

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. **Batuk Kronis**

1. **Definisi dan Klasifikasi**

Batuk adalah proses ekspirasi (penghembusan nafas) yang eksplosif yang memberikan mekanisme proteksi normal untuk membersihkan saluran pernafasan dari adanya sekresi atau benda asing yang mengganggu (Irwin RS, 2011). Batuk sendiri sebenarnya bukan penyakit tetapi merupakan gejala atau tanda adanya gangguan pada saluran pernafasan (Zullies, 2010).

Mengklasifikasikan batuk berdasarkan durasinya dapat membantu mempersempit kemungkinan untuk diagnosis, sedangkan lamanya batuk dapat membantu menentukan spektrum penyebabnya. Penyebab batuk ini dapat diperkirakan berdasarkan durasi batuknya, seperti yang akan dijelaskan pada klasifikasi batuk (Zullies, 2010).

Menurut Irwin dan Madison (2009), batuk dapat digolongkan menjadi 3 kategori berdasarkan durasinya, yaitu :

- a. Akut, yaitu batuk yang terjadi kurang dari 4 minggu. Penyebab utama batuk akut adalah infeksi saluran pernapasan atas, seperti salesma, sinusitis bakteri akut, pertusis, ekserbasi akut PPOK, rinitis alergi, atau rinitis karena iritan.

- b. Sub Akut, yaitu batuk yang terjadi selama 3-8 minggu. Untuk diagnosis penyebab yang paling umum adalah batuk pasca infeksi (post infectious cough), sinusitis bakteri, atau asma.
- c. Kronis, yaitu batuk yang berlangsung lebih dari 8 minggu. Disebabkan oleh banyak penyakit berbeda dan bersifat kronis, penelitian menunjukkan bahwa pada 95% pasien yang mengalami batuk kronis, penyebabnya antara lain adalah post nasal drip, sinusitis, asma, penyakit refluks gastroesofagal (GERD), penyakit keganasan, PPOK, penderita DM, penderita penderita HIV AIDS, Tuberkulose, penderita penyakitnimmunokompromised, pemakaian obat kortikosteroid jangka lama.

Selain dari durasi batuk, berdasarkan ada tidaknya dahak, batuk juga dibedakan menjadi dua, yaitu : batuk kering dan batuk produktif atau berdahak (Irwin RS, 2011).

2. Mekanisme

Batuk merupakan refleksi fisiologis kompleks yang melindungi paru dari trauma mekanik, kimia dan suhu. Batuk juga merupakan mekanisme pertahanan paru yang alamiah untuk menjaga agar jalan nafas tetap bersih dan terbuka dengan jalan :

- a. Mencegah masuknya benda asing ke saluran nafas.
- b. Mengeluarkan benda asing atau sekret yang abnormal dari dalam saluran nafas (anonim, 2008).

Mekanisme Terjadinya Batuk :

Batuk dimulai dari suatu rangsangan pada reseptor batuk. Reseptor ini berupa serabut saraf non mielin halus yang terletak baik di dalam maupun di luar rongga toraks. Yang terletak di dalam rongga toraks antara lain terdapat di laring, trakea, bronkus, dan di pleura. Jumlah reseptor akan semakin berkurang pada cabang-cabang bronkus yang kecil, dan sejumlah besar reseptor di dapat di laring, trakea, karina dan daerah percabangan bronkus. Reseptor bahkan juga ditemui di saluran telinga, lambung, hilus, sinus paranasalis, perikardial, dan diafragma (Handoko B. , 2011).

Pada dasarnya mekanisme batuk dapat dibagi menjadi empat fase yaitu :

a. Fase iritasi

Iritasi dari salah satu saraf sensoris nervus vagus di laring, trakea, bronkus besar, atau serat afferen cabang faring dari nervus glossofaringeus dapat menimbulkan batuk.

b. Fase inspirasi

Pada fase inspirasi glotis secara refleks terbuka lebar akibat kontraksi otot abduktor kartilago aritenoidea. Inspirasi terjadi secara dalam dan cepat, sehingga udara dengan cepat dan dalam jumlah banyak masuk ke dalam paru.

c. Fase kompresi

Fase ini dimulai dengan tertutupnya glotis akibat kontraksi otot adduktor kartilago aritenoidea, glotis tertutup selama 0,2 detik.

d. Fase ekspirasi/ ekspulsi.

Pada fase ini glotis terbuka secara tiba-tiba akibat kontraksi aktif otot ekspirasi, sehingga terjadilah pengeluaran udara dalam jumlah besar dengan kecepatan yang tinggi disertai dengan pengeluaran benda-benda asing dan bahan-bahan lain. Gerakan glotis, otot-otot pernafasan dan cabang-cabang bronkus merupakan hal yang penting dalam fase mekanisme batuk dan disinilah terjadi fase batuk yang sebenarnya (Guyton, 2008).

3. Epidemiologi

Batuk Kronis adalah batuk persisten yang perlangsungannya berbeda dengan batuk biasa dan gejala batuk ini timbul karena adanya kondisi kesehatan yang mendasarinya. Batuk kronis inilah yang menjadi masalah yang sering dan sebagai alasan bagi banyak orang untuk berobat ke dokter (Juvenka, 2014).

Batuk kronis sendiri didefinisikan di sini sebagai batuk dengan durasi lebih dari 8 minggu, sulit untuk mendiagnosis karena gejala klinis yang bervariasi pada setiap individu (A. Morice, 2004). Sudah dipastikan bahwa batuk kronis merupakan penyebab utama morbiditas yang dilaporkan oleh 3-40% populasi. Sebuah survei Eropa

Respiratory Society yang terdiri dari 18.277 sampel berusia 20-48 dari 16 negara di seluruh dunia dilaporkan mengalami batuk di malam hari sebanyak 30%, batuk produktif sebanyak 10% dan batuk non-produktif sebanyak 10% (Surinder, 2005)

Pada anak-anak, batuk kronis pun merupakan gejala yang sangat umum ditemukan. Data kuesioner menunjukkan bahwa 10% dari prasekolah dan anak usia sekolah dini memiliki gejala batuk kronis yang tidak terkait dengan pilek, dan tanpa mengi (Handoko I. d., 2010). Batuk tanpa mengi dikaitkan dengan faktor-faktor lingkungan, termasuk kondisi lingkungan di rumah dan polusi udara, serta sangat terkait dengan status sosial ekonomi. Sebuah studi menunjukkan bahwa anak-anak normal (<10 tahun) memiliki rata-rata 10 episode batuk pertahun, terutama siang hari. Berbeda dengan anak-anak yang kedua orangtuanya perokok, mempunyai faktor resiko sebesar 50% mengalami batuk kronis (Widodo, 2010).

4. Etiologi

Beberapa penyebab-penyebab umum dari batuk kronis termasuk asma, allergic rhinitis, persoalan-persoalan sinus (contohnya infeksi sinus), dan pengaliran balik ke esophagus (esophageal reflux) dari isi-isi lambung. Pada kejadian-kejadian yang jarang, batuk kronis mungkin adalah akibat dari penghisapan dari benda-benda asing kedalam paru-paru (biasanya pada anak-anak). Sangat penting untuk memperoleh x-ray

dada jika batuk kronis hadir. Berikut merupakan etiologi terjadinya

batuk kronis :

a. Merokok adalah penyebab yang paling umum dari batuk kronis.

b. Asma adalah penyakit dari saluran udara, berakibat pada kesulitan

bernapas atau mencuit-cuit yang seringkali dikarakteristikan oleh tes-

tes pernapasan yang abnormal. Beberapa penderita-penderita asma

mempunyai batuk kronis sebagai gejala mereka satu-satunya.

Mereka mungkin bahkan mempunyai tes-tes fungsi paru yang

normal. Ini seringkali dirujuk sebagai asma varian-batuk. Gejala-

gejala asma dapat diperburuk oleh udara dingin, paparan pada

pollutants (pengotor-pengotor) udara atau serbuk sari (pollen), asap,

atau minyak-minyak wangi.

c. Gastroesophageal reflux disease (GERD) merujuk pada reflux, atau

pengaliran balik, dari asam lambung dan isi-isi lain kedalam

esophagus. Jika asam lambung bergerak balik naik ke esophagus,

refleks-refleks berakibat pada spasme dari saluran-saluran udara

yang dapat menyebabkan sesak napas dan batuk. Pada beberapa

kejadian-kejadian, reflux (pengaliran balik) dapat menjadi begitu

parah sehingga bahan-bahan dapat terhisap kedalam paru-paru dan

menyebabkan gejala-gejala yang serupa serta kerusakan pada

jaringan paru. Pada beberapa individual-individual, tidak ada rasa

terbakar di dada (heartburn) dirasakan dan satu-satunya gejala

mereka mungkin adalah batuk.

- d. Persoalan-persoalan sinus dan tetesan postnasal dapat menyebabkan batuk kronis. Kondisi ini dapat menjadi sulit untuk dideteksi. Adakalanya CT scan dari sinus-sinus adalah perlu untuk diagnosis. Pasien-pasien seringkali mengeluh "perasaan gatal di tenggorokan mereka" dan membersihkan tenggorokan yang sering.
- e. Infeksi-infeksi seperti bronchitis atau pneumonia dapat menyebabkan batuk. Infeksi-infeksi dapat disebabkan oleh virus, bakteri atau jamur (Irwin RS, 2011)

Pada penelitian ini akan membicarakan tentang batuk kronis yang disebabkan oleh mikroorganisme, terutama yang disebabkan oleh jamur. Infeksi jamur dibagi menjadi 3, yaitu : Infeksi jamur superfisial yang menyerang kulit dan selaput mukosa, contohnya *pityriasis versicolor*, *dermatophytosis*, dan *superficial candidosis*. Infeksi jamur subkutan yang menyerang jaringan subkutan dan struktur sekitarnya termasuk kulit dan tulang, contohnya *mycetoma*, *chromomycosis*, dan *sporotrichosis*. Terakhir, infeksi jamur sistemik yang menyerang jaringan organ di dalam tubuh (Arthur, Kelliat, 2009).

Pada penelitian didapat 72,51% jamur dari 131 pemeriksaan dahak. Di alam ini sebenarnya dijumpai sekitar 50.000-200.000 spesies jamur, dan sebagian besar umumnya bersifat saprofit. Jamur patogen dijumpai 175 spesies dan hanya 20 spesies saja sebagai

penyebab mikosis sistemik. Berdasarkan apakah infeksi paru disebabkan jamur dibagi menjadi 2, yaitu :

1) Infeksi jamur yang disebabkan jamur patogen (Jamur yang dapat menginvasi dan berkembang tanpa adanya predisposisi), bisa bersifat :

a) Endemik yaitu histoplasmosis, blastomikosis, koksidioidomikosis dan parakoksidioidomikosis.

b) Nonendemik yaitu Kriptokokosis.

2) Infeksi jamur akibat oportunistik (Jamur yang dalam keadaan normal bersifat nonpatogen tetapi dapat menjadi patogen bila sistem imun terganggu atau kondisi tubuh lemah) yaitu *Aspergillus*, kandidosis, nokardiosis, mukormikosis (Carvajal C, 2011).

Di Indonesia infeksi jamur oportunistik lebih banyak dibandingkan infeksi jamur patogen. Menurut Sukanto (2011) Jamur yang paling sering menyebabkan infeksi dengan gejala batuk kronis adalah *Candida* yang sebenarnya merupakan flora normal di saluran napas, rongga mulut, saluran cerna dan vagina.

Disusul oleh *Aspergillus sp.* yang merupakan jamur berfilamen yang tersebar di seluruh dunia dan bersifat kosmopolit. Hampir semua organ dan sistem dapat terinfeksi oleh *Aspergillus*. *Aspergillus* dapat berkolonisasi lokal pada kavitas paru akibat tuberkulosis, sarkoidosis, bronkiektasis, pneumokoniosis,

ankylosing spondylitis atau keganasan, yang biasa disebut aspergilloma. *Aspergillus fumigatus* dilaporkan dijumpai pada sekitar 10% penderita bronkitis dan lebih banyak lagi pada penderita asma (Arky R, 2012).

Namun pada penelitian ini, lebih difokuskan pada infeksi jamur yang paling umum terjadi pada pasien dengan gejala batuk kronis yaitu *Candida sp.*

5. Patogenesis

a. *Candida sp.*

Candida tidak membentuk spora dan tidak berpigmen, serta pada umumnya tidak membentuk akospora. *Candida* mudah hidup pada umumnya dengan variasi pH yang luas. Spesies *Candida* dapat dibedakan berdasarkan kemampuannya berfermentasi dan berasimilasi terhadap larutan glukosa, maltosa, galaktosa dan laktosa (Carvajal C, 2011).

Jamur dapat hidup sebagai saprofit tanpa menyebabkan suatu kelainan apapun di dalam berbagai organ manusia atau hewan. Pada keadaan tertentu sifat jamur dapat berubah menjadi patogen dan menyebabkan penyakit yang disebut kandidiasis (Carvajal C, 2011).

Candida albicans dianggap sebagai spesies yang paling patogen dan menjadi penyebab terbanyak kandidiasis, tetapi spesies lain ada juga

yang dapat menyebabkan penyakit bahkan ada yang berakhir fatal (Surinder, 2005).

Kandidiasis merupakan infeksi jamur oportunistik tersering. *Candida* biasanya berkolonisasi di orofaring, kulit, mukosa membran, saluran napas bagian bawah, saluran pencernaan serta saluran kemih (Arky R, 2012). Patogenesis berlangsung ketika terjadi peningkatan kolonisasi, seperti pada penggunaan antibiotik untuk batuk kronis berspektrum luas, rusaknya mukosa normal dan barrier kulit, operasi baru/trauma atau kerusakan jaringan akibat kemoterapi atau terapi radiasi atau disfungsi imun akibat suatu penyakit atau kondisi iatrogenik. Pasien dengan neutropenia memiliki resiko lebih tinggi untuk mengalami kandidiasis dan kandidemia karena kurangnya monosit dan sel polimorfonuklear yang dibutuhkan untuk membunuh pseudohifa dan blastospora. Komplemen dan immunoglobulin juga dibutuhkan untuk membunuh bagian intraseluler organisme tersebut, sehingga pasien dengan defisiensi memiliki waktu infeksi *candida* relatif lebih lama dan rumit (Carvajal C, 2011).

6. Gejala Klinis

a. *Candida sp.*

Secara garis besar kandidiasis paru terdiri atas 2 bentuk, yaitu : Kandidiasis Bronkial dan Kandidiasis paru (Sukamto, 2011). Pada

kandidiasi bronkial, dinding mukosa bronkus tampak diselaputi oleh plak di dalam dahak bisa dijumpai. Pada sekitar 50% penderita TB paru dengan gejala batuk kronis dapat dijumpai *Candida albicans* dalam dahak penderita, sehingga untuk menetapkan bahwa seseorang menderita kandidiasis bronkial harus diperiksa dan dijumpai kepositifan organisme ini di dahak secara berulang-ulang. Gambaran radiologik foto dada biasanya normal atau dijumpai pengaburan garis di lapangan tengah dan bawah paru (Melnick&Jawetz, 2008).

Pasien yang menderita kandidiasis paru biasanya tampak lebih sakit, mengeluh demam dengan pernapasan dan nadi yang cepat. Selain itu muncul batuk lama, hemoptoe, sesak dan nyeri dada (Candoetz, 2012). Pada foto dada biasa tampak pengaburan dengan batas tidak jelas terutama lapangan bawah paru. Bayangan lebih padat atau efusi pleura bisa juga dijumpai pada foto dada. Diagnosis dengan menemukan jamur *candida* di sputum serta kultur yang positif dengan medium agar sabouraud (Odds FC, 2011).

7. Diagnosa

Diagnosis batuk kronis yang disebabkan jamur dibuat berdasarkan gejala klinis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Sampel yang dipakai adalah sputum (dahak) yang mudan dan non invasif. Namun, kemungkinan kontaminasi terhadap jamur *Candida* yang merupakan flora normal di mulut sangat tinggi (Ingroff, 2010).

a. Pemeriksaan Langsung

Sebagai bagian dari pemrosesan rutin, pemeriksaan langsung terdiri atas penilaian sampel klinis secara mikroskopis menggunakan reagent atau pewarnaan untuk memvisualisasi struktur jamur (Ingroff, 2010). Biasanya dengan menggunakan kalium hidroksida (KOH), pewarnaan Gram, pewarnaan calcoflour white fluorescent, pewarnaan inta india dan metode lainnya (Manavathu E, 2008).

b. Pemeriksaan Kultur Sputum/Dahak

Kultur menyediakan jamur pada sampel klinis dengan nutrisi yang penting secara *in vitro* sehingga jamur dapat membelah, membentuk struktur reproduktif dan diidentifikasi, bahkan ketika jamur dapat diidentifikasi secara mikroskopis karena adanya morfologi yang tidak jelas. Ketika jamur tidak dapat diidentifikasi secara mikroskopis maka harus diisolasi dalam medium kultur dan diidentifikasi untuk membuat diagnosis (Carvajal C, 2011).

Medium kultur yang digunakan dalam pemeriksaan laboratorium adalah agar glukosa Sabaroud 2 dengan sikloheksimid, kloramfenikol atau kombinasi keduanya (Manavathu E, 2008). Agar Sabaroud digunakan untuk mengisolasi jamur yang cepat tumbuh sedangkan pemakaian bersama sikloheksimid atau kloramfenikol yang merupakan antifungal dan antibakteri digunakan untuk mengisolasi jamur yang memerlukan waktu inkubasi lebih lama seperti jamur dimorfik. Pada kasus tersebut, agen mikrobial

ditambahkan ke medium untuk menghambat jamur dan bakteri yang mengkontaminasi (Espinel-Ingroff A-B. F., 2013).

c. Terapi

Pemilihan pengobatan infeksi *Candida* tergantung pada lokasi anatomis tempat terjadinya infeksi, faktor predisposisi, status imun pasien, faktor resiko terjadinya infeksi serta spesies *Candida* yang berkontribusi pada infeksi tersebut (Maxwell MJ, 2011).

Tingkat sensitivitas dari obat, disamping dipengaruhi oleh mikroorganisme atau jamur itu sendiri, juga dipengaruhi oleh mekanisme kerja dari masing-masing obat antimikotik (Espinel-Ingroff A A.-S. B., 2010), antara lain:

1) Azol

Merupakan golongan obat antifungal yang terdiri atas Imidazol = (Ketokonazole) dan Triazol (Flukonazole, Varikonazole, dan Itrakonazole). Golongan azol saat ini digunakan dalam praktik klinis untuk berbagai infeksi jamur. Mekanisme azol secara langsung menghambat enzim lanosterol 14- α -demethylase, yang bertanggungjawab mengonversi lanosterol menjadi ergosterol (Tanjung & Keliat, 2010). Hilangnya ergosterol yang merupakan komponen penting pada permeabilitas membran sel akan menyebabkan lisis dan kematian jamur (Odds FC, 2011).

Karena semua azol dimetabolisme di hati dengan berbagai derajatnya melalui sistem enzim sitokrom P450 maka agen ini juga poten menghambat sitokrom P450 (Candoetz, 2012). Namun sitokrom p450 fungi kira-kira 100-1000 kali lebih sensitive terhadap azol daripada dalam sistem mamalia. Pada penelitian ini golongan azol yang akan digunakan adalah Ketokonazole dan Flukonazole (Candoetz, 2012).

2) Ketokonazole

Merupakan turunan imidazol sintetik yang diberikan secara oral dengan struktur mirip mikonazol dan klotrimazol. Obat ini bersifat liofilik dan larut dalam air pada pH asam (Lortholary O, 2004). Ketokonazole aktif sebagai antijamur baik sistemik maupun nonsistemik yang efektif terhadap *Candida*, *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *H. Capsulatum*, *B. Dermatitidis*, *Aspegillus* dan *Sporothrix sp* (Espinel-Ingroff A A.-S. B., 2010).

Obat ini menghasilkan kadar plasma yang cukup untuk menekan aktivitas berbagai jamur. Penyerapan melalui saluran cerna akan berkurang pada pasien dengan pH lambung yang tinggi, pada pemberian bersama antagonis H₂ atau bersama antisida. Dalam plasma 84% ketokonazol berikatan dengan protein plasma terutama albumin, 15% berikatan dengan eritrosit, dan 1% dalam bentuk bebas. Sebagian besar obat ini mengalami

metabolisme lintas pertama. Sebagian besar diekskresikan bersama cairan empedu ke lumen usus dan hanya sebagian kecil saja yang keluar bersamaurin, semuanya dalam bentuk metabolit yang tidak aktif. Gangguan fungsi ginjal tidak mempengaruhi kadarnya dalam plasma (Bennet, 2009).

3) Flukonazole

Ini adalah suatu Flourinated bis-triazol dengan khasiat farmakologis yang baru dan diberikan secara oral. Kadar plasma setelah pemberian per oral sama dengan kadar plasma setelah pemberian IV (Bennet, 2009). Flukonazole tersebar merata ke dalam cairan tubuh juga dalam sputum dan saliva. Kadarnya dalam serebro spinal 50-90% kadar plasma. Kadar puncak 4-8 μg dicapai setelah beberapa kali pemberian 100 mg. Waktu paruh eliminasi 25 jam sedangkan ekskresi melalui ginjal melebihi 90% klirens ginjal. Obat ini diserap sempurna melalui saluran cerna tanpa dipengaruhi adanya makanan ataupun keasaman lambung. Gangguan saluran cerna merupakan efek samping yang paling banyak ditemukan. Obat ini efektif untuk kandidiasis dan tenggorokan pada pasien AIDS (Irwin RS, 2011).

4) Griseofulvin

Griseofulvin adalah antibiotika yang diberikan secara oral yang berasal dari species penicillium. Griseofulvin kurang baik diabsorbsi dan terkonsentrasi dalam seratum korneum, dimana dia

menghambat pertumbuhan hifa (Lortholary O, 2004). Dalam jamur, griseofulvin berinteraksi dengan mikrotubulus dan mematahkan gelondong mikotik, menyebabkan penghambatan pertumbuhan. Hanya hifa yang bertumbuh dengan aktif yang terpengaruh (Lortholary O, 2004).

5) Terbinarin

Terbinarin adalah suatu obat allylamin; ia memblokir sintesis sergostrerol melalui penghambatan epoxide squalene (Melnick&Jawetz, 2008);

B. Pola Kepekaan Kuman

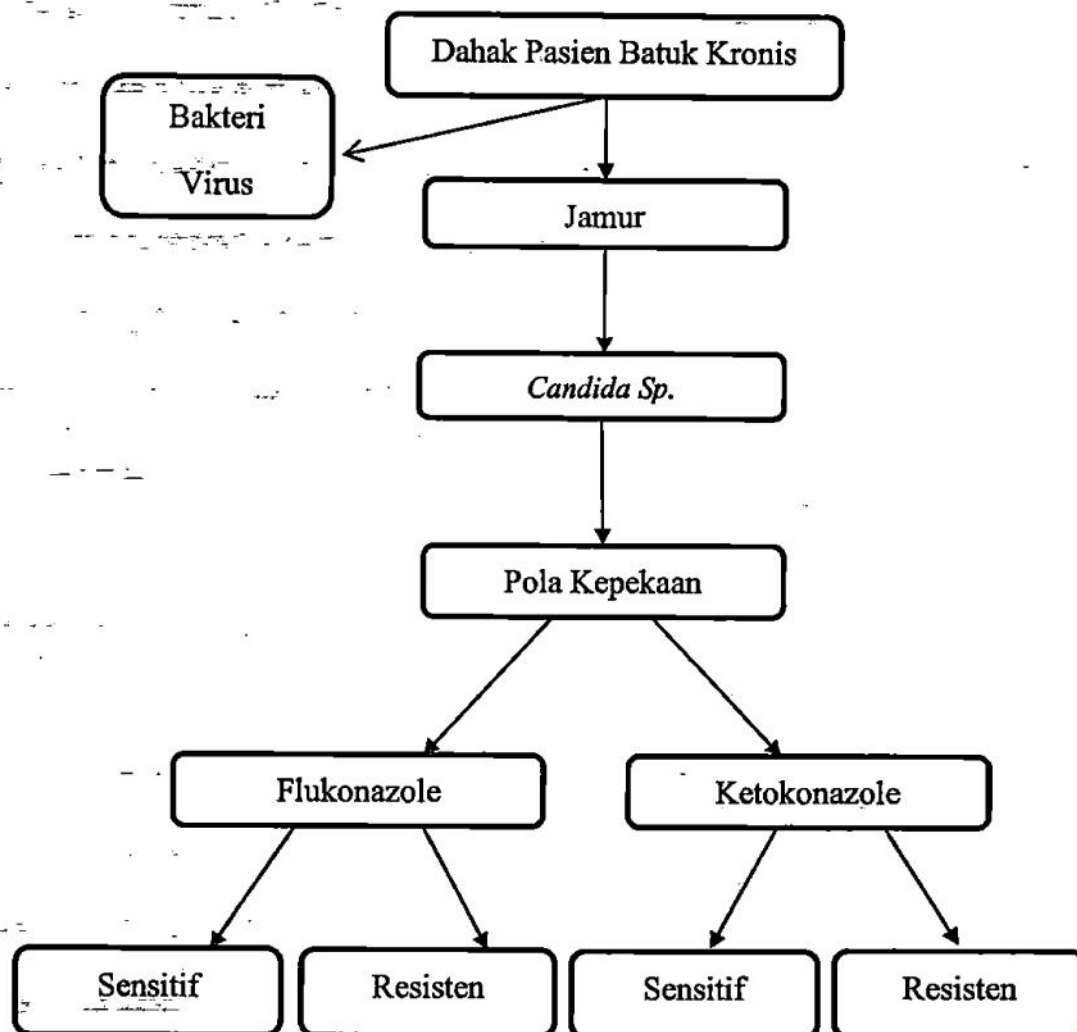
Pola Kepekaan kuman dilakukan untuk melihat kepekaan jamur penyebab batuk kronis terhadap antifungi yang biasa digunakan klinisi untuk melihat resistensi dan sensifitas tertentu terhadap obat antifungi (Arlene, 2007). Hal ini bertujuan untuk menentukan potensi dan kontrol kualitas selama proses produksi senyawa antifungi di pabrik, untuk menentukan farmakokinetik obat pada manusia sehingga diperolehnya suatu sistem pengobatan yang efektif dan efisien (Irwin RS, 2011).

Pola kepekaan jamur pada penelitian ini dilakukan pada isolat jamur *Candida sp.* Dimana menilai kadar hambat minimal (KHM) yang didapatkan dari kultur sputum pasien (Pratiwi, 2008).

1. Resistensi anti jamur

Dalam penatalaksanaan infeksi jamur kadang seorang dokter dihadapkan pada kegagalan terapi, baik berupa angka kekambuhan yang tinggi maupun ketidaksempuhan. Banyak faktor yang mempengaruhi hal tersebut, di antaranya faktor host, agent, sumber infeksi maupun faktor obat (Maschmeyer, 2002). Beberapa penelitian telah melaporkan adanya resistensi terhadap obat antijamur, meskipun tidak sebanyak resistensi terhadap antibiotika pada bakteri. Penemuan obat antijamur golongan baru relatif sangat lambat, sehingga adanya laporan tersebut perlu diwaspadai, dengan demikian seorang dokter bisa menggunakan obat antijamur dengan cukup rasional (Pratiwi, 2008).

Resistensi anti jamur dikelompokkan menjadi dua kategori, yakni resistensi invitro dan resistensi klinis. Resistensi klinis menggambarkan kegagalan terapi antijamur yang tidak berhubungan dengan derajat kepekaan invitro yang normal atau rendah, dan lebih disebabkan rendahnya kadar obat dalam serum atau jaringan oleh berbagai faktor yang terkait obat atau inang (Bennet, 2009). Resistensi anti jamur invitro terbagi resistensi primer dan resistensi sekunder dan ditentukan oleh uji sensitivitas in vitro dengan metode yang terstandar (Sheppard D, 2010).

C. Kerangka Konsep**D. Hipotesis**

1. Jamur *Candida sp.* sensitif terhadap antifungi Ketokonazole pada batuk kronis di RS PKU Kota Muhammadiyah Yogyakarta.
2. Jamur *Candida sp.* sensitif terhadap antifungi Flukonazole pada batuk kronis di RS PKU Kota Muhammadiyah Yogyakarta.