

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Candiduria

##### 2.1.1 Definisi

Invasi jamur khususnya *Candida* spp. bisa terjadi pada berbagai organ tubuh seperti kulit, saluran pencernaan, saluran pernafasan dan saluran kemih.<sup>5</sup> Invasi *Candida* spp pada saluran kemih dapat diketahui dengan ditemukannya *Candida* spp pada urin atau yang disebut candiduria. Kriteria candiduria dapat ditegakkan jika ditemukan *Candida* spp,  $\geq 10^3$  CFU/ml urin.<sup>5,6</sup>

##### 2.1.2 *Candida* spp.

*Candida* spp. termasuk dalam salah satu penyebab mikosis oportunistik. Pasien dengan gangguan pertahanan penjamu rentan terhadap fungi yang terdapat dimana-mana, tetapi orang sehat yang terpajan biasanya resisten.<sup>15</sup> Pada banyak kasus, tipe fungi dan perjalanan penyakit infeksi mikotik ditentukan oleh keadaan predisposisi penjamu. Sebagai anggota flora mikroba normal, *Candida* dan ragi serumpun merupakan oportunistik endogen.<sup>16</sup> Infeksi yang disebabkan karena candida disebut dengan candidiasis. Infeksi yang ditimbulkan dapat akut atau kronis dan superficial atau profunda.<sup>17</sup>

*Candida* spp. juga merupakan mikroorganisme eukariotik yang umumnya bersifat dimorfik, tumbuh sebagai *yeast* (sel ragi bertunas), pseudohifa, dan/atau hifa sejati. *Yeast* berbentuk oval dengan diameter 3-6  $\mu\text{m}$  dan bereproduksi melalui tunas. Bila tunas tunas terus tumbuh tetapi tidak dapat melepaskan diri, mereka membentuk rantai sel-sel yang memanjang yang tertarik pada septasi-septasi diantara sel-sel, disebut dengan pseudohifa. Meskipun sebagian besar *Candida* spp. dapat tumbuh sebagai bentuk *yeast* dan filamen,

tetapi beberapa spesies *Candida* spp. mempunyai ciri khas tersendiri antara lain *C.albicans* dan *C.dublinsiensis* yang mampu membentuk hifa sejati, *C.parapsilosis* dan *C. tropicalis* yang tumbuh sebagai bentuk *yeast* ataupun pseudohifa, serta *C.glabrata* yang sepanjang hidupnya berbentuk *yeast*.<sup>17</sup>

Etiologi terbanyak dari candidiasis adalah *C.albicans*.<sup>2</sup> Dari berbagai penelitian yang telah dilakukan, 60% dari spesies *Candida* spp. yang diisolasi dari tempat infeksi merupakan *C.albicans*.<sup>2,16,18</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan sebelumnya, *C.albicans* ditemukan sebanyak 446 (51,8%) dari 861 pasien dengan candiduria, diikuti oleh *C.glabrata* (15,6%) kemudian sekitar 10% dari jenis *Candida* spp yang lain.<sup>19</sup>

Pada tes morfologi sederhana yang dilakukan untuk membedakan *C.albicans* dengan *Candida* spp yang lain yaitu dengan menanamkan bahan kedalam agar dextrosa glukosa sabouroud, kemudian disimpan dalam suhu kamar 37°C. Identifikasi untuk *C.albicans* dilakukan dengan membiakannya pada corn meal agar. Pada media ini, akan membentuk *chlamydoconidia* dan pada serumnya akan membentuk *germ tube*. Bila terbentuk *germ tube* maka kesimpulannya adalah *C.albicans*.<sup>20</sup>

Faktor virulensi dari *Candida* yaitu berasal dari dinding sel dan sifat dimorfik dari *Candida*.<sup>21</sup>

### **2.1.3 Epidemiologi**

Candiduria pertama kali dilaporkan pada tahun 1910. Kemudian pada penelitian tahun 1957, melaporkan bahwa telah ditemukan Candiduria sebanyak 15 dari 1500 pasien. Dan lebih dari 50% dari 15 pasien tersebut menderita diabetes dan minum antibiotik.<sup>22</sup> Pada penelitian selanjutnya yang dilakukan<sup>23</sup> pada tahun 1972, mereka menemukan kultur urin positif sebanyak 10 dari 440 orang sehat.<sup>23</sup> Bakteriuria nosokomial dan candiduria meningkat sampai 25% pada pasien yang memakai kateter urin  $\geq 7$  hari.<sup>24</sup> *Candida* spp. sekarang menjadi organisme terbanyak yang diisolasi dari sediaan urin pada pasien ICU.<sup>24</sup> Sebuah

studi yang dilakukan, menunjukkan bahwa 26,5% dari semua infeksi kemih berhubungan dengan penggunaan kateter yang lama.<sup>25</sup> Studi berikutnya menemukan bahwa 11% dari specimen urin pasien leukemia dan transplantasi sumsum tulang yang diuji dilaboratorium positif ragi.<sup>26</sup> Oleh karena itu, prevalensi candiduria bervariasi di rumah sakit dan yang paling umum terjadi pada pasien di unit perawatan intensif.<sup>26,27</sup>

Pada hampir semua epidemiologi penelitian, baik prospektif dan retrospektif, telah menyimpulkan bahwa, meskipun *C. albicans* adalah spesies yang paling umum ditemui, namun spesies *non-Candida albicans* juga sering ditemui (misalnya pada orofaring dan vagina), kemungkinan dikarenakan adanya selektivitas pH untuk *non-albicans spesies*. Dalam  $\pm 10\%$  pasien, lebih dari 1 spesies *Candida* spp. ditemukan secara bersamaan, dan sering candiduria berdampingan dengan atau mengikuti bakteriuria.<sup>1</sup> Data kultur urin laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUP Dr. Kariadi Semarang pada tahun 2011 menunjukkan adanya candiduria sebanyak 172 dari 1552 pasien ISK.

#### **2.1.4 Patogenesis**

Patogenesis infeksi *Candida* spp. sangat kompleks dan beragam untuk tiap spesies.<sup>1</sup> Kemampuan adhesi *Candida* spp. pada epitel saluran cerna dan saluran kemih benar-benar perlu diperhatikan. *Candida* spp. umumnya berkolonisasi dipermukaan mukosa.<sup>8</sup> Fibronektin, komponen matrix ekstraseluler dari tubuh memiliki peranan dalam langkah awal dan proses diseminata dari infeksi *Candida* spp. Hal tersebut disebabkan karena fibronektin memiliki peranan dalam adhesi dan migrasi sel. Interaksi fibronektin dengan reseptornya menghasilkan satu jalur, yang lewat jalur ini, bagian luar sel dapat berinteraksi dengan bagian dalam dan dengan demikian akan mempengaruhi perilaku sel. Melalui interaksi dengan reseptor selnya, fibronektin memainkan peranan penting dalam perlekatan sel pada matriks ekstraseluler.<sup>8</sup> Fibronektin juga terlibat dalam migrasi sel dengan menyediakan tapak pengikatan bagi sel

dan dengan demikian membantunya untuk mengemudikan jalannya lewat matriks ekstraselluler, hal ini yang mungkin terjadi pada proses diseminata dari infeksi *Candida* spp.<sup>8</sup> *Candida albicans* mempunyai enzim *aspartil protease* dimana semakin tinggi kadar protease ini maka kemampuan patogen *Candida albicans* juga semakin meningkat.<sup>28</sup> Molekul hydrophobic pada permukaan *Candida albicans* juga ikut berperan dalam proses patogenesis bahkan sifat hydrophobisitas ini memiliki kaitan kuat dengan proses adhesi *Candida albicans*. Selain itu, *phospolipase* juga berperanan dalam patogenitas infeksi *Candida albicans*. Pada percobaan binatang, semakin tinggi kadar *phospolipase*, semakin tinggi pula mortalitasnya. Kemampuan memproduksi pseudohifa dan hifa pada *Candida albicans* juga ikut berperan dalam proses patogenesis.<sup>6</sup>

Faktor-faktor sistemik dalam rangka pertahanan melawan infeksi saluran kemih yang disebabkan oleh *Candida* spp. tidak diketahui dengan pasti, tetapi dari sekresi kelenjar prostat laki-laki dan kelenjar periuretra wanita pernah dilaporkan bahwa ada fungistatik atau penghambatan pertumbuhan jamur.<sup>8</sup> Selain itu, penghambatan pertumbuhan *Candida* spp., oleh flora normal lain di membran mukosa juga merupakan salah satu pertahanan diri untuk melawan infeksi *Candida* spp.<sup>8</sup> Candidiasis pada saluran kemih bagian bawah biasanya mengakibatkan infeksi ascendens, sedangkan infeksi parenkim ginjal sering diikuti adanya candidemia.<sup>6</sup>

Proses patogenesis terjadinya candiduria meliputi dua cara yaitu:

1. Infeksi ascenderen

Infeksi ascendens adalah infeksi saluran kemih yang paling sering terjadi.<sup>1</sup> Hal ini lebih sering terjadi pada wanita dari pada laki-laki karena wanita memiliki urethra yang lebih pendek dan sering terjadi kolonisasi *Candida* spp pada vulvovestibuler.<sup>1</sup> Kateterisasi dapat menyebabkan infeksi karena menyebabkan masuknya organisme selama proses kateterisasi atau karena perpindahan organisme kedalam saluran kemih disepanjang kateter yang berasal

dari permukaan eksternal peri-urethra.<sup>1,24</sup> Infeksi ascenderen yang berasal dari saluran kemih dapat menyebabkan infeksi saluran kemih bagian atas, terutama bila terjadi refluks vesikoureter atau terjadi sumbatan pada aliran urin. Hal ini dapat menyebabkan terjadinya pielonefritis akut dan candidemia.<sup>4</sup>

## 2. Hematogen

Penyebaran hematogen adalah rute penyebaran yang paling umum menyebabkan infeksi ginjal misalnya candidiasis ginjal. Suatu studi menunjukkan bahwa 90% pasien candidiasis yang meninggal, memiliki keterlibatan dengan ginjal saat diotopsi.<sup>29</sup> Infeksi ginjal terisolasi hematogen setelah candidemia terjadi.<sup>1,29</sup>

### 2.1.5 Diagnosis

Ditemukannya *Candida* spp. dalam urin dapat menunjukkan adanya kontaminasi, kolonisasi, atau infeksi.<sup>1</sup> Kontaminasi dalam spesimen urin merupakan hal yang umum, terutama jika spesimennya berasal dari pengumpulan urin yang suboptimal dari pasien yang dikateterisasi atau pada wanita yang ada kolonisasi jamur pada daerah vulvovestibular. Jumlah koloni yang tinggi menunjukkan adanya kontaminasi dari jamur.<sup>1,14</sup> Tidak ada metode yang dapat dipercaya untuk membedakan antara kolonisasi dan infeksi.<sup>14</sup>

Penelitian telah membuktikan bahwa jumlah koloni yang lebih besar dari  $10^4$  CFU/ml urin menunjukkan adanya infeksi pada pasien tanpa kateter urin menetap. Hal tersebut kontras, karena renal candidiasis bermakna secara klinis jika ditemukan koloni sebanyak  $10^3$  cfu/ml urin.<sup>30</sup> Pyuria biasanya mendukung diagnosis adanya suatu infeksi, namun pada pasien yang terpasang kateter urin, adanya pyuria berarti ada trauma mekanik dan seringkali merupakan akibat dari adanya bakteriuria. Ditemukannya pyuria dan jumlah koloni yang tinggi dari *Candida* spp. dalam urin merupakan diagnosis kuat dari candiduria.<sup>1,2,18,24</sup>

### **2.1.6 Manifestasi klinis**

- Asymptomatic candiduria.

Asymptomatic candiduria adalah jenis candiduria yang paling sering terjadi pada pasien rawat inap dengan penggunaan kateter yang lama. Pasien ini biasanya tidak menunjukkan adanya tanda-tanda atau gejala-gejala yang menunjukkan infeksi saluran kemih.<sup>1,8</sup>

- ISK traktus urinarius inferior (sistitis).

Gejala Infeksi saluran kemih traktus urinarius inferior hadir dengan tanda-tanda dan gejala dari iritasi kandung kemih yaitu dengan adanya disuria, hematuria, frekuensi, urgensi, dan nyeri suprapubik. Sistoskopi dilakukan bila ada jamur yang diindikasikan sebagai infeksi.<sup>1</sup>

- ISK bagian atas.

Pasien dengan infeksi pada saluran kencing bagian atas selalu hadir dengan demam, leukositosis, dan nyeri pada sudut costovertebral. Ascending infeksi hampir selalu terjadi di daerah obstruksi kemih, terutama pada pasien dengan diabetes atau nefrolitiasis.<sup>1</sup> Sebuah komplikasi utama dari keterlibatan saluran kemih atas adalah obstruksi yang disebabkan oleh jamur bola (bezoar), yang dapat juga divisualisasikan pada USG.<sup>1</sup> Pada pasien yang menderita ginjal kandidiasis yang disebabkan oleh candidemia mungkin hadir dengan demam tinggi, ketidakstabilan hemodinamik dan *insufficiency Blood ginjal*.<sup>1</sup>

## **2.2 Faktor risiko**

Kolonisasi *Candida* pada traktus urinarius dipengaruhi oleh banyak faktor pada suatu waktu yang saling berkaitan yang melibatkan agen, host, dan lingkungan

### **2.2.1 Faktor Host**

Menurut beberapa literatur dan penelitian terdapat beberapa faktor host yang dapat mempengaruhi kejadian candiduria antara lain,

#### **2.2.1.1 Diabetes mellitus**

Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolit dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Pemeriksaan dapat dilakukan melalui pemeriksaan konsentrasi glukosa darah sewaktu atau konsentrasi glukosa darah puasa, dengan patokan diagnosis diabetes mellitus bila pada konsentrasi glukosa darah sewaktu, plasma vena dan darah kapiler  $\geq 200$  mg/dL, dan bila pada konsentrasi glukosa darah puasa, plasma vena  $\geq 126$  mg/dL dan darah kapiler  $\geq 100$  mg/dL.<sup>31</sup>

Diabetes melitus merupakan penyakit terbanyak yang mendasari terjadinya kandiduria yaitu sekitar 39% pasien.<sup>9</sup> Penyakit ini merupakan penyakit terbanyak yang selalu dilaporkan pada penelitian tentang kandiduria.<sup>8,9,32</sup> Diabetes mellitus ini menyebabkan kolonisasi *Candida* spp. di vulvovestibuler wanita. Hal ini disebabkan karena adanya glycosuria yang menyebabkan peningkatan pertumbuhan dari jamur dengan cara menurunkan resistensi tubuh yang mengakibatkan terganggunya proses fagositosis sehingga bisa menyebabkan stasis urin. Terjadinya stasis urin mengindikasikan klinisi untuk pemasangan instrumentasi pada saluran kemih (kateter) serta pemberian antibiotik yang semakin memperberat resiko untuk timbul kandiduria.<sup>1,9</sup> Mekanisme yang tepat untuk terjadinya kandiduria pada penderita diabetes selama ini masih kurang jelas.<sup>9</sup> Manifestasi klinis pasien diabetes dengan kandiduria beragam mulai dari kolonisasi saluran kemih bagian bawah sampai infeksi yang asimtomatis, cystitis, emphysematous cystitis, pyelonephritis, dan abses perinefrik.<sup>33</sup>

### **2.2.1.2 Keganasan hematologi**

Keganasan tergolong *immunocopromised*, kerana disertai dengan gangguan daya imunitas tubuh penderita sehingga meningkatkan risiko infeksi *Candida* spp. Gangguan imunitas tersebut dapat disebabkan oleh keganasan itu sendiri maupun karena tindakan yang dilakukan untuk mengobati keganasan.<sup>1,11</sup>

Dibandingkan dengan infeksi bakteri, infeksi sistemik akibat jamur kejadiannya lebih rendah, namun kejadiannya terus meningkat.<sup>34</sup> Patogen yang paling umum adalah *Candida* spp.<sup>11,34</sup> Pasien yang berisiko tinggi terkena infeksi jamur adalah pasien dengan immunocompromised seperti pasien HIV , pasien neutropenia dengan kemoterapi intensif yang berkepanjangan, pasien dengan leukemia akut, dan pasien setelah transplantasi sumsum tulang.<sup>11,34</sup>

### **2.2.1.3 Usia tua**

Prevalensi Infeksi saluran kemih yang disebabkan oleh jamur makin meningkat seiring meningkatnya usia. Pada usia 40-60 tahun mempunyai angka prevalensi 3,2% sedangkan pada usia 60 tahun atau lebih mempunyai angka prevalensi 20%.<sup>35</sup>

*Candida* spp merupakan organisme yang normal didapati di saluran cerna, tetapi pada keadaan-keadaan tertentu yang menyebabkan daya tahan tubuh menurun maka jamur ini dapat menyebabkan infeksi, yang disebut juga sebagai infeksi oportunistik.<sup>3</sup> Infeksi *Candida* spp. lebih sering terjadi pada lansia karena daya tahan tubuh yang menurun, perubahan struktur anatomi dan fisiologi tubuh, perawatan yang kurang baik dan juga karena penyakit yang mulai berdatangan misalnya diabetes mellitus.<sup>15</sup>

Pada lansia lebih sering mengalami transplantasi atau pencangkokan organ-organ vital tubuh, mendapat pengobatan dengan kemoterapi untuk penyakit kanker, serta mengalami penyakit-penyakit kulit dan tulang, yang kesemuanya ini menggunakan obat-obat yang dapat menurunkan daya tahan tubuh.<sup>15</sup>

### **2.2.1.4 Jenis kelamin**

Uretra pada wanita lebih pendek di banding pria, sehingga bakteri maupun jamur lebih mudah masuk ke dalam kandung kemih. Selain itu lubang luar uretra wanita berada



dekat dengan vagina dan anus, daerah ini cenderung memiliki jumlah bakteri dan jamur yang lebih tinggi, sehingga bakteri maupun jamur dapat dengan mudah masuk ke vagina dan masuk hingga kandung kemih.<sup>36</sup>

#### **2.2.1.5 Terapi kortikosteroid**

Kortikosteroid merupakan obat yang banyak dipakai didalam dunia kedokteran. Golongan kortikosteroid yang paling sering dipakai adalah glukokortikoid, misalnya untuk pengobatan nyeri sendi, reaksi alergi, asma, lupus eritematosus, dan masih banyak lagi.<sup>7</sup> Efek kortikosteroid dapat menghambat akumulasi makrofag dan neutrofil ditempat radang sehingga angka kejadian infeksi termasuk infeksi *Candida sp* meningkat.<sup>7</sup>

#### **2.2.1.6 Penggunaan antibiotik**

Pemakaian antibiotik merupakan salah satu faktor resiko terjadinya infeksi *Candida* spp. pada saluran kemih.<sup>1</sup> Penggunaan antibiotik dapat mengakibatkan munculnya resistensi antibiotik, yang artinya bakteri sudah kebal terhadap antibiotik tertentu.<sup>37</sup> Bakteri-bakteri penyebab infeksi saluran kemih yang resisten terhadap antibiotik antara lain *Escherichia coli* yang memiliki resistensi terhadap amoxycilin, *Proteus sp.* yang memiliki resistensi terhadap ampisilin, bakteri gram negatif seperti *Stapylococcus epidermidis* yang resisten terhadap penicilin, dan *Pseudomonas sp.* yang resisten terhadap chepalosporin generasi ketiga.<sup>37</sup>

Pemakaian antibiotik yang tidak rasional dapat menyebabkan resistensi yang menyebabkan kolonisasi *Candida* spp. melalui penekanan flora endogen. Apabila flora endogen lisis karena efek bakteriosidal dari bakteri, *Candida* spp tumbuh semakin banyak karena berkurangnya kompetitor maka mempermudah *Candida* spp untuk berkembang biak dengan membentuk kolonisasi. Kolonisasi ini menyebabkan terganggunya fungsi fagositosis

yang kemudian dapat mengganggu proses pertahanan tubuh untuk melawan infeksi *Candida*.<sup>38</sup>

## **2.2.2 Faktor agent ( mikroorganisme)**

Faktor agen ( *Candida spp.* ) memiliki peran yang penting dalam candiduria, disini dijelaskan tentang faktor virulensi *Candida spp.*

### **2.2.2.1 Faktor virulensi *Candida spp.***

Faktor virulensi dari *Candida spp.* yaitu berasal dari dinding sel dan sifat dimorfik dari *Candida spp.*<sup>21</sup> Dinding sel mempunyai peranan penting dalam virulensi karena merupakan bagian yang berinteraksi dengan sel penjamu secara langsung. Pada dinding sel *Candida spp.* mengandung zat turunan *mannoprotein* yang mempunyai sifat immunosupresif yang menyebabkan pertahanan *Candida spp.* terhadap imunitas penjamu menjadi lebih tinggi, selain itu juga mengandung enzim *proteinase aspartil* yang membantu menembus lapisan mukokutan yang berkeratin pada tahap awal invasi jaringan.<sup>21,39</sup> Faktor virulensi yang lain adalah sifat dimorfik dari *Candida spp.* Pada keadaan patogen, *Candida spp.* lebih banyak ditemukan dalam bentuk pseudohifa. Sifat morfologis yang dinamis tersebut merupakan cara untuk dapat beradaptasi dengan keadaan sekitarnya. Kemampuan *Candida spp.* berubah bentuk menjadi pseudohifa menjadi salah satu faktor virulensi karena bentuk pseudohifa yang besar menyebabkan makrofag sulit untuk memfagositosis, selain itu juga pada satu filamen terdapat titik-titik blastokonidia multiple sehingga jumlah elemen infeksius yang ada lebih besar.<sup>21,39</sup>

### **2.2.3 Faktor Environment**

Faktor environment memiliki peranan yang penting pula dalam kejadian candiduria, faktor environment itu antara lain,

#### **2.2.3.1 Penggunaan kateter menetap**

*Candida* spp. memiliki proporsi 27% sebagai penyebab infeksi saluran kemih yang berkaitan dengan pemakaian kateter menetap.<sup>1</sup> Penggunaan kateter foley dihubungkan dengan 78% kejadian candiduria meskipun alat lain seperti kateter suprapubik dan tabung nephrostomi juga ikut berpengaruh.<sup>7</sup> Penggunaan kateter merupakan suatu *port d'entre* dari mikroorganisme untuk masuk ke saluran kemih dengan melakukan kolonisasi disepanjang kateter yang masuk.<sup>7</sup>

#### **2.2.3.2 Perawatan di ICU**

Adanya *Candida* spp. dalam urin dapat mewakili adanya kontaminasi pada sampel klinis, adanya kolonisasi dari saluran kemih bawah atau mungkin menjadi indikator adanya infeksi invasif saluran kemih bawah dan atau atas.<sup>1</sup> Dalam pengaturan klinis seperti ICU, berbagai faktor risiko untuk kolonisasi *Candida* spp. dapat hadir pada pasien, sehingga meningkatkan kemungkinan candiduria. Dalam penelitian yang dilakukan Toya SP dkk.<sup>27</sup> pada 80 pasien di ICU, tingginya tingkat kolonisasi *Candida* spp. sebesar 57,5% ditemukan dalam sampel urin pasien ICU dengan *C. tropicalis* sebesar 57,3% dan menjadi spesies dominan. Berbagai faktor risiko dapat mempengaruhi tingginya candiduria pada pasien di ICU antara lain kateterisasi urin, terapi antibiotic yang lama, dan pasien dengan *immunocompromised*.<sup>27</sup>