

KARYA AKHIR

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

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

NURUL ATHIRAHWANTI AFANY

C115 18 2001



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
PROGRAM STUDI DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2022**

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

Karya Akhir

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi

Pendidikan Dokter Spesialis

Disusun dan diajukan oleh

NURUL ATHIRAHWANTI AFANY

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1 (Sp-1)
DEPARTEMEN DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2022

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

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

Disusun dan diajukan oleh:

NURUL ATHIRAHWANTI AFANY

Nomor Pokok: C115182001

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 10 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 Madiid, Sp.KK(K), MARS, FINSDV, FAADV
NIP: 19630704 199012 1 001

Ketua Program Studi

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

Dekan Fakultas Kedokteran

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

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nurul Athirahwanti Afany
No. Stambuk : C115182001
Program Studi : Dermatologi dan Venereologi

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan 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 2022

Yang menyatakan,



Nurul Athirahwanti Afany

PRAKATA

Puji dan syukur saya panjatkan kehadirat Allah SWT karena berkat limpahan rahmat dan ridho-Nya saya dapat menyelesaikan penyusunan tesis ini, serta sholawat serta salam senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW.

Kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin dan Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar, saya mengucapkan terima kasih atas kesempatan yang telah diberikan kepada saya untuk dapat menuntut ilmu menjadi peserta didik di Program Pendidikan Dokter Spesialis di Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin.

Saya mengucapkan terima kasih kepada Dr. dr. Siswanto Wahab, SpKK(K), FINS DV, FAADV selaku Kepala Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, serta kepada yang terhormat Ketua Program Studi Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Dr. dr. Khairuddin Djawad, SpKK(K), FINS DV, FAADV atas segala perhatian, arahan dan bimbingan yang telah diberikan selama saya menempuh pendidikan hingga tersusunnya tesis ini.

Kepada yang saya hormati Dr. dr. Anni Adriani, Sp.KK (K), FINS DV, FAADV sebagai pembimbing utama pada penelitian saya, saya ucapkan terima kasih atas semua arahan, bantuan, dukungan, bimbingan, doa dan kasih sayang yang telah diberikan, yang sama saya hormati dr. Asnawi Madjid, Sp.KK(K), MARS, FINS DV, FAADV sebagai pembimbing anggota, saya ucapkan banyak terima kasih atas semua didikan, arahan, bimbingan dan doa untuk saya. Kepada yang terhormat Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS selaku pembimbing statistik/metode penelitian, saya ucapkan terima kasih atas segala bimbingan serta masukannya sehingga penelitian ini dapat terselesaikan dengan baik. Kepada yang terhormat penguji tesis saya, Dr. dr. Faridha Ilyas, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV dan Prof. dr. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK atas segala masukan dan bimbingan, yang disampaikan selama penyusunan tesis ini. Semoga segala kebaikan

pembimbing dan penguji tesis ini mendapatkan balasan dengan kebaikan dan keberkahan yang berlipat.

Kepada yang terhormat seluruh Staf pengajar dan guru-guru saya di Departemen Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, terima kasih atas segala doa dan kesabaran dalam mendidik sehingga saya dapat menyelesaikan seluruh tahapan demi tahapan pendidikan ini dengan baik, semoga ilmu yang telah diberikan dapat menjadi bekal saya dalam memberikan manfaat bagi sesama.

Terima kasih yang terdalam untuk suami saya, dr. Ruhama Purwa Ananda dan anak saya Muhammad Zayn Shailendra yang selalu memberikan doa dan dukungan tiada henti sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan Spesialis Dermatologi dan Venereologi. Tak lupa kepada orang tua saya, H. Mahmud, Hj. Normawaty yang selalu memberikan doa dan dukungan, serta mertua saya dr. Noro Waskito, MM, MHA, ibu Evi, ibu Alfia Palewai yang selalu memberikan dukungan

Teruntuk teman-teman Program Pendidikan Spesialisasi Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin periode Januari 2019, terima kasih atas segala bantuan, dukungan dan kerja sama teman-teman selama bersama-sama menjalani pendidikan ini, terutama kepada sahabat-sahabat saya SURVIVE4 : dr. Nur Putri Irmaya Sari, dr. Marlina Made, dr. Reinecia,. Kepada Tim Kandida : dr. Nugrah Cesar Cardinal Santo, dr. Rika Yulizah Gobel dan dr. Deisy Vania Kianindra, terima kasih banyak atas bantuan selama penyusunan proposal, pengumpulan dan pengerjaan sampel serta penyusunan karya akhir ini, tanpa kalian penelitian ini tidak akan berjalan dengan lancar.

Terima kasih kepada semua pihak yang namanya tidak semoga Allah SWT memberi balasan berlipat untuk setiap dukungan yang telah diberikan.

Makassar, Februari 2022

Nurul Athirahwanti Afany

DAFTAR ISI

	halaman
PRAKATA	iv
ABSTRAK	v
ABSTRACT	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR GRAFIK	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN	xii
I. PENDAHULUAN	1
A. LATAR BELAKANG MASALAH	1
B. RUMUSAN MASALAH	3
C. TUJUAN PENELITIAN	3
a. Tujuan Umum.....	3
b. Tujuan Khusus.....	3
D. HIPOTESIS PENELITIAN	4
E. MANFAAT PENELITIAN	4
II. TINJAUAN PUSTAKA	5
A. CANDIDA AURIS	5
a. Mikrobiologi dan Biokimia	6
b. Faktor risiko.....	10
c. Identifikasi	10
d. Gejala Klinis	12
e. Patofisiologi.....	12
f. Resisten Obat.....	13
g. Pilihan Terapi	14

h. Mortalitas.....	15
i. Pencegahan Infeksi.....	15
B. ULKUS DIABETIK.....	16
a. Klasifikasi.....	18
b. Penatalaksanaan.....	25
c. Prognosis	29
C. <i>CANDIDA AURIS</i> DENGAN KULTUR.....	29
D. PEMERIKSAAN <i>CANDIDA AURIS</i> DENGAN KULTUR	31
E. PEMERIKSAAN <i>CANDIDA AURIS</i> DENGAN PCR.....	33
F. KERANGKA TEORI.....	37
G. KERANGKA KONSEP	38
BAB III. METODE PENELITIAN	39
A. DESAIN PENELITIAN	39
B. LOKASI DAN WAKTU PENELITIAN.....	39
a. Lokasi Penelitian	39
b. Waktu Penelitian	39
C. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN	39
a. Populasi Penelitian	39
b. Sampel Penelitian	40
D. VARIABEL DAN DEFINISI OPERASIONAL PENELITIAN	41
a. Variabel Penelitian	41
b. Definisi Operasional Penelitian.....	42
E. IZIN PENELITIAN.....	45
F. INSTRUMEN PENELITIAN	45
a. Kultur.....	45
b. PCR.....	46
G. PROSEDUR PENELITIAN.....	48
a. Tahap Persiapan.....	48
b. Tahap Pelaksanaan	48
c. Tahap Pelaporan	56
H. ALUR PENELITIAN	56

IV. HASIL PENELITIAN	57
A. KARAKTERISTIK SUBYEK PENELITIAN	57
B. HASIL CHROMAGAR PADA SWAB ULKUS SUBYEK PENELITIAN	62
C. HASIL PCR ISOLAT PADA SWAB ULKUS SUBYEK PENELITIAN..	63
D. HASIL PCR PADA SWAB ULKUS SUBYEK PENELITIAN	64
V. PEMBAHASAN HASIL PENELITIAN	66
A. PEMBAHASAN KARAKTERISTIK SUBYEK PENELITIAN	66
B. PEMBAHASAN HASIL CHROMAGAR PADA SWAB ULKUS SUBYEK PENELITIAN	66
C. PEMBAHASAN HASIL PCR ISOLAT PADA SWAB ULKUS SUBYEK PENELITIAN	67
D. PEMBAHASAN HASIL PCR PADA SWAB ULKUS SUBYEK PENELITIAN	67
VI. PENUTUP	69
A. KESIMPULAN.....	69
B. SARAN.....	69
DAFTAR PUSTAKA	70
LAMPIRAN	73

DAFTAR TABEL

Nomor	halaman
1. Gambaran Fenotip dan genomic <i>C.auris</i>	8
2. Misidentifikasi <i>Candida auris</i> dengan metode identifikasi	11
3. Klasifikasi kaki diabetes berdasarkan Wagner	18
4. Risiko amputasi berdasarkan kriteria WIfI	24
5. Primer <i>C.auris</i>	35
6. Definisi Operasional dan kriteria objektif sampel	42
7. Karakteristik Umur Pasien Ulkus Diabetik	57
8. Karakteristik Jenis Kelamin Pasien Ulkus Diabetik	58
9. Karakteristik Pekerjaan Pasien Ulkus Diabetik	59
10. Klasifikasi Wagner Luka Pasien Ulkus Diabetik	60
11. Klasifikasi kaki diabetes berdasarkan Wagner	61
12. Koloni dalam CHROMagar pada swab ulkus diabetik	62
13. Koloni dalam CHROMagar yang dilanjutkan PCR pada swab ulkus diabetik	63
14. Spesies <i>Candida</i> dengan pemeriksaan PCR secara langsung pada swab ulkus diabetik	65

DAFTAR GAMBAR

Nomor	halaman
1. Distribusi global <i>Candida auris</i> 2009 sampai 2018 di 6 benua	2
2. <i>Candida auris</i>	6
3. Skema bagian tubuh manusia lokasi infeksi <i>Candida auris</i>	12
4. Faktor risiko dan faktor predisposisi perkembangan ulkus kaki diabetic	17
5. Klasifikasi kaki diabetes berdasarkan Wagner-Meggitt	19
6. Klasifikasi kaki diabetes berdasarkan Wagner	19
7. Klasifikasi berdasarkan <i>Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb</i>	21
8. Interpretasi Hasil <i>Ankle Brachial Index</i> ABI	22
9. Contoh ulserasi yang disebabkan oleh <i>candida, spp</i>	31
10. Warna koloni CHROMagar.	32
11. Koloni spesies <i>Candida</i> pada CHROMagar	32
12. <i>Candida auris</i> ,	33
13. PCR spesifik pada <i>Candida auris</i>	36
14. Representasi rDNA fungal. Garis menunjukkan ukuran band PCR yang diharapkan	36
15. Elektroforesis PCR dalam gel agarosa 1,2%.	36
16. Identifikasi PCR pada isolat <i>C.auris</i>	37
17. Nomogram Harry King	40
18. Skema menyalakan alat gel doc	55
19. Skema Mengatur posisi gel	55
20. Skema Mengatur gambar	55
21. Alur penelitian	56
22. Grafik karakteristik Umur Pasien Ulkus Diabetik (%)	58
23. Grafik karakteristik Jenis Kelamin Pasien Ulkus Diabetik (%)	59
24. Grafik karakteristik Pekerjaan Pasien Ulkus Diabetik (%)	60
25. Grafik klasifikasi Wagner Luka Pasien Ulkus Diabetik (%)	61

26. Diagram koloni dalam CHROMagar pada swab ulkus diabetik (%)	62
27. Diagram koloni dalam CHROMagar yang dilanjutkan PCR pada swab ulkus diabetik	64
28. Diagram spesies <i>Candida</i> dengan pemeriksaan PCR pada swab ulkus diabetik	65

ABSTRACT

NURUL ATHIRAHWANTI AFANY. Identification *Candida auris* and other species by culture and *chain* reaction (PCR) on diabetic ulcers patient (supervised by Anni Adriani and Asnawi Madjid)

This study aims to identify *Candida auris* and other species in diabetic ulcers by culture and PCR examination. *Candida auris* is a yeast that is multidrug resistant and can cause invasive infections and is associated with high mortality rates.

This study is an observational descriptive study of patients with diabetic ulcers who met the research requirements. The patient was taken from a diabetic ulcer swab sample, then cultured and identified in CHROMagar media, then PCR was performed on the colony isolates and ulcer swab to identify *Candida auris* and other species.

The results of this study showed that no *Candida auris* in patients with diabetic ulcers on culture and PCR examination.

Keywords: *Candida auris*, Identification, Diabetic Ulcer

ABSTRAK

NURUL ATHIRAHWANTI AFANY. Identifikasi *Candida auris* dan Spesies lain dengan kultur dan *Polymerase Chain Reaction* (PCR) pada pasien ulkus diabetik (dibimbing oleh Anni Adriani dan Asnawi Madjid)

Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi *Candida auris* dan spesies lain pada ulkus diabetik dengan pemeriksaan kultur dan PCR. *Candida auris* merupakan ragi yang *multidrug* resisten dan dapat menyebabkan infeksi invasif serta dikaitkan dengan angka mortalitas yang tinggi.

Penelitian ini merupakan suatu penelitian deskriptif observasional terhadap pasien dengan ulkus diabetik yang memenuhi syarat penelitian. Pasien diambil sampel swab ulkus diabetik kemudian dikultur dan diidentifikasi dalam media CHROMagar, kemudian dilakukan pemeriksaan PCR pada isolat koloni dan swab ulkus untuk mengidentifikasi *Candida auris* dan spesies lainnya.

Hasil penelitian ini menunjukkan tidak ada ditemukan *Candida auris* pada pasien dengan ulkus diabetik pada kultur dan pemeriksaan PCR.

Kata Kunci : *Candida auris*, Identifikasi, Ulkus diabetik

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG MASALAH

C.auris merupakan patogen penyebab infeksi invasif, dengan mortalitas 30%-70%. *C. auris* pertama kali diketahui di Jepang tahun 2009 pada saluran telinga dan sejak itu dilaporkan dari enam benua di dunia. Negara-negara yang pernah melaporkan kejadian *C.auris* sampai 2018, yaitu Korea Selatan, India, Pakistan, Bangladesh, Israel, Kuwait, Oman, Malaysia, China, Arab Saudi, Arab Emirates, Iran, Singapura, Thailand, Afrika Selatan, Kenya, Spanyol, Jerman, Perancis, Austria, Norwegia, Belgia, Inggris, Switzerland, Belanda, Rusia, USA, Kanada, Panama, Kolombia, Venezuela, Australia. (SA Lone, 2019).

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

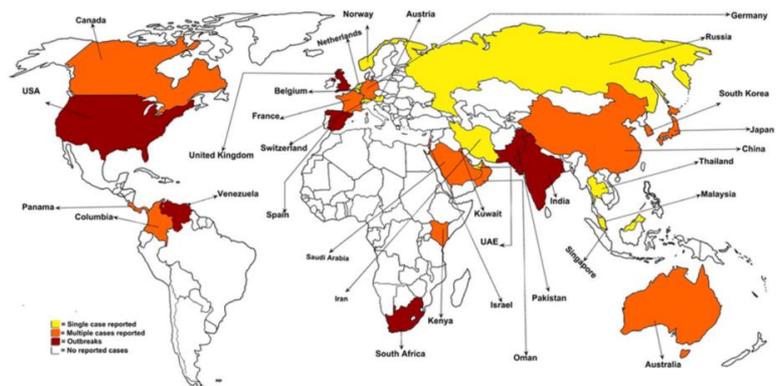


FIGURE 1 Global distribution of *Candida auris* from 2009 to 2018 in 6 continents. Different colour coding highlights single case, multiple cases and outbreaks

Gambar 1. Distribusi global *Candida auris* 2009 sampai 2018 di 6 benua (SA Lone, 2019)

Dilaporkan dari 1438 pasien yang menderita kaki diabetik *nonhealing* selama lebih dari 18 bulan dilakukan pemeriksaan kultur jamur, dimana prevalensi dengan kultur jamur positif sebesar 17,38% (250/1438). 151/200 positif spesies *candida*. Resisten terhadap flukonazol 9,3% (17/200), paling banyak yang resisten flukonazol adalah *Candida auris* (10/17) (CS Arun, 2019).

Infeksi jamur sering diabaikan dan tidak rutinnya dilakukan pemeriksaan jamur pada kaki diabetik karena masih kurangnya kepustakaan yang membahas hal tersebut. Infeksi jamur invasif juga dapat menjadi patogen penyebab infeksi jaringan profunda. Oleh karena itu, patogen jamur harus dipertimbangkan pada pasien yang tidak responsif terhadap terapi antibiotik jangka panjang. Deteksi dini infeksi jamur sangat penting untuk pencegahan komplikasi yang lebih parah misalnya amputasi kaki.(Ozturk, 2019). Masalah pada kaki diabetik misalnya ulserasi, infeksi dan gangren, merupakan penyebab umum perawatan di rumah sakit bagi para penderita diabetes. Faktor utama yang mempengaruhi terbentuknya kaki diabetik merupakan kombinasi neuropati otonom dan neuropati somatik, insufisiensi vaskuler, serta infeksi. (Muhartono,2017). Frekuensi infeksi yang lebih besar pada pasien diabetes disebabkan oleh

hiperglikemik yang dikaitkan dengan kelainan pada imunitas seluler dan imunitas humoral. Gula darah dan hipoksia yang berfluktuasi akibat sirkulasi yang buruk dapat mengganggu kemampuan sel darah putih untuk menghancurkan bakteri patogen dan jamur yang meningkatkan risiko infeksi. (Varsha Tukaram K, 2017). Penatalaksanaan yang kurang tepat dapat menyebabkan kondisi klinis yang sangat parah dan akhirnya dilakukan amputasi pada tungkai bawah. Dilaporkan sekitar 15-25% diabetes mengalami ulkus diabetik. (Jesus Manuel Ramirez, 2019).

Infeksi pada ulkus diabetik paling banyak disebutkan pada kepustakaan karena bakteri dan hanya sebagian kecil menyebutkan adanya keterlibatan infeksi jamur, termasuk spesies *Candida*. Ada beberapa spesies *Candida* yang dapat menginfeksi pada ulkus diabetik termasuk *C.auris*. *C.auris* merupakan ragi *multidrug* resisten dan mempunyai angka mortalitas yang cukup tinggi, sehingga kami tertarik untuk mengidentifikasi *C.auris* dengan pemeriksaan kultur dan *Polymerase Chain Reaction (PCR)* pada pasien ulkus diabetik.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian diatas dirumuskan suatu masalah yaitu apakah terdapat *Candida auris* dan spesies lain pada spesimen swab ulkus diabetik pasien di RS Pendidikan Universitas Hasanuddin (RS. Wahidin Sudirohusodo, RS Universitas Hasanuddin, RS. Jejaring di Makassar) dan klinik – klinik rawat luka di Makassar (Klinik ETN, klinik Diahel, klinik Epitel).

C. TUJUAN PENELITIAN

Adapun tujuan dari penelitian ini adalah :

a. Tujuan Umum

Mengidentifikasi infeksi *Candida auris* dan spesies lain pada pasien ulkus diabetik

b. Tujuan Khusus

- a) Mengetahui karakteristik pasien yang teridentifikasi *Candida auris* dan spesies lain pada pasien ulkus diabetik
- b) Menampilkan data epidemiologi infeksi *Candida auris* dan spesies lain pada pasien ulkus diabetik di RS Pendidikan Universitas Hasanuddin (RS. Wahidin Sudirohusodo, RS Universitas Hasanuddin, RS. Jejaring di Makassar) dan klinik – klinik rawat luka di Makassar (Klinik ETN, klinik Diahel, klinik Epitel).
- c) Mengetahui pemeriksaan penunjang yang tepat untuk mendeteksi infeksi *Candida auris* dan spesies lain pada pasien ulkus diabetik

D. HIPOTESIS PENELITIAN

Terdapat *Candida auris* dan spesies lain pada swab lesi ulkus diabetik pasien di RS Pendidikan Universitas Hasanuddin (RS. Wahidin Sudirohusodo, RS. Universitas Hasanuddin, dan RS. Jejaring di Makassar) dan klinik – klinik rawat luka di Makassar (Klinik ETN, klinik Diahel, klinik Epitel)

E. MANFAAT PENELITIAN

Manfaat dari penelitian adalah :

- a. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai informasi tentang *Candida auris* yang terdapat pada pasien ulkus diabetik
- b. Bagi peneliti dan ilmu pengetahuan, penelitian ini akan menjadi acuan dan sumber bacaan untuk penelitian-penelitian berikutnya
- c. Bagi peneliti sendiri, dapat dijadikan bahan masukan dan pembelajaran yang bermanfaat untuk perkembangan keilmuan peneliti

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. CANDIDA AURIS

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

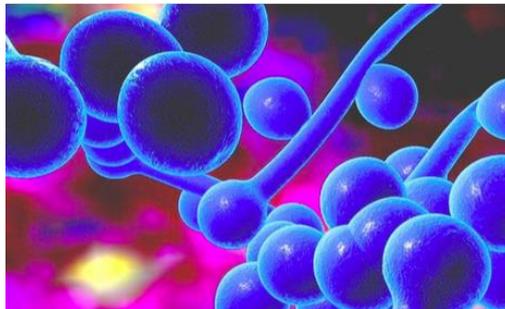
C.auris adalah ragi yang *multidrug* resisten dan dapat menyebabkan infeksi invasif dan dikaitkan dengan angka mortalitas yang tinggi. Jamur ini pertama kali dilaporkan pada tahun 2009 yang diisolasi dari cairan telinga luar pada pasien di Jepang. Lalu setelah itu juga dilaporkan dari Korea Selatan, India, Pakistan, Kuwait, Israel, Afrika Selatan, Inggris, Spanyol, Amerika Serikat, Kolombia, dan Venezuela. CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) dan kelompok penelitian lainnya melaporkan hampir semua *C.auris* resisten tinggi terhadap flukonazol, sepertiga resisten amfoterisin B dan beberapa resisten *echinocandins*. Adanya peningkatan MIC (*Minimum Inhibitory Concentration*) pada semua tiga besar kelas antifungal (*azoles, echinocandins, polyenes*) mengindikasikan kalau pilihan terapi terbatas. *C.auris* banyak pada fasilitas kesehatan, kemungkinan dipicu faktor biologi dan epidemiologi kemunculan infeksi *C.auris*. Mikrobiologi klinik dan laboratorium kesehatan sangat penting melakukan pemeriksaan yang cepat dan akurat mengidentifikasi organisme tersebut untuk membantu mencegah infeksi. (Milena Kordalewska,2017)

Sejak pertama kali dilaporkan di Asia, infeksi *C.auris* semakin meningkat, khususnya di India, Kuwait, Afrika Selatan. (Belinda Calvo, 2016)

Sumber spesimen yang terinfeksi *C.auris* yang pernah dilaporkan yaitu, *discharge* telinga, darah, cairan peritoneal, cairan cerebrospinal, tulang, urin, jaringan gangren, cairan pleura, sputum, jaringan operasi, CVC (*Central Venous Catheter*), bronkoalveolar, cairan perikardial, swab vagina,

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

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



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

a. Mikrobiologi dan Biokimia

Candida auris adalah filogenetik dengan *C. haemulonii* di *clade* Metschnikowiaceae dari famili *candida*. *C 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. Tidak seperti *candida* lainnya, *C auris* tidak membentuk hifa, *chlamydospore*, dan *tube* negatif. Namun, kadang-kadang pembentukan pseudohifa pada *C. auris*, menunjukkan mungkin *strain* atau kondisi spesifik. Pada CHROMagar membentuk koloni ungu pucat ke pink dan tumbuh pada suhu 37-42°C, sedangkan isolate *C. haemulonii* tidak tumbuh pada suhu 42°C. (Emily S Spivak., 2018)

Pada *Sabouraud Dextrose Agar* (SDA), *C.auris* membentuk koloni putih pucat menjadi krem, dan pada agar *malt* ekstrak, *C. auris* tumbuh sebagai koloni-koloni menjadi kental, putih menjadi abu-abu, halus, dan berkilau. *C. auris* pada pewarnaan gram tampak sebagai ovoid tunggal atau berpasangan dan ada *budding yeast cell*. Biokimia *C. auris* untuk utilisasi sumber nitrogen dan karbon berbeda dari jenis *candida* yang lainnya. *C.auris* memfermentasikan glukosa, *trehalose* (lemah), sukrosa (lemah), tetapi tidak memfermentasikan maltosa, laktosa, galaktosa atau rafinosa. *C.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. *C.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 genomic *C.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%, dan NaCl 10% / medium glukosa 5%	Positif

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>C.albicans</i>). Produksi fosfolipase (Pz) dan proteinase <i>strain-dependent</i> , pada derajat yang berbeda (0.78-1 dan 0.0-5.3, respektif), relatif lebih rendah dari <i>C.albicans</i> (Pz=0.66) Kebanyakan bentuk <i>strain</i> biofilm pada derajat yang berbeda walaupun tidak semua bentuk biofilm

<p>Bentuk ukuran, penampakan formasi <i>chlamyospore</i> dan <i>chlamydoconidia</i></p>	<p>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>chlamyospores</i> atau <i>chlamydoconidia</i> pada agar <i>cornmeal</i></p>
<p>Misidentifikasi sistem komersil</p>	<p>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></p>
<p>Penampakan genom</p>	<p>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></p>

b. Faktor Risiko

Tidak ada perbedaan faktor risiko yang dilaporkan terkait *C.auris* dan *candida* spesies lainnya. Faktor risiko yang utama adalah lamanya waktu opname, bedah dominal, diabetes mellitus, perawatan ICU (*Intensive Care Unit*), 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. *C.auris* juga dilaporkan menyebabkan infeksi pada pasien dari segala usia mulai bayi hingga orang tua. (SA Lone, 2019, IS Schwartz , 2018)

c. Identifikasi

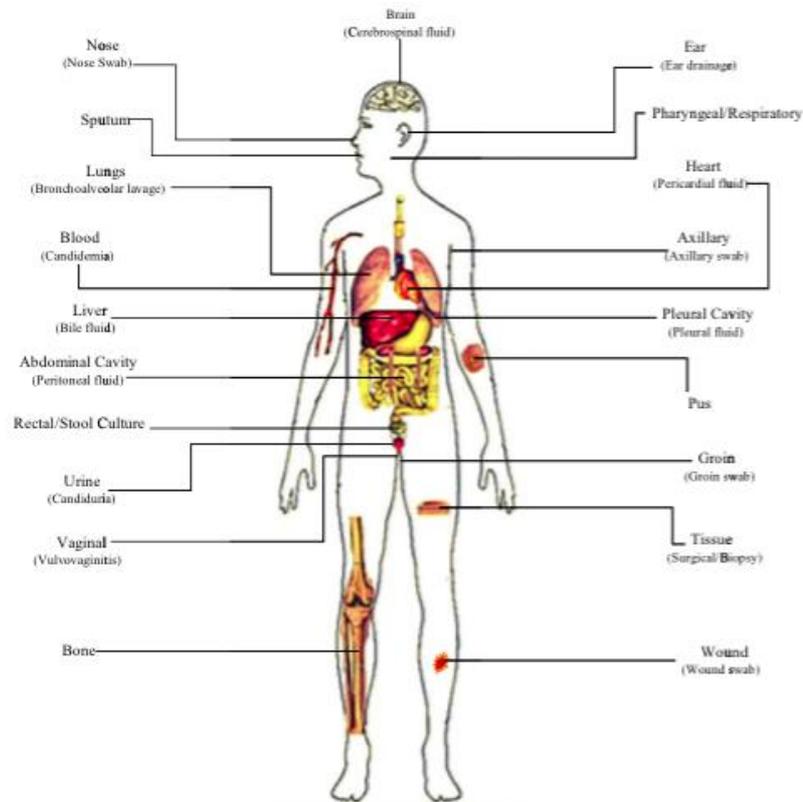
Penanganan yang tepat pada penyakit infeksi dibutuhkan identifikasi patogen penyebabnya yang cepat dan tepat, hal tersebut juga berlaku pada *C. auris*, dimana diagnosis yang tepat sehingga pengobatan juga tepat. Namun, dalam mengidentifikasi *C.auris* merupakan tantangan dikarenakan sebagian besar laboratorium di seluruh dunia menggunakan biokimia yang tersedia secara komersial, seperti *API-20C AUX*, *VITEK-2 YST*, *BD-Phoenix*, *MicroScan* dan *Auxacolor* . Seringnya terjadi misidentifikasi *C.auris*. Selain pemeriksaan yang telah disebutkan, juga dapat dilakukan pemeriksaan PCR, baru-baru ini, diperkenalkan GPS MONODOSE dtec-qPCR kit (Alicante, Spain) untuk mendeteksi *C.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 sebagai C.auris
API 20C AUX	<i>Rhodotorula glutinis</i> <i>Candida sake</i> <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
BD Phoenix	<i>Candida haemulonii</i> <i>Candida catenulata</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>

d. Gejala Klinis

Infeksi *C. auris* hampir sama dengan infeksi *candida* lainnya. Dilaporkan dari berbagai lokasi tubuh terkait kondisi klinis (Gambar 3). *C.auris* juga diisolasi dari sampel dari rail tempat tidur, meja samping tempat tidur, kursi, kasur, lantai sekitar tempat tidur, jendela, radiator, monitor. *C. 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)

e. Patofisiologi

Penyebab pasti patogenisitas *C.auris* masih dipelajari. Dari penelitian dilaporkan bahwa patogenik tertinggi pada *C. albicans* diikuti oleh *C.auris*, *C. glabrata* dan *C. haemulonii*. *C.auris* mirip dengan *C.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 C.auris* membentuk biofilm. (SA Lone, 2019)

Studi invitro isolat *C. 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 *C.auris* di lingkungan rumah sakit. Isolat non agregat lebih banyak patogenisitas daripada *strain* isolat agregat dan memiliki patogenisitas yang sebanding dengan *C.albicans*. Dilaporkan bahwa *strain* isolat nonagregat dapat lebih patogen daripada *C.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 *C.auris* tidak menghasilkan hifa atau hanya menghasilkan pseudohifa dalam kondisi tertentu. *C.auris* dilaporkan tiga tipe sel transit yang berbeda, yaitu *yeast*(ragi), *Filamentation Competent* (FC) *yeast*, dan sel filamen. . (SA Lone, 2019)

C.auris menunjukkan termotoleransi yang tinggi (hingga 42 C) dan toleransi garam, sehingga dapat meningkatkan kelangsungan hidup dan patogeniknya. Sebuah penelitian melaporkan bahwa biofilm *C.auris* lebih tipis dengan ketebalan hanya 50% dari biofilm *C.albicans*, tetapi memiliki kapasitas membentuk biofilm yang kuat dibandingkan *C.glabrata*. *Caspofungin* tidak menunjukkan aktivitas penghambatan biofilm yang dibentuk *C.auris*. Untuk memahami patofisiologi *C.auris* diperlukan penelitian yang lebih lanjut untuk mengidentifikasi faktor virulensi dan perannya dalam patogenesis *C.auris*. . (SA Lone, 2019)

f. Resistensi Obat

C.auris menunjukkan resistensi *multidrug* di seluruh dunia yang belum terlihat pada spesies *candida* yang lainnya. Sebuah studi oleh CDC menunjukkan 93% *C.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 C.auris* menunjukkan bahwa *micafungin* memiliki potensi fungisid yang lebih tinggi dan lebih efektif daripada antifungal lainnya. MIC kelas obat antifungal pada *C.auris* berbeda tiap negara, tapi tetap uji sensitivitas tetap diperlukan. . (SA Lone, 2019)

Studi lain disebutkan *C.auris* resisten terhadap azol, amfotericin B, dan *casprofungin*. (C. Sharma, 2016)

g. Pilihan Terapi

Peningkatan kasus infeksi *C.auris* penting untuk memilih strategi terapi yang tepat. Tidak seperti spesies *candida* lainnya, tidak ada pilihan terapi yang terdokumentasi untuk infeksi *C.auris* dan oleh karena itu disarankan pilihan terapi berdasarkan kasus per kasus. Meskipun *C.auris* menunjukkan resisten *multidrug*, tapi sebagian besar merespon dengan *echinocandins*. Oleh karena itu, *echinocandins* direkomendasikan sebagai terapi awal infeksi *C.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 *C.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. Amfoterisn B liposomal dikombinasikan dengan *echinocandin* dilaporkan efektif untuk *C.auris*. Kombinasi azol dan *echinocandins* juga efektif melawan infeksi *C.auris*. Penelitian lain melaporkan kombinasi sulfametoksazol dengan vorikonazol dan itrakonazol. Kecepatan *C.auris* berkembang menjadi resisten

antifungal, sehingga terapi pasien seharusnya dimonitor ketat dengan kultur dan tes sensitivitas. .(SA Lone, 2019)

h. Mortalitas

Infeksi invasif yang disebabkan oleh spesies *candida* dapat berakibat fatal. Mortalitas infeksi *C. 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 *C. auris* dikaitkan dengan tingginya angka mortalitas (66%) dan kegagalan terapi. (Sharanya Chatterjee, 2015)

i. Pencegahan Infeksi

C.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 *C.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 *C.auris* pada tangan mereka, sehingga sangat penting mencuci tangan dengan sabun dan alkohol sebelum dan sesudah merawat pasien dengan infeksi *C.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 *C.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 (*chlorohexidine* 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)

B. ULKUS DIABETIK

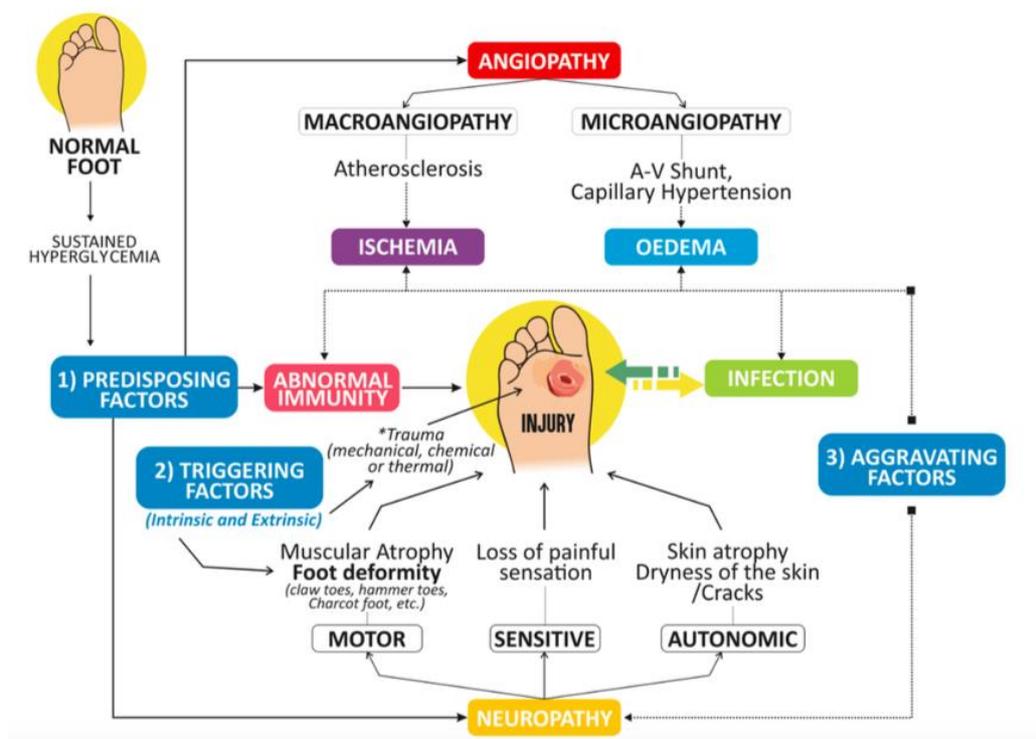
Diabetes Melitus ditandai dengan hiperglikemia dan intoleransi glukosa yang terjadi karena kelenjar pankreas tidak dapat memproduksi insulin secara adekuat yang atau karena tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif atau kedua - duanya. Diabetes Melitus diklasifikasikan menjadi DM tipe 1, yang dikenal sebagai insulin *dependent*, dimana pankreas gagal menghasilkan insulin ditandai dengan kurangnya produksi insulin dan DM tipe 2, yang dikenal dengan non insulin *dependent*, disebabkan ketidakmampuan tubuh menggunakan insulin secara efektif yang dihasilkan oleh pankreas. Diabetes tipe 2 jauh lebih umum dan menyumbang sekitar 90% dari semua kasus diabetes di seluruh dunia. Hal ini paling sering terjadi pada orang dewasa, namun juga semakin meningkat pada remaja. Prevalensi menurut *World Health Organization* (WHO), bahwa sekitar 150 juta orang menderita diabetes melitus di seluruh dunia, dan jumlah ini mungkin dua kali lipat pada tahun 2025. Sebagian besar peningkatan ini akan terjadi di negara-negara berkembang dan akan disebabkan oleh pertumbuhan populasi, penuaan, diet tidak sehat, obesitas dan gaya hidup. Pada tahun 2025, sementara kebanyakan penderita diabetes di negara maju yang berusia 65 tahun atau lebih, di negara-negara berkembang kebanyakan berada di kelompok usia 45-64 tahun dan terpengaruh pada usia produktif mereka. (Muhartono,2017)

Dari kepustakaan disebutkan bahwa sekitar 15% pasien diabetes mempunyai ulkus pada kakinya. Patogenesis kaki diabetik sangat kompleks, termasuk polineuropati, penyakit vaskuler perifer, imunokompromais, penyembuhan luka yang lambat, trauma dan infeksi. (Emilija M.Missoni, 2005)

Luka yang biasanya berlangsung kronik ada empat kelompok, yaitu ulkus kaki diabetik, ulkus dekubitus, luka operasi yang tidak sembuh, ulkus

vena tungkai. (S.E.Dowd, 2011)

Menurut WHO (*World Health Organization*), kaki diabetik didefinisikan sebagai kaki pasien diabetes yang mengalami ulserasi, infeksi dan/atau destruksi jaringan profunda, dikaitkan dengan abnormal neurologik dan *peripheral vascular disease* pada tungkai bawah. Etiologi multifaktor, neuropati perifer dan iskemia adalah faktor utama pada ulkus kaki diabetik bersama dengan faktor risiko lain yang berkontribusi. Neuropati pada pasien diabetes dimanifestasikan dalam komponen motorik, otonom, sensorik. Ulkus kaki diabetik sekitar 60% dilakukan amputasi dan infeksi merupakan penyebab yang paling berperan terjadinya amputasi tersebut. Infeksi secara klinis dengan tanda-tanda sistemik (misalnya demam, menggigil, leukositosis), sekresi purulen (pus), tanda dan gejala lokalis (hangat, merah, nyeri atau nyeri tekan, indurasi). Pada luka, tanda infeksi termasuk penyembuhan yang lama, warna yang abnormal, rapuh, berbau busuk. (S. Abilash, 2015)



Gambar 4. Faktor risiko dan faktor predisposisi perkembangan ulkus kaki diabetik (Jesus M. Ramirez,2019)

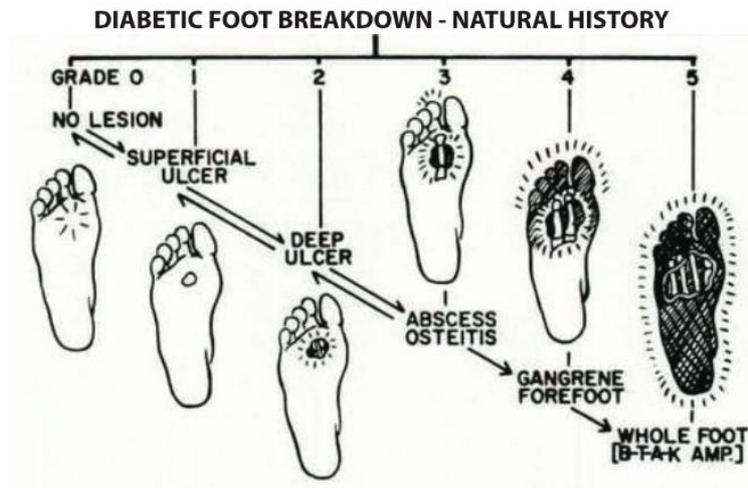
Faktor risiko pada ulkus kaki diabetik termasuk adanya neuropati (sensorik, motorik, otonom), *peripheral arterial disease* (PAD), faktor sistem imun, dan beberapa kasus akibat trauma minor yang memungkinkan perkembangan infeksi. (Jesus M. Ramirez,2019)

Ulkus kaki diabetes disebabkan tiga faktor yang sering disebut trias, yaitu: iskemi, neuropati, dan infeksi. Klasifikasi Wagner-Meggitt dikembangkan pada tahun 1970-an, digunakan secara luas untuk mengklasifikasi lesi pada kaki diabetes. Klasifikasi Wagner-Meggitt dianjurkan oleh *International Working Group on Diabetic Foot* (IWGDF) dan dapat diterima semua pihak agar memudahkan perbandingan hasil-hasil penelitian. Dengan klasifikasi ini akan dapat ditentukan kelainan yang dominan, vaskular, infeksi, atau neuropatik dengan *ankle brachial index* (ABI), *filament test*, *nerve conduction study*, *electromyography* (EMG), *autonomic testing*, sehingga pengelolaan lebih baik. Ulkus gangren dengan *critical limb ischemia* lebih memerlukan evaluasi dan perbaikan keadaan vaskularnya. Sebaliknya jika faktor infeksi menonjol, antibiotik harus adekuat. Sekiranya faktor mekanik yang dominan, harus diutamakan koreksi untuk mengurangi tekanan plantar. (Ronald W. Kartika, 2017)

a. Klasifikasi

Tabel 3. Klasifikasi kaki diabetes berdasarkan Wagner (Suhardi, 2017)

Derajat 0	Tidak ada luka terbuka, kulit utuh
Derajat 1	Ulkus diabetikum superfisial, terbatas pada kulit
Derajat 2	Ulkus menyebar ke ligament, tendon, sendi, fascia dalam tanpa adanya abses atau osteomyelitis
Derajat 3	Ulkus disertai abses, osteomyelitis, atau sepsis sendi
Derajat 4	Gangren yang terlokalisir pada ibu jari, bagian depan kaki atau tumit
Derajat 5	Gangren yang membesar meliputi kematian semua jaringan kaki



Gambar 5. Klasifikasi kaki diabetes berdasarkan Wagner-Meggitt (Kartika R.W, 2017)

Wagner classification of diabetic foot ulcers		
Grade 0	Grade 1	Grade 2
<p>No ulcer in a high-risk foot</p> 	<p>Superficial ulcer involving the full skin thickness but not underlying tissues</p> 	<p>Deep ulcer, penetrating down to ligaments and muscle, but no bone involvement or abscess formation</p> 
Grade 3	Grade 4	Grade 5
<p>Deep ulcer with cellulitis or abscess formation, often with osteomyelitis</p> 	<p>Localized gangrene</p> 	<p>Extensive gangrene involving the whole foot</p>  <p style="text-align: right; font-size: small;">MD:A.N.</p>

Gambar 6. Klasifikasi kaki diabetes berdasarkan Wagner (Suhardi, 2019)

Selain klasifikasi dari Wagner, consensus international kaki diabetik pada tahun 2003 menghasilkan klasifikasi PEDIS : (Suhardi, 2019)

1. Perfusi
 - 1) Tidak ada
 - 2) Penyakit areteri perifer tanpa iskemik
 - 3) Iskemik pada kaki
2. Extend (Ukuran (mm), Depth (dalamnya))
 - 1) Permukaan kaki, hanya sampai dermis
 - 2) Luka pada kaki sampai di bawah dermis meliputi fasia. Otot dan tendon
 - 3) Sudah mencapai tulang dan sendi
3. Infeksi
 - 1) Tidak ada gejala
 - 2) Hanya infeksi pada kulit dan jaringan ikat
 - 3) Eritema > 2 cm atau infeksi meliputi subkutan tetapi tidak ada tanda inflamasi
 - 4) Infeksi dengan manifestasi demam, leukositosis, hipotensim, azotemia
4. Sensasi hilang
 - 1) Tidak ada
 - 2) Ada

Adapun klasifikasi berdasarkan *Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb (SVS Wifl)* sebagai berikut :
(Suhardi, 2019)

W: Wound/clinical category

SVS grades for rest pain and wounds/tissue loss (ulcers and gangrene):

0 (ischemic rest pain, ischemia grade 3; no ulcer) 1 (mild) 2 (moderate) 3 (severe)

Grade	Ulcer	Gangrene
0	No ulcer	No gangrene
Clinical description: ischemic rest pain (requires typical symptoms + ischemia grade 3); no wound.		
1	Small, shallow ulcer(s) on distal leg or foot; no exposed bone, unless limited to distal phalanx	No gangrene
Clinical description: minor tissue loss. Salvageable with simple digital amputation (1 or 2 digits) or skin coverage.		
2	Deeper ulcer with exposed bone, joint or tendon; generally not involving the heel; shallow heel ulcer, without calcaneal involvement	Gangrenous changes limited to digits
Clinical description: major tissue loss salvageable with multiple (≥ 3) digital amputations or standard TMA \pm skin coverage.		
3	Extensive, deep ulcer involving forefoot and/or midfoot; deep, full thickness heel ulcer \pm calcaneal involvement	Extensive gangrene involving forefoot and/or midfoot; full thickness heel necrosis \pm calcaneal involvement
Clinical description: extensive tissue loss salvageable only with a complex foot reconstruction or nontraditional TMA (Chopart or Lisfranc); flap coverage or complex wound management needed for large soft tissue defect		

TMA, Transmetatarsal amputation.

I: Ischemia

Hemodynamics/perfusion: Measure TP or TcPO₂ if ABI incompressible (>1.3)

SVS grades 0 (none), 1 (mild), 2 (moderate), and 3 (severe).

Grade	ABI	Ankle systolic pressure	TP, TcPO ₂
0	≥ 0.80	>100 mm Hg	≥ 60 mm Hg
1	0.6-0.79	70-100 mm Hg	40-59 mm Hg
2	0.4-0.59	50-70 mm Hg	30-39 mm Hg
3	≤ 0.39	<50 mm Hg	<30 mm Hg

ABI, Ankle-brachial index; PVR, pulse volume recording; SPP, skin perfusion pressure; TP, toe pressure; TcPO₂, transcutaneous oximetry.

Patients with diabetes should have TP measurements. If arterial calcification precludes reliable ABI or TP measurements, ischemia should be documented by TcPO₂, SPP, or PVR. If TP and ABI measurements result in different grades, TP will be the primary determinant of ischemia grade.

Flat or minimally pulsatile forefoot PVR = grade 3.

I: foot Infection:

SVS grades 0 (none), 1 (mild), 2 (moderate), and 3 (severe: limb and/or life-threatening)

SVS adaptation of Infectious Diseases Society of America (IDSA) and International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF) perfusion, extent/size, depth/tissue loss, infection, sensation (PEDIS) classifications of diabetic foot infection

Clinical manifestation of infection	SVS	IDSA/PEDIS infection severity
No symptoms or signs of infection	0	Uninfected
Infection present, as defined by the presence of at least 2 of the following items: <ul style="list-style-type: none"> Local swelling or induration Erythema >0.5 to ≤ 2 cm around the ulcer Local tenderness or pain Local warmth Purulent discharge (thick, opaque to white, or sanguineous secretion) 	1	Mild
Local infection involving only the skin and the subcutaneous tissue (without involvement of deeper tissues and without systemic signs as described below). Exclude other causes of an inflammatory response of the skin (eg, trauma, gout, acute Charcot neuro-osteoarthropathy, fracture, thrombosis, venous stasis)	1	Mild

Clinical manifestation of infection	SVS	IDSA/PEDIS infection severity
Local infection (as described above) with erythema >2 cm, or involving structures deeper than skin and subcutaneous tissues (eg, abscess, osteomyelitis, septic arthritis, fasciitis), and No systemic inflammatory response signs (as described below)	2	Moderate
Local infection (as described above) with the signs of SIRS, as manifested by two or more of the following: <ul style="list-style-type: none"> Temperature $>38^\circ$ or $<36^\circ$ C Heart rate >90 beats/min Respiratory rate >20 breaths/min or PaCO₂ <32 mm Hg White blood cell count $>12,000$ or <4000 cu/mm or 10% immature (band) forms 	3	Severe ^c

PACO₂ Partial pressure of arterial carbon dioxide; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

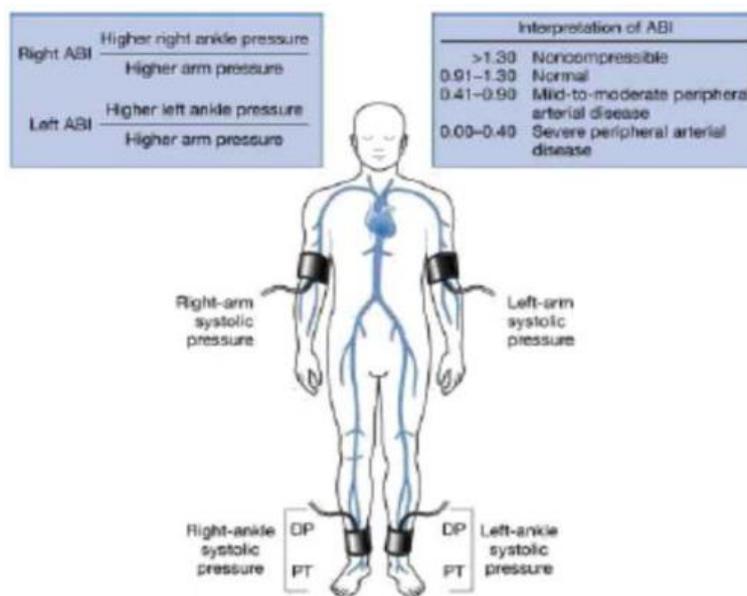
^cIschemia may complicate and increase the severity of any infection. Systemic infection may sometimes manifest with other clinical findings, such as hypotension, confusion, vomiting, or evidence of metabolic disturbances, such as acidosis, severe hyperglycemia, new-onset azotemia.

From Lipsky et al.⁵²

Gambar 7. Klasifikasi berdasarkan Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb (SVS WIfI) (Suhardi, 2017)

Ankle Brachial Index (ABI)

Pemeriksaan ABI memiliki sensitifitas 95% dan spesifisitasnya 99%. Walaupun pemeriksaan ABI adalah teknik yang lebih baik untuk diagnostik dan evaluasi PAD, namun penelitian menunjukkan bahwa ABI tidak cukup sensitif untuk mendeteksi ABI pada stadium awal. Oleh karena itu interpretasi hasil ABI harus juga melihat pada hasil pemeriksaan fisik yang lain . Ankle brachial index adalah penilaian perfusi pada ekstremitas bawah, yang membandingkan tekanan darah sistolik di daerah pergelangan kaki dibagi dengan tekanan darah sistolik pada lengan. (Krishna W. Sucipto, 2019)



Gambar 8. Intrepretasi Hasil *Ankle Brachial Index* ABI (Krishna W.Sucipto, 2019)

Penilaian ABI : (Krishna W .Sucipto, 2019)

- 1) >1,4 : Tidak konklusif karena pembuluh darah yang tidak terkompresi
- 2) 1,0 – 1,4 : Normal; penyakit arteri perifer dapat disingkirkan pada sebagian besar pasien
- 3) 0,9 : Borderline

4) $<0,9$: Abnormal and diagnostik untuk penyakit arteri perifer

5) $<0,4$ Critical limb ischaemia

Klasifikasi ini juga dapat memberikan gambaran akan resiko amputasi pada pasien, sehingga dokter yang menangani dapat mempersiapkan dan mengedukasi pasien. Resiko amputasi berdasarkan kondisi klinis dan klasifikasi Wifl, yaitu :

Tabel 4. Risiko amputasi berdasarkan kriteria Wifl (Suhardi, 2017)

Risiko Amputasi	Derajat Klinis	Skor Wifl
Sangat rendah	Derajat 1	W0 I0 fl0,1 W0 I1 fl0 W1 I0 fl1,0 W1 I1 fl0
Rendah	Derajat 2	W0 I0 fl2 W0 I1 fl1 W0 I2 fl0,1 W0 I3 fl0 W1 I0 fl2 W1 I2 fl0 W2 I0 fl0,1
Sedang	Derajat 3	W0 I0 fl3 W0 I2 fl1,2 W0 I3 fl1,2 W1 I0 fl3 W1 I1 fl2 W1 I3 fl0,1 W2 I0 fl2 W2 I1 fl0,1 W2 I2 fl0 W3 I0 fl0,1

Tinggi	Derajat 4	W0 I2,3 fl3 W1 I1 fl3 W1 I2,3 fl2,3 W2 I0 fl3 W2 I1 fl2,3 W2 I2 fl1,2,3 W3 I0 fl2,3 W3 I1,2,3 fl0,1,2,3
---------------	------------------	--

b. Penatalaksanaan

a) Pencegahan Ulkus Diabetikum

Pencegahan Ulkus diabetikum mengambil peran cukup penting bagi pasien-pasien dengan ulkus diabetikum. Pencegahan terjadinya kaki diabetes mengurangi angka kejadian komplikasi akibat ulkus diabetikum yang berujung pada amputasi. Hampir 80% amputasi yang berhubungan dengan diabetes terjadi pada pasien dengan ulkus diabetikum. Maka dari itu, beberapa langkah preventif yang harus dilakukan, antara lain: (Suhardi, 2017)

1. Pasien dengan diabetes direkomendasikan untuk melakukan pemeriksaan kaki berkala oleh dokter umum atau praktisi yang memiliki kemampuan dalam perawatan kaki. Frekuensi pengecekan tergantung pada resiko pada kaki tiap individu (pekerjaan, kemandirian yang terbatas, lamanya menderita diabetes, dll). Pemeriksaan termasuk pemeriksaan neuropathy, palpasi pulsasi distal kaki, ABI (ankle brachial index), deformitas pada kaki untuk menentukan titik tekanan (pressure point) dan pembentukan kalus. ABI merupakan gold standard tes untuk mengetahui aliran darah dan tekanan ekstremitas dengan spesifisitas 97% dan sensitivitas 63%.
2. Edukasi yang baik kepada pasien dan keluarga pasien mengenai perawatan kaki yang baik dan tepat terbukti secara empiris dan lebih

efektif dari segi biaya. Edukasi ini dapat dilakukan oleh dokter umum, perawat, dan tenaga medis lainnya yang mengetahui dasar dari perawatan kaki, kalus, kuku, dan penggunaan sepatu. Pada penggunaan sepatu direkomendasikan kepada pasien diabetes dengan resiko tinggi untuk menggunakan sepatu khusus, namun untuk pasien diabetes resiko sedang, tidak disarankan.

3. Kontrol gula darah yang adekuat untuk mengurangi resiko terjadinya ulkus diabetikum dan infeksi, dengan resiko amputasi. Kontrol gula darah yang direkomendasikan adalah angka $hba1c < 7.0\%$. Pengontrolan gula darah memberikan dampak yang nyata pada pasien diabetes berisiko rendah.
4. Tidak direkomendasikan untuk dilakukan profilaksis revaskularisasi arterial untuk mencegah terjadinya ulkus diabetikum. Indikasi untuk revaskularisasi arterial harus sesuai dengan standard, yaitu adanya klaudikasio yang berat, nyeri saat istirahat, dan ada jaringan yang mati. Hal ini dikarenakan ulkus diabetikum primer jarang diakibatkan oleh gangguan dari aliran darah pada arteri besar, namun lebih kepada gait yang abnormal dan distribusi berat tubuh pada kaki yang tidak seimbang.

b) Off-loading

Off-loading dilakukan pada pasien-pasien diabetes yang sudah mengalami ulkus. Prinsip *off-loading* merupakan salah satu komponen penting dalam perawatan menangani ulkus diabetikum, yaitu dengan mengurangi beban tubuh pada kaki yang terkena ulkus. Terdapat 4 prinsip *off-loading* yang direkomendasikan, antara lain : (Suhardi, 2017)

1. Pasien diabetes dengan ulkus di daerah plantar disarankan menggunakan *total contact cast* (TCC).
2. Pasien diabetes dengan ulkus yang memerlukan penggantian dressing secara berkala direkomendasikan menggunakan *removable cast walker* (RCW).
3. Pasien diabetes dengan ulkus tidak di daerah plantar

direkomendasikan menggunakan alat bantu yang dapat meringankan tekanan pada daerah ulkus, seperti sandal surgical.

4. Pasien diabetes resiko tinggi dengan ulkus yang sudah sembuh, atau dengan riwayat ulkus atau amputasi kaki parsial atau kaki *Charcot*, direkomendasikan menggunakan alas kaki terapeutik yang spesifik untuk pencegahan ulkus baru atau rekuren.

c) Diagnosis Ulkus Diabetikum yang Disertai Osteomyelitis

Diagnosis ada tidaknya osteomyelitis pada ulkus diabetikum penting untuk mengetahui tindakan lanjut yang harus dilakukan dan perlu tidaknya tindakan amputasi pada pasien. Pada pasien dengan ulkus diabetikum terinfeksi yang diikuti luka terbuka, disarankan untuk melakukan tes *probe to bone* (PTB) untuk diagnosis ada tidaknya osteomyelitis. PTB memiliki 60% sensitivitas dan 91% spesifisitas dalam mendiagnosis osteomyelitis. Tetapi pada pasien dengan infeksi ulkus diabetikum yang masih baru, pemeriksaan yang dianjurkan adalah foto radiologi polos pada kaki yang terkena, karena dari foto polos radiologi dapat terlihat tidak hanya abnormalitas pada tulang, namun juga gas yang ada pada jaringan halus dan benda asing yang radiopaque. Jika pasien dengan ulkus diabetikum dicurigai adanya abses pada jaringan atau dengan diagnosis osteomyelitis yang masih meragukan, MRI merupakan pilihan untuk diagnosis disamping foto polos radiologi. Setelah diagnosis osteomyelitis ditegakkan, maka pemberian antibiotik empiris sebaiknya berdasarkan dengan hasil biopsi dan kultus tulang yang terinfeksi. Tindakan debridemen pada tulang juga dilakukan guna evakuasi kuman secara radikal dan mempercepat proses penyembuhan.

d) Perawatan Luka

Perawatan luka pada ulkus diabetikum memerlukan tindakan irigasi dan debridemen yang sering, dressing pelindung, kontrol infeksi dan inflamasi, serta off-loading dari plantar pedis yang terkena. Evaluasi

yang direkomendasikan berselang 1-4 minggu dengan monitor ukuran luka dan proses penyembuhan. Dressing luka yang digunakan sebaiknya dapat menjaga kelembaban dari dasar luka, mengontrol eksudat, dan mencegah terjadinya maserasi pada kulit sekitar yang masih intak. Kelembaban dasar luka pada luka terbuka penting dalam proses penyembuhan luka, maka dari itu dressing yang disarankan adalah non-adherent dressing dalam menjaga kelembaban dasar luka. Pada jaringan- jaringan yang dianggap tidak vital lagi dan jika terdapat callus, dapat dilakukan debridemen secara tajam. (Suhardi, 2017)

Dalam perawatan luka, terdapat beberapa metode dan bahan, dari yang konvensional sampai dengan yang saat ini masih dikembangkan. Dalam metode konservatif, bahan-bahan yang digunakan masih sederhana, seperti cairan normal salin yang digabungkan dengan povidone iodine atau dengan zinc oxide yang ditutup dengan kassa. Sedangkan pada metode modern menggunakan bahan-bahan yang lebih kompleks dalam menjaga kondisi luka agar lebih kondusif untuk proses penyembuhan, seperti hydrocolloid dengan atau tanpa silver, hydrophobic dressing, coal dressing, dan bahan- bahan yang masih dikembangkan seperti gel plasma kaya trombosit. Dari beberapa penelitian yang membandingkan kedua metode dan bahan ini, didapatkan keunggulan yang signifikan pada metode dan bahan yang modern pada penyembuhan luka secara keseluruhan, dibandingkan dengan metode dan bahan yang konvensional. Namun hal ini tidak membuat para klinisi meninggalkan cara yang konvensional karena keterbatasan kesediaan bahan dan modal (cost effectiveness). (Suhardi, 2017)

Pemberian terapi adjuvant bila ulkus diabetikum tidak menunjukkan perbaikan setelah terapi selama minimal 4 minggu. Disebut perbaikan bila ada pengurangan area luka >50%. Terapi adjuvan yang direkomendasikan termasuk terapi tekanan negatif, terapi biologis (PDGF, terapi selular, produk matriks ekstraselular, produk dari

membran amnion), dan terapi hiperbarik oksigen. Pilihan pemberian terpai adjuvan tergantung pada kondisi klinis pasien, ketersediaan terapi, dan efektivitas biaya, tidak ada urutan yang pasti dalam terapi adjuvant. (Suhardi, 2017)

e) PAD (Peripheral Artery Disease) pada Ulkus Diabetikum

Insiden PAD pada penderita diabetes meningkat secara signifikan dalam 2 dekade terakhir ini. Karena hal itu, proporsi pasien diabetes dengan luka iskemik atau neuroiskemik juga meningkat dibandingkan dengan luka neuropati. American Diabetes Association merekomendasikan untuk dilakukan pemeriksaan ABI pada penderita diabetes saat umurnya mencapai 50 tahun. Nilai ABI <0.8 mempunyai resiko amputasi yang lebih tinggi. Selain ABI, pemeriksaan TcPo₂ juga berfungsi sebagai pemeriksaan untuk memprediksi resiko amputasi dan diagnosis ada tidaknya PAD pada pasien. Pada pasien ulkus diabetikum yang disertai PAD, revaskularisasi baik secara surgical bypass ataupun terapi endovascular. Beberapa literature mengatakan tidak ada perbedaan hasil yang signifikan antara revaskularisasi dengan bypass terbuka dengan terapi endovascular. Pemilihan tindakan intervensi tergantung pada derajat iskemia, luas arteri yang terkena, luas luka, ada tidaknya infeksi, dan keahlian dari praktisinya. Infeksi sekunder pada ulkus memperberat prognosis dari anggota gerak pada pasien diabetes disertai ulkus dan PAD. Dalam hal ini, kontrol terhadap infeksi harus dilakukan terlebih dahulu sebelum dilakukannya revaskularisasi, terlebih bila luka tidak merespon baik terhadap perawatan luka yang telah dilakukan. (Suhardi, 2017)

c. Prognosis

Prognosis kaki diabetik bergantung pada berbagai faktor yang terlibat dalam patofisiologi, komplikasi, dan penyakit yang menyertai. Penatalaksanaan holistik harus ditekankan untuk menurunkan mortalitas dan morbiditas kaki diabetik. (Ronald W. Kartika, 2017)

Angka mortalitas kandidemia *C.auris* sekitar 30-60%. (A.Chowdhary, 2016)

C. CANDIDA AURIS PADA ULKUS DIABETIK

Luka kronis adalah diskontinuitas kulit yang terjadi dalam waktu lama (lebih dari 6 minggu) atau yang seringkali berulang. Banyak faktor yang dapat menyebabkan tertundanya proses penyembuhan luka. Penyakit kronis, kelainan vaskular, diabetes, gangguan neurologis, defisiensi nutrisi, usia tua, dan faktor lokal, misalnya tekanan atau infeksi dapat mengganggu proses penyembuhan (Fatma Rosida, 2015)

Kurangnya kepastakaan yang membahas infeksi jamur pada ulkus kaki diabetik, sehingga pasien hanya diterapi dengan antibiotik. Jaringan profunda pada ulkus biasanya tidak dikirim untuk kultur dan sensitivitas jamur baik karena kurangnya kepastakaan maupun karena keyakinan bahwa tidak ada infeksi jamur pada ulkus kaki diabetik. Dari laporan studi yang memeriksa 100 sampel ulkus kaki diabetik didapatkan 18 sampel positif jamur. (S. Abilash, 2015).

Suatu menyebutkan bahwa frekuensi infeksi fungal sebesar 19,1% pada pasien kaki diabetik. (Omid R.M. Siavash, 2016).

Spesies *candida* adalah isolat ragi yang paling umum ditemukan pada ulkus sekitar 5-21%. (J.Nithyalakshmi, 2014). Studi lain menyebutkan bahwa infeksi hanya oleh jamur pada pasien ulkus kaki diabetik yaitu 31,8% dan infeksi campuran jamur dan bakteri sebesar 68,2%.. (Emilija M. Missoni,2005)

Ulkus diabetik bisa terjadi di masyarakat dengan prevalensi mulai dari 5% hingga 10%. Penyembuhan luka yang tertunda dengan seringnya rekurensi merupakan karakteristik dari kaki diabetik, akibatnya risiko amputasi pada kelompok pasien ini sepuluh kali dibandingkan dengan individu non diabetes. Mikroorganisme sebagai penyebab infeksi yang paling banyak adalah bakteri, tetapi ada beberapa melaporkan adanya infeksi jamur terutama *candida spp* paling sering didapatkan pada ulkus

diabetik, prevalensinya sekiraat 5-21%. Flukonazol direkomendasikan sebagai pilihan terapi utama untuk pengobatan *candida*. Namun resistensi terhadap flukonazol semakin banyak dilaporkan dan menjadi perhatian. Jenis *candida spp* yang paling banyak resisten flukonazol adalah *Candida auris*. Dilaporkan dari 1438 pasien yang menderita kaki diabetik *nonhealing* selama lebih dari 18 bulan dilakukan pemeriksaan kultur jamur, dimana prevalensi dengan kultur jamur positif candida sebesar 75% (151/200) dengan spesies *C. parapsilosis* 30% (60/200), *C. albicans* 14,5% (29/200), *Candida auris* 5,5%(10/17) (C. S Arun, 2019)

Pada studi lain menyebutkan dari 142 sampel ulkus kaki diabetik sebanyak 22 isolat candida dan diidentifikasi *C. albicans* 14 sampel (63,63%), *C.tropicalis* 4 sampel (18,18%), *C. parapsilosis* sebanyak 2 sampel (9,09%) (J. Nithyalakshmi,2014)



Gambar 9. Contoh ulserasi yang disebabkan oleh *candida, spp* (A. H. Heald,2001)

D. 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 *C.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)

Sabouraud dextrose agar (SDA) ditemukan oleh Raymond Sabouraud (1864-1938) seorang ahli dermatologi berkebangsaan Perancis. Pemeriksaan kultur dilakukan dengan mengambil sampel cairan atau kerokan sampel pada tempat infeksi, kemudian diperiksa (Vivi K. Mutiawati V.K., 2016)

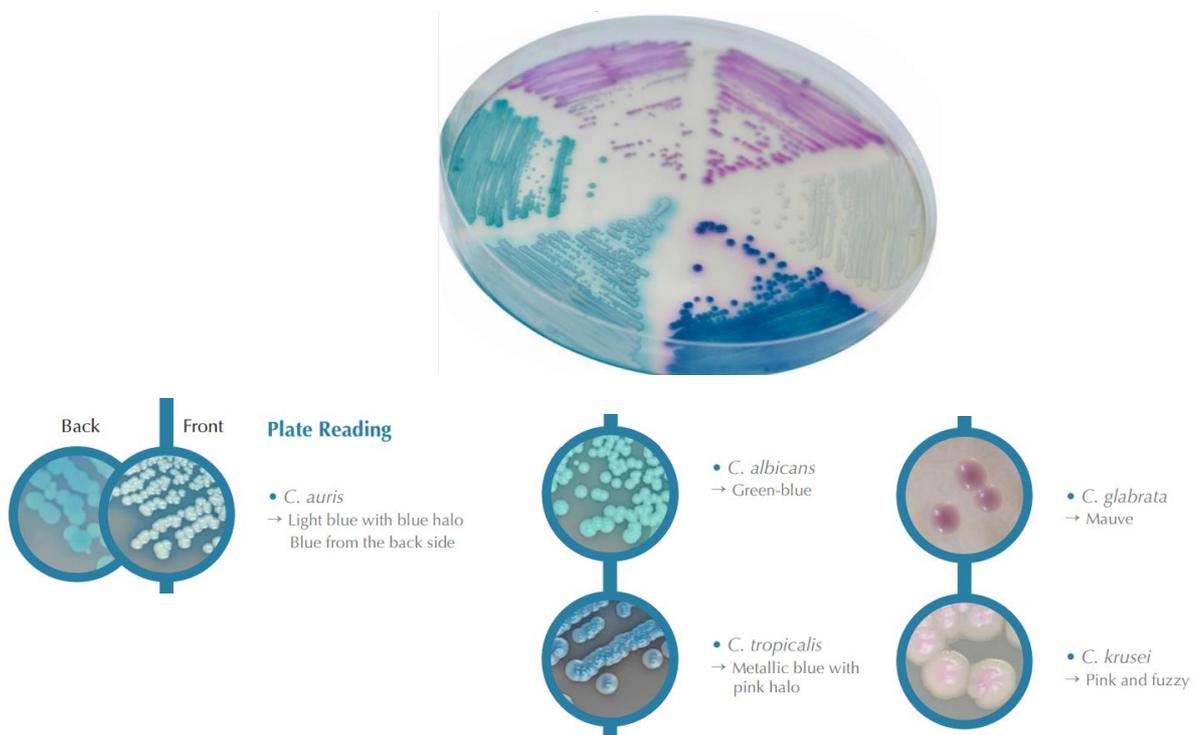
Suatu penelitian yang ditemukan *c.auris* pada 112 sampel, dimana 55 isolat berasal dari kultur darah dan 57 isolat dari sampel klinik lainnya (urin, eksudat purulen, rektal, vulva, aksilla, swab orofaring dan hidung, *Central Venous Catheter (CVC)*). (Alba C. Ruiz, 2018)

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 fungal. Ragi sering tumbuh pada SCA. Jenis jamur yang sering diidentifikasi pada kultur yaitu *C. parapsilosis*, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. 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)

Species	Color at 36 h, 37 °C, CHROMagar™ Candida Plus	Color at 48 h, 37 °C, CHROMagar™ Candida
<i>C. albicans</i>	Turquoise blue/green	Green
<i>C. krusei</i>	Pink to purple with white edges	Pink, fuzzy
<i>C. glabrata</i>	Pink to purple	Mauve-brown
<i>C. tropicalis</i>	Metallic blue with pink halo	Metallic blue
<i>C. auris</i>	Light blue with blue halo	White to mauve
<i>C. parapsilosis/orthopsilosis</i>		Light blue
White to mauve		
<i>C. lusitaniae</i>	Pink to purple	White to mauve

Gambar 10. Warna koloni CHROMagar. (Juan V. Mulet et al., 2020)

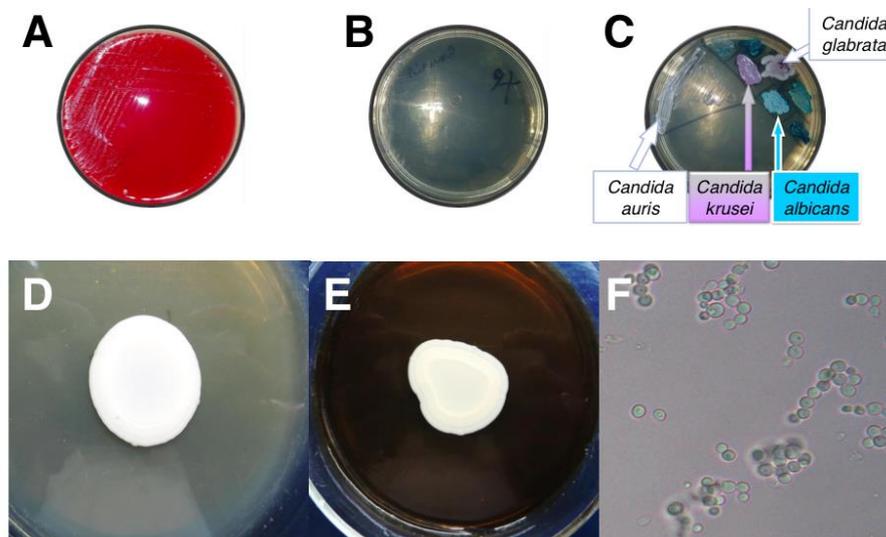


Gambar 11. Koloni spesies *Candida* pada CHROMagar. (CHROMagar.com)

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

Pemeriksaan dengan CHROMagar pada *C.auris*, *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* dengan spesififikasi 100% dan sensitivitas 100%, sedangkan untuk *C.glabrata* spesififikasi 93,8% dan sensitivitas sekitar 73,3% (Juan V. Mulet et al., 2020)

Media kromogenik baru yaitu CHROMagar merupakan pilihan untuk mendeteksi dan identifikasi *C.auris* dan spesies *Candida* lainnya. Identifikasi yang tidak jelas harus dikonfirmasi dengan metode pemeriksaan lainnya. (Juan V. Mulet et al., 2020)



Gambar 12. *Candida auris*, A) Kultur primer pada Columbia Agar, B) Kultur primer pada HiCrome Candida Agar (M1297A), C) Membandingkan dengan spesies lain pada medium yang sama, D) Koloni *giant* pada *Sabouraud dextrose* agar, E) Pada Wort agar, F) Mikroskopi (N. Vasilyeva, 2018)

E. PEMERIKSAAN CANDIDA AURIS DENGAN PCR

Teknik identifikasi tambahan pada *C.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 Polomerase 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)

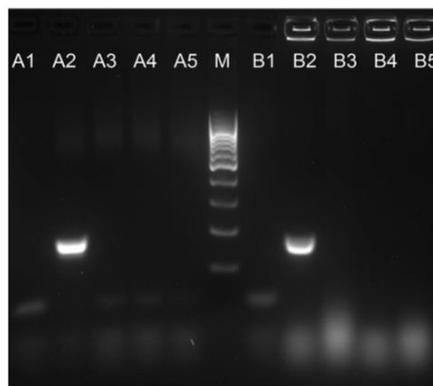
Akurasi *real time* PCR untuk mendeteksi *C.auris* pada swab pasien sekitar 98%, dengan sensitivitas dan spesifitas klinis sekitar 89% dan 99%. (L.Leach,2018)

Suatu penelitian menyebutkan, koloni ragi yang baru tumbuh diambil dengan pipet dan disuspensi pada 20 ul larutan NaOH 20Mm, sehingga mengandung sekitar 2-13 x 10⁶ sel ragi. Sel dilisiskan dengan inkubasi 10-15 menit pada suhu 95°C, setelah itu, 3µl digunakan secara langsung sebagai template PCR pada reaksi 25 ul. 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 *C.auris* dieksekusi pada suhu 60°C. Produk PCR dianalisis pada gel agarose 2%. Kebanyakan kasus, skrining *C. auris* menggunakan kombinasi dua pasang primer. (Alba C. Ruiz, 2018)

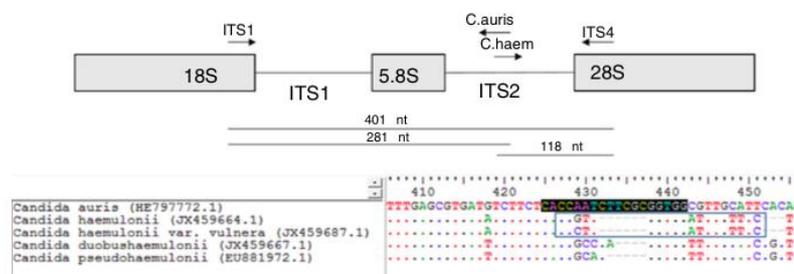
Tabel 5. Primer *C.auris* (Milena Kordalewska, 2017)

Primer	Sequence	Spesifisitas
CauF	5'- CGCACATTGCGCCTTGGGG TA-3'	<i>C.auris</i>
CauR	5'- GTAGTCCTACCTGATTTGAG GCGAC-3'	
CauRelF	5'- GCGATACGTAGTAGTATGAC TTGCAGACG-3'	<i>C.auris</i> dan spesies lainnya (<i>C.duobushaemulonii</i> , <i>C. haemulonii</i> , dan <i>C. lusitaniae</i>)
CauRelR	5'- CAGCGGGTAGTCCTACCTGA -3'	

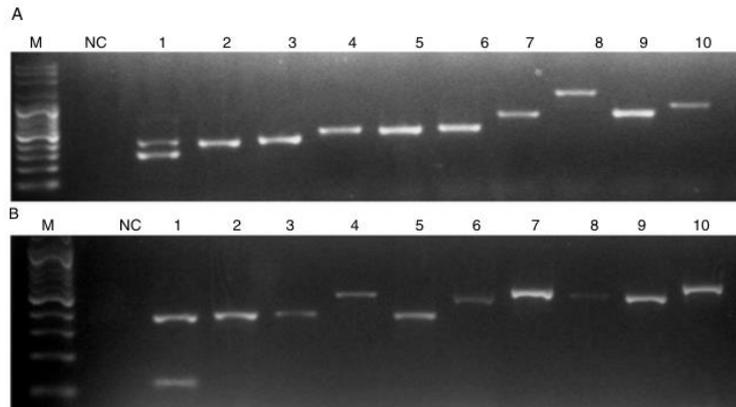
Pada pemeriksaan PCR dengan menggunakan primer spesifik yang dapat mengidentifikasi *C. auris* dan ada yang juga terkait *candida* spesies lain seperti *C. duobushaemulonii*, *C. haemulonii*, dan *C. lusitaniae* (table 5). Amplikon didesain untuk meliputi fragmen 5.8S, semua ITS2, dan fragmen 28S. Primer CaUF dan CauR didesain selektif *amplify* produk PCR 163-bp-long yang hanya spesifik pada *C.auris*. Primer CauRelF dan CauRelR didesain selektif *amplify* produk PCR dari *C.auris*, *C. duobushaemulonii*, *C. haemulonii*, dan *C. 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 *C.auris*, tidak ada produk PCR yang dideteksi untuk isolat fungal yang lain (100% sensitive dan 100% spesifik) (Milena Kordalewska, 2017)



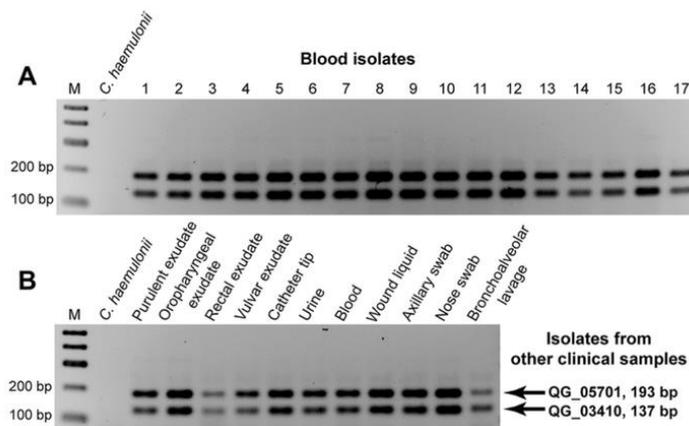
Gambar 13. PCR spesifik pada *Candida auris* (Milena Kordalewska, 2017)



Gambar 14. Representasi rDNA fungal. Garis menunjukkan ukuran band PCR yang diharapkan (Laura Theill,2018)

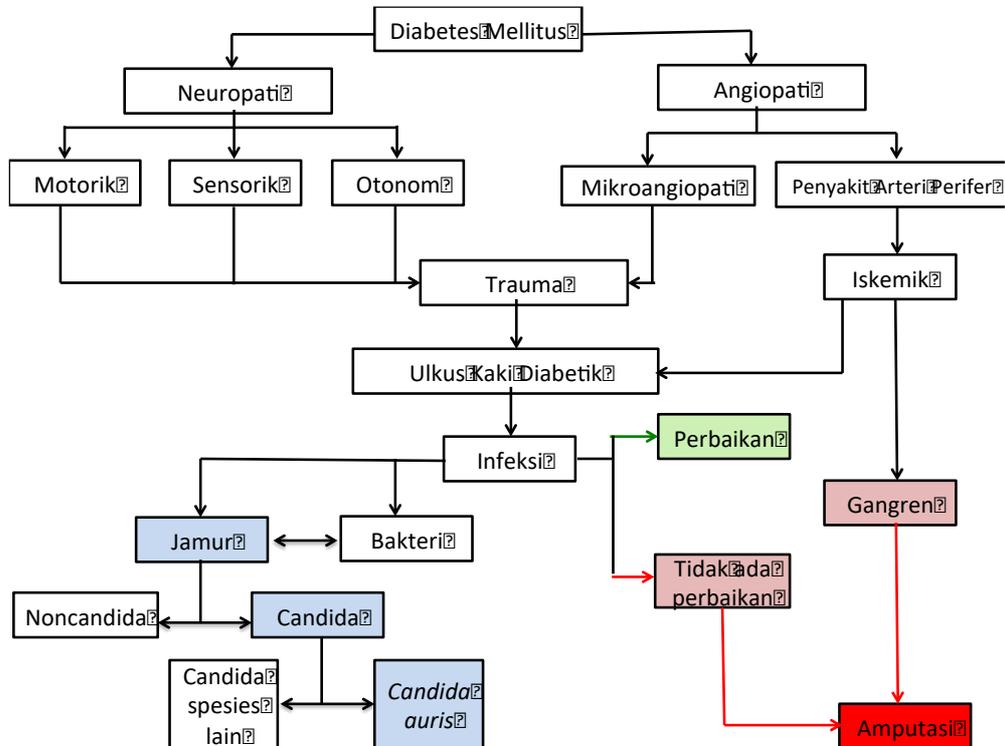


Gambar 15. Elektroforesis PCR dalam gel agarosa 1,2%. (M) Marker ukuran molekul, (NC) Negative Control. Jalur (A) Electrophoresis of the PCRs resolved in a 1.2% agarose gel. M, molecular size marker. NC, negative control. (A) Lanes: 1, *C. auris*; 2, *C. pseudohaemulonii*; 3, *C. sake*; 4, *Cryptococcus neoformans*; 5, *C. krusei*; 6, *C. dubliniensis*; 7, *Rhodotorula glutinis*; 8, *S. cerevisiae*; 9, *C. famata*; 10, *C. guilliermondii*. Jalur (B) : 1, *C. haemulonii*; 2, *C. pseudo- haemulonii*; 3, *C. duobushaemulonii*; 4, *C. orthopsilosis*; 5, *C. lusitaniae*; 6, *C. albicans*; 7, *C. neoformans*; 8, *C. parapsilosis*; 9, *C. tropicalis*; 10, *C. nivariensis*. (Laura Theill,2018)

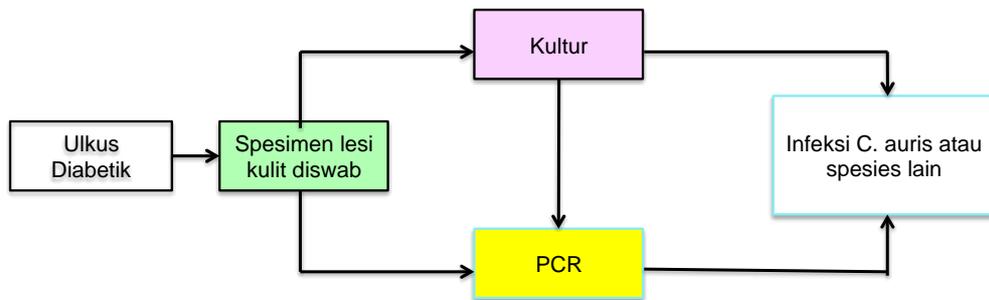


Gambar 16. Identifikasi PCR pada isolate *C.auris* yang dikumpulkan pada rumah sakit di Spanyol dengan menggunakan primer QG37_03410 dan QG37_05701. A) Isolat pada darah, B) Isolat dari sampel klinis lainnya, *C. haemulonii* digunakan sebagai kontrol negatif. (Alba C. Ruiz, 2018)

F. KERANGKA TEORI



G. KERANGKA KONSEP



Keterangan :

Variabel bebas :

Variabel antara :

Variabel kontrol :

Variabel tergantung :