel yang positif terinfeksi jamur pada luka kronik sekitar 25,28%, ulkus diabetik 40,8%, ulkus dekubitus 9,7%, dan pada infeksi luka operasi 5,7%.

(S.E Dowd, 2010)

Studi lain menyebutkan, sebanyak 418 pasien yang memiliki penyakit penyerta yang terinfeksi *Candida auris*, yang tertinggi adalah diabetes mellitus sebanyak 88 orang (21%), penyakit ginjal sebanyak 86 orang (21%), penyakit telinga sebanyak 74 orang (18%), penyakit saluran kemih 4 orang (1%), dan ulkus pressure sebanyak 4 orang (1%). (Shan Hu et al, 2020)

Laporan kasus yang pertama kali dilaporkan di Oman menyebutkan pasien dengan ulkus dekubitus derajat 4 pada regio sakrum pada pemeriksaan identifikasi fenotip menggunakan API20C-AUX menunjukkan *Candida haemulonii*, dan pada pemeriksaan *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight mass spectrometry* (MALDI-TOF) menunjukkan hasil kode CBS14918 yang teridentifikasi sebagai *Candida auris*. Dari studi ini juga didapatkan nilai MCI yang tinggi pada golongan Amfoterisin B dan Flukonazol. (Jalila Mohsin, 2017)

2.4 PEMERIKSAAN CANDIDA AURIS DENGAN KULTUR

Analisis kultur merupakan diagnosis primer pada fungal yang tidak diketahui. (J.L Leske, 2009)

Beberapa media yang tersedia untuk kultur kandida, misalnya *Sabouraud dextrose agar*, masih merupakan media yang paling sering digunakan dalam isolasi utama jamur patogen. Media lain yang digunakan

adalah *malt yeast extract*, *agar corn meal* dan *agar Tween 80* (Fatma Rosida, 2015)

Strain Candida auris dapat tumbuh pada kultur yang berbeda, misalnya *Sabouraud's Dextrose Agar (SDA)*, *CHROMagar*, *Brilliance Candida agar*, *GYPA culture plate*, *CS4 agar medium* dan *cornmeal agar* pada suhu dan inkubasi yang berbeda. (John O. Sekyere, 2017)

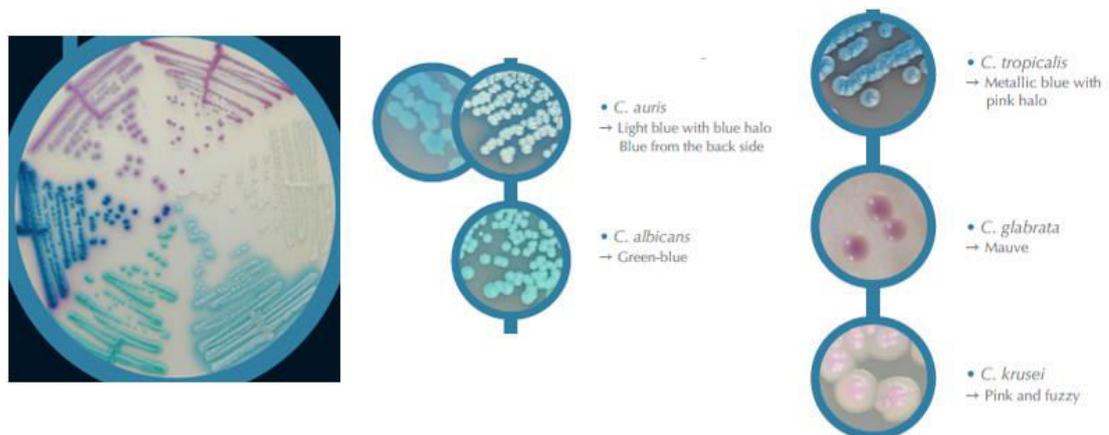
Suatu penelitian yang ditemukan *Candida auris* pada 112 sampel, dimana 55 isolat berasal dari kultur darah dan 57 isolat dari sampel klinik lainnya (urin, eksudat purulen, rektal, vulva, aksilla, swab orofaring dan hidung, CVC. (Alba C. Ruiz, 2018)

Sampel dari swab luka yang dalam diinokulasi pada *Sabouraud Chloramphenicol Agar (SCA)*. Sampel diinkubasi di ruangan dengan temperatur 37°C selama satu bulan dan dievaluasi perhari untuk pertumbuhan kultur jamur. Ragi sering tumbuh pada SCA. Jenis jamur yang sering diidentifikasi pada kultur yaitu *Candida parapsilosis*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* (Varsha T. Kalshetti, 2017)

Penelitian lain juga ada yang mengambil dari spesimen jaringan yang dalam yang ditumbuhkan pada medium *Sabouraud Dextrose Agar* dengan kloramfenikol 0,05 g dan diinkubasi pada suhu 37°C dan diobservasi selama 2 minggu. (D Kumar, 2016)

Isolat *Candida auris* tumbuh pada suhu 37°C pada *Sabouraud Dextrose Agar (SDA)*, berkembang menjadi koloni *smooth creamy* setelah 72 jam diinkubasi. (N. Vasilyeva, 2018)

Adapun media kromogenik baru yaitu CHROMagar merupakan salah satu pilihan untuk mendeteksi dan identifikasi *Candida auris* dan *Candida* spesies lainnya. Identifikasi yang tidak jelas harus dikonfirmasi dengan metode pemeriksaan lainnya. Pemeriksaan dengan CHROMagar ini memberikan nilai spesififikasi dan sensitivitas sebesar 100% pada *Candida auris*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*, sedangkan memberikan nilai spesififikasi 93,8% dan sensitivitas sekitar 73,3% untuk *Candida glabrata*. (Juan V. Mulet et al., 2020)



Gambar 6. Gambaran koloni spesies *Candida* pada CHROMagar

2.5 PEMERIKSAAN CANDIDA AURIS DENGAN PCR

Teknik identifikasi tambahan pada *Candida auris* misalnya *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight Mass-Spectrometry* (MALDI-TOF MS), amplifikasi dari *DNA by real time Polymerase Chain Reaction* (qPCR), dan *sequencing* pada regio *Internal Transcribed Spacer* (ITS). (Alba C. Ruiz, 2018)

Diagnosis yang cepat dan sensitivitas tinggi digunakan PCR untuk mengidentifikasi patogen *Candida* pada jaringan. (Charles N. Okeke, 2001)

Quantitative Polymerase Chain Reaction (qPCR) patogen luka digunakan untuk evaluasi luka kronik yang mengandung yeast. Keuntungan qPCR ini adalah kecepatan dan akurasi mendeteksi patogen pada luka (kurang dari 4 jam), tetapi hanya mendeteksi target assay dan patogen potensial lainnya tidak teridentifikasi. (J.L. Leske, 2009)

Akurasi *real time* PCR untuk mendeteksi *Candida auris* pada swab pasien sekitar 98%, dengan sensitivitas dan spesifisitas klinis sekitar 89% dan 99%. (L. Leach, 2018)

Suatu penelitian menyebutkan, koloni ragi yang baru tumbuh diambil dengan pipet dan disuspensi pada 20 μ l larutan NaOH 20Mm, sehingga mengandung sekitar $2-13 \times 10^6$ sel ragi. Sel dilisiskan dengan inkubasi 10-15 menit pada suhu 95°C, setelah itu, 3 μ l digunakan secara langsung sebagai template PCR pada reaksi 25 μ l. Campuran standar PCR disiapkan dengan menambahkan 3% DMSO untuk meningkatkan reaksi. Program PCR terdiri dari 3 menit denaturasi pada suhu 94°C, 30 siklus pada 30 detik di suhu 94°C, 30 detik di suhu 58°C atau 60°C, diikuti 3 menit pada suhu 72°C untuk akhir perpanjangan. Setelah melakukan tes optimisasi primer, PCR dengan gen spesifik *Candida auris* dieksekusi pada suhu 60°C. Produk PCR dianalisis pada gel agarose 2%.

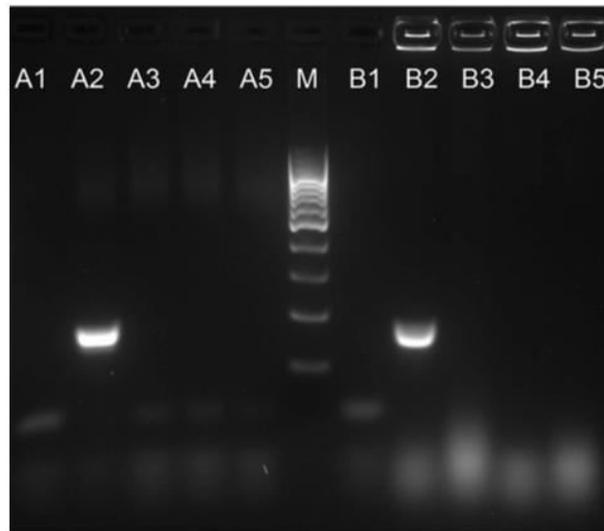
Kebanyakan kasus, skrining *Candida auris* menggunakan kombinasi dua pasang primer. (Alba C. Ruiz, 2018)

Tabel 3. Primer *Candida auris* (Milena Kordalewska, 2017)

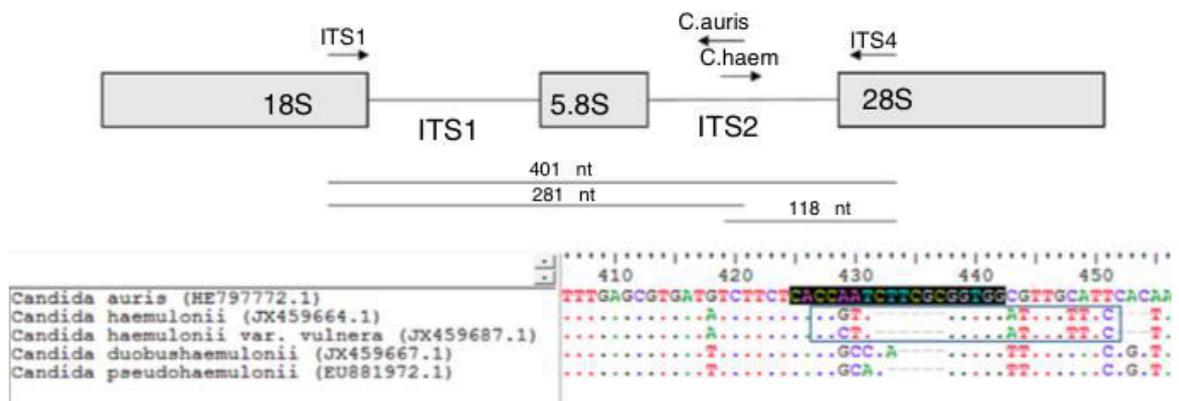
Primer	Sequence	Spesifisitas
CauF	5'-CGCACATTGCGCCTTGGGGTA-3'	<i>Candida auris</i>
CauR	5'-GTAGTCCTACCTGATTTGAGGCGAC-3'	
CauReIF	5'- GCGATACGTAGTAGTATGACTTGCAGAC G-3'	<i>Candida auris</i> dan spesies lainnya (<i>Candida duobushaemulonii</i> , <i>Candida haemulonii</i> , dan <i>Candida lusitaniae</i>)
CauReIR	5'-CAGCGGGTAGTCCTACCTGA-3'	

Pada pemeriksaan PCR dengan menggunakan primer spesifik yang dapat mengidentifikasi *Candida auris* dan ada yang juga terkait *candida* spesies lain seperti *Candida duobushaemulonii*, *Candida haemulonii*, dan *Candida lusitaniae* (table 5). Amplikon didesain untuk meliputi fragmen 5.8S, semua ITS2, dan fragmen 28S. Primer CaUF dan CauR didesain selektif *amplify* produk PCR 163-bp-long yang hanya spesifik pada *Candida auris*. Primer CauReIF dan CauReIR didesain selektif *amplify* produk PCR dari *Candida auris*, *Candida duobushaemulonii*, *Candida haemulonii*, dan *Candida lusitaniae*. Fragmen *Amplified* ini berbeda-beda panjangnya (masing-masing 215 bp, 208 bp, 197 bp, dan 203 bp) dan dengan mudah dibedakan pada kurva analisis. Produk PCR 163-bp yang spesifik untuk *Candida auris* dengan mengobservasi 44 sampel DNA

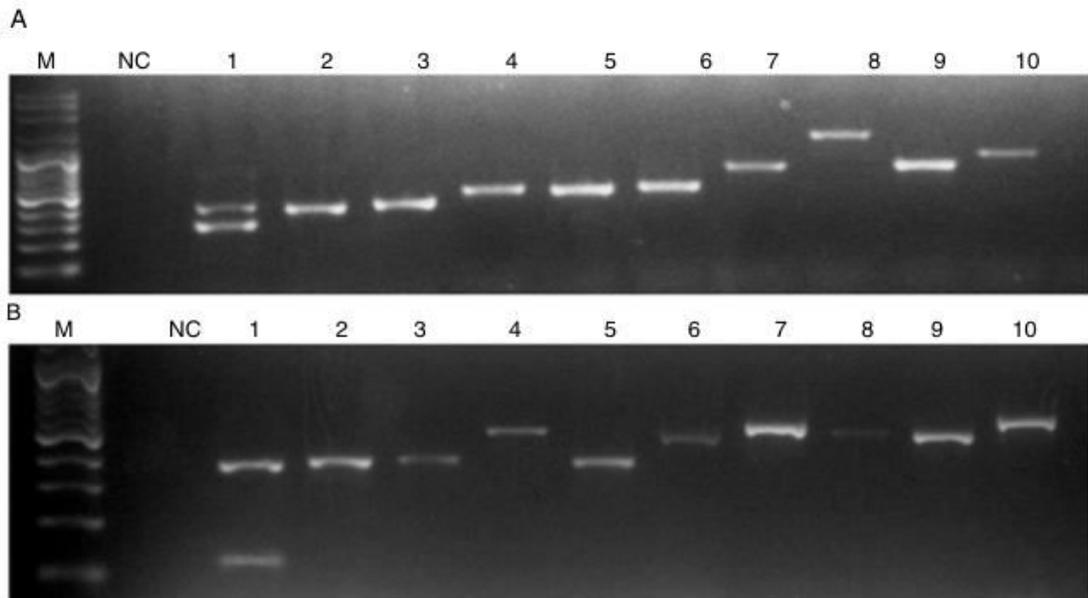
Candida auris, tidak ada produk PCR yang dideteksi untuk isolat fungal yang lain (100% sensitif dan 100% spesifik) (Milena Kordalewska, 2017)



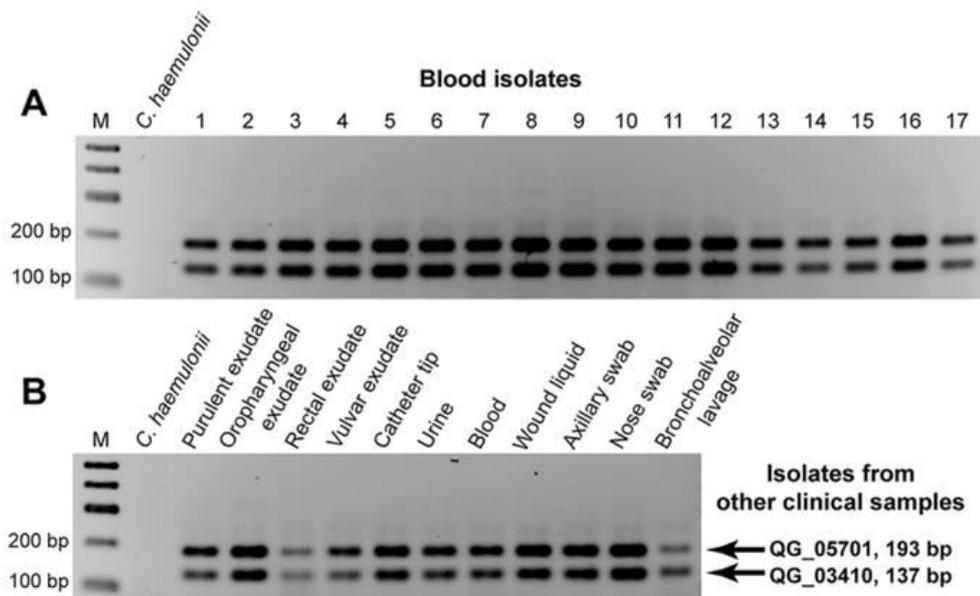
Gambar 7. PCR spesifik pada *Candida auris* (Milena Kordalewska, 2017)



Gambar 8. Representasi rDNA fungal. Garis menunjukkan ukuran band PCR yang diharapkan (Laura Theill, 2018)

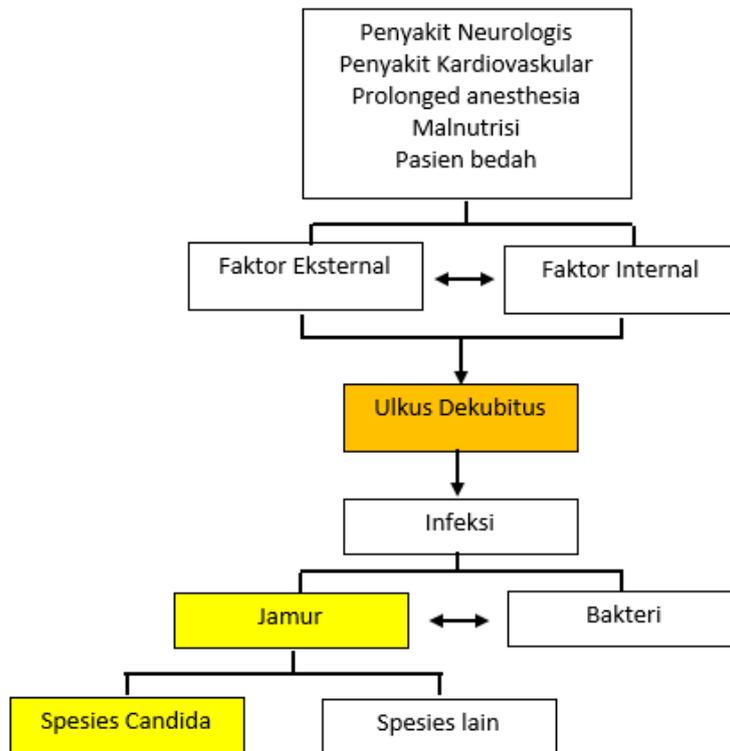


Gambar 9. Elektroforesis PCR dalam gel agarosa 1,2%. (M) Marker ukuran molekul, (NC) Negative Control. Jalur (A) Electrophoresis of the PCRs resolved in a 1.2% agarose gel. M, molecular size marker. NC, negative control. (A) Lanes: 1, *Candida auris*; 2, *C. pseudohaemulonii*; 3, *Candida sake*; 4, *Cryptococcus neoformans*; 5, *Candida krusei*; 6, *Candida dubliniensis*; 7, *Rhodotorula glutinis*; 8, *S. cerevisiae*; 9, *Candida famata*; 10, *Candida guilliermondii*. Jalur (B) : 1, *Candida haemulonii*; 2, *Candida pseudo- haemulonii*; 3, *Candida duobushaemulonii*; 4, *Candida orthopsilosis*; 5, *Candida lusitanae*; 6, *Candida albicans*; 7, *Candida neoformans*; 8, *Candida parapsilosis*; 9, *Candida tropicalis*; 10, *Candida nivariensis*. (Laura Theill,2018)



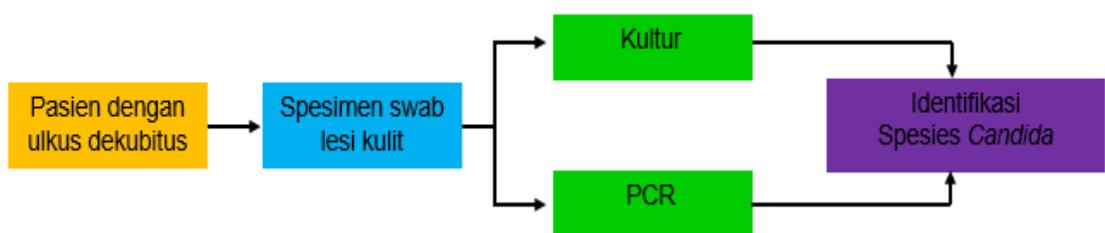
Gambar 10. Identifikasi PCR pada isolat *Candida auris* yang dikumpulkan pada rumah sakit di Spanyol dengan menggunakan primer QG37_03410 dan QG37_05701. A) Isolat pada darah, B) Isolat dari sampel klinis lainnya, *Candida haemulonii* digunakan sebagai kontrol negatif. (Alba C. Ruiz, 2018)

2.6 KERANGKA TEORI



Skema 1. Kerangka Teori Penelitian

2.7 KERANGKA KONSEP



Skema 2. Kerangka Konsep Penelitian

Keterangan:

Variabel bebas :

Variabel kendali :

Variabel antara :

Variabel tergantung :