

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1. Latar belakang penelitian**

Infeksi merupakan penyebab utama dari kesakitan dan kematian pasien termasuk pada anak. Infeksi melalui aliran darah merupakan penyebab utama infeksi yang didapat pada pasien di *Pediatric Intensive Care Unit* (PICU). Kepustakaan yang berhubungan dengan infeksi melalui aliran darah umumnya masih banyak berasal dari penelitian pasien dewasa yang sakit berat. Pasien di PICU merupakan populasi anak yang berbeda dalam usia, diagnosis dan penyakit yang mendasarinya, mulai dari bayi dengan anomali kongenital hingga remaja dengan multipel trauma. Pasien yang dirawat di PICU bisa berisiko mendapatkan infeksi nosokomial.<sup>1-3</sup>

Infeksi melalui aliran darah merupakan penyebab utama infeksi yang didapat terutama pada pasien yang dirawat di PICU. Menurut *National Nosocomial Infections Surveilans* (NNIS) 1999 melaporkan infeksi melalui aliran darah dilaporkan sebanyak 28% merupakan frekuensi terbanyak dari infeksi nosokomial yang ada di PICU, diikuti dengan pneumonia yang berhubungan dengan ventilator (21%).<sup>1,2</sup>

Kasus infeksi melalui aliran darah primer didiagnosis dengan adanya bakteri atau jamur di dalam darah, masa inkubasinya tidak terjadi ataupun tidak didapatkan sebelumnya atau tidak didapat penyebab infeksi yang pasti.<sup>1,4</sup>

Jamur merupakan salah satu patogen utama pada pasien dengan sakit berat. *Candida spp* dan *Cryptococcus spp* merupakan ragi jamur yang paling banyak didapat dalam isolasi pada praktek klinik sehari-hari. Berbagai alasan dikemukakan berhubungan dengan meningkatnya infeksi jamur invasif, termasuk penggunaan anti neoplastik dan agen immunosupresan, antibiotik spektrum luas dan graft serta pembedahan lain yang agresif. Pasien dengan luka bakar, neutropenia, infeksi *HIV* (*Human Immunodeficiency Virus*) serta pankreatitis juga merupakan predisposisi terjadinya infeksi jamur.<sup>1,4</sup>

Infeksi jamur invasif atau dikenal dengan infeksi jamur sistemik terutama yang disebabkan oleh spesies *Candida spp* insidennya meningkat secara drastis. Kandidemia menempati urutan keempat penyebab infeksi nosokomial melalui aliran darah di Amerika Serikat. Kandidemia tidak hanya berhubungan dengan kematian sekitar 30-40 % penderita namun juga menyebabkan waktu perawatan yang lama dan meningkatkan biaya perawatan.<sup>5-7</sup>

Infeksi jamur invasif telah lama dikenal dimana secara signifikan menyebabkan morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan imunokompromais. Adanya koinsiden dengan berbagai regimen khemoterapeutik dan peningkatan jumlah pasien dengan neutropenia berat yang lama, diduga menyebabkan perubahan epidemiologi dari infeksi jamur pada pasien yang imunokompromais dalam beberapa waktu ini. *Candida albicans* dan *Aspergillus* merupakan jumlah yang mayoritas pada infeksi jamur invasif, dimana juga meningkat pada penyakit *non Candida albicans* (dan antijamur yang resisten terhadap isolasi *Candida*), maupun pada jamur yang kurang umum, seperti *Fussarium*, *Zygomycetes* dan *Dermatiaceous*.<sup>6,7</sup>

Angka mortalitas *Candida spp* sekitar 25%. *Candida* merupakan flora komensal normal pada kulit dan saluran gastrointestinal dan saluran kemih. *Candida albicans* merupakan spesies yang paling sering ditemukan pada isolasi spesimen klinis, tetapi spesies lainnya (*non albicans Candida*, *NAC*) juga meningkat. *NAC* menjadi suatu yang diperhatikan, karena tingginya virulensi dan berhubungan dengan kegagalan terapi untuk menurunkan kepekaan agen antijamur.<sup>3,5</sup>

Kandidemia meningkat cepat pada tahun 1980, juga *Candida spp*, menjadi penyebab keempat terbanyak dari infeksi melalui aliran darah di Amerika Serikat. Peningkatan ini berubah trennya pada akhir tahun 1990 dimana hasilnya menurun secara nyata terhadap *Candida albicans*. Insiden *NAC* melalui *Blood Spread Infection (BSI)* umumnya tetap, sebagian dari *Candida glabrata* juga meningkat cepat. Peningkatan tersebut juga terjadi pada dua studi prospektif di Italia.

Profilaksis dengan agen antijamur azole menyebabkan terjadinya perubahan secara epidemiologi. *C.albicans* responsibel pada 79,4% dari kandidemia pada pasien ICU, tetapi hanya 37,5% pada pasien hematologi. Hasil yang sama terlihat pada studi prospektif pan-Eropah. *Candida spp* dikenal sebagai patogen penyebab infeksi melalui aliran darah keempat terbanyak.<sup>5,6</sup>

Jumlah pasien yang dirawat di PICU Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Dr.Kariadi Semarang pada tahun 2007 sebanyak 132 penderita, tahun 2008 sebanyak 135 penderita, tahun 2009 sebanyak 125, jumlah penderita yang dirawat di PICU pada tahun 2011 sebanyak 152 penderita. Dari pertengahan tahun 2006 hingga awal 2010 didapatkan. 11 kasus pasien bayi dan anak dari 706 pasien yang dikultur baik yang dirawat di PICU, NICU (*Neonatal Intensive Care Unit*) dan bangsal PBRT (Perawatan Bayi Risiko Tinggi) , serta bangsal Anak (C1) . Data tahun 2009 hingga pertengahan juni 2010 dari 809 pasien yang dikultur didapatkan hasil hanya satu positif *Candida albicans* pada sediaan kultur darah didapatkan secara tidak sengaja pada biakan darah yang dilakukan dengan media kultur darah Bactec di bagian laboratorium Mikrobiologi Klinik RSUP dr.Kariadi Semarang. Kandidemia dapat menjadi salah satu penyebab infeksi pasien dengan berbagai latar belakang penyakit, walaupun isolasi dengan media jamur *Bactec Myco/F Lytic* belum dilakukan di RSUP dr.Kariadi Semarang.

Spesies *Candida* dapat menyebabkan infeksi jamur invasif pada pasien yang dirawat inap. Invasif kandidiasis menyebabkan berbagai gangguan yang berat. Manifestasi klinis yang paling sering yaitu kandidemia, dengan jumlah sekitar 50-70% kasus serta insidensinya semakin meningkat setiap tahun.<sup>7,8</sup>

Mortalitas yang disebabkan oleh kandidemia meningkat berkisar antara 63-85% pada pasien yang tidak diterapi dan 33-54% dari mereka yang mendapat terapi antijamur. Komplikasi sering terjadi akibat kandidemia antara lain meningitis, insufisiensi ginjal dan gagal ginjal, endoftalmitis, abses pulmonal, endokarditis dan osteomielitis.<sup>8,9</sup>

Kandidiasis invasif yang berat dapat menyebabkan 40-60% kematian pada pasien dengan syok septik dan umumnya terjadi pada pasien yang immunokompromais. Pasien dengan transplantasi tulang belakang dan kemoterapi mempunyai angka kematian yang tinggi (80%). Kasus pertama yang dilaporkan terinfeksi *Candida* didapat pada organ dalam (otak) dilaporkan oleh Zenker tahun 1861.<sup>5</sup>

*Candida albicans* merupakan komponen komensal di saluran gastrointestinal manusia, namun apabila terjadi peningkatan kolonisasi intestinal dapat menjadi faktor predisposisi utama terjadinya kandidiasis sistemik. Faktor risiko kandidiasis sistemik lainnya antara lain adalah prematuritas, antibiotik spektrum luas, pembedahan abdominal, neutropenia, kateter vaskular, iskemia mesenterika, kerusakan mukosa gastrointestinal, nutrisi parenteral total, dan kortikosteroid.<sup>6,8</sup>

Penyebaran kandidiasis merupakan konsekuensi dari perkembangan pengobatan. Infeksi jamur invasif lebih sering terjadi pada pasien dengan risiko tinggi berbagai tingkat immunosupresi. Peningkatan insiden infeksi jamur sistemik multifaktorial, antara lain evaluasi klinis dan diagnosis yang lebih baik sehingga data-data infeksi jamur bisa didapatkan dari data peningkatan pasien dengan

keganasan, penyakit kronik, meningkatnya transplantasi, prosedur pembedahan yang kompleks, pemakaian kateter, implantasi dan penggunaan antibiotika spektrum luas.<sup>6,9-11</sup>

Penelitian yang dilakukan oleh Zaoutis dkk tahun 1997-2004 di Philadelphia diidentifikasi 101 kasus pasien dengan kandidemia dengan berbagai faktor risiko (insidensi 3,5 kasus per 1000 perawatan PICU), termasuk ada nya pemakaian kateter vena sentral, keganasan, penggunaan vancomycin >3 hari dalam periode 2 minggu dan penggunaan agen dengan aktivitas melawan organism anaerob.<sup>12</sup>

Penelitian tentang berbagai faktor risiko pada anak yang dirawat di PICU yang menyebabkan terjadinya infeksi kandidiasis sistemik, berhubungan dengan berbagai prosedur penting seperti penggunaan ventilator mekanik, penggunaan kateter vena sentral, penggunaan kateter urin, penggunaan antibiotika lama, lama perawatan PICU, imunodefisiensi, paska pembedahan mayor, dan malnutrisi perlu dilakukan terutama dengan menggunakan media *Bactec Myco F-Lytic*, karena belum pernah dilakukan di PICU Rumah Sakit Umum Pusat Dr.Kariadi Semarang.

## **1.2. Rumusan masalah**

Berdasarkan hal tersebut disusun permasalahan penelitian sebagai berikut:  
Faktor-faktor apa saja yang merupakan faktor risiko kejadian kandidemia pada pasien yang dirawat di PICU RSUP Dr. Kariadi?

### **1.3. Tujuan penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan umum**

Mengetahui faktor risiko kejadian kandidemia pada pasien yang dirawat di PICU.

#### **1.3.2. Tujuan khusus**

1. Membuktikan apakah pemakaian ventilator mekanik yang lama merupakan faktor risiko terjadinya kandidemia pada pasien PICU
2. Membuktikan apakah pemakaian kateter vena sentral yang lama merupakan faktor risiko terjadinya kandidemia pada pasien PICU
3. Membuktikan apakah paska pembedahan mayor merupakan faktor risiko terjadinya kandidemia pada pasien PICU
4. Membuktikan apakah pemberian antibiotika yang lama merupakan faktor risiko terjadinya kandidemia pada pasien PICU
5. Membuktikan apakah pemakaian kateter urin yang lama merupakan faktor risiko terjadinya kandidemia pada pasien PICU

6. Membuktikan apakah lama perawatan PICU merupakan faktor risiko terjadinya kandidemia pada pasien PICU
7. Membuktikan apakah malnutrisi merupakan faktor risiko terjadinya kandidemia pada pasien PICU.
8. Membuktikan apakah imunodefisiensi merupakan faktor risiko terjadinya kandidemia pada pasien PICU
9. Mengetahui besar risiko kejadian kandidemia secara bersama-sama.

#### **1.4. Manfaat penelitian**

##### **1.4.1. Manfaat pendidikan/keilmuan:**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan pengetahuan tentang kejadian dan faktor risiko kandidemia pada pasien yang dirawat di PICU.

##### **1.4.2. Manfaat pelayanan kesehatan**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat membantu para klinisi dalam pengelolaan pasien yang dirawat di PICU yaitu dengan mengenali faktor risiko kejadian kandidemia sehingga penyulit dapat dihindari dan mengurangi lamanya perawatan dan tingginya biaya perawatan di rumah sakit.

##### **1.4.3. Manfaat penelitian**



Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi masukan untuk penelitian selanjutnya tentang kandidemia dan menjadi acuan untuk pemberian antijamur empirik pada pasien yang dirawat di PICU.

### 1.5. Originalitas penelitian

Ada beberapa penelitian yang menunjukkan bukti adanya berbagai faktor risiko kandidemia.

Tabel 1 Beberapa penelitian tentang infeksi jamur sistemik

Peneliti/Tahun	Variabel	Desain	Hasil
Cheng , dkk, BMC Infections Disease Journal 2005;5:22;1-5 (25)	Hubungan antara kandidemia dan kolonisasi kandidemia serta faktor virulensi strain kolonisasi pada bayi preterm di Turki,n=134	Prospective,	80% dari 25 episode kultur positif <i>C.albicans</i> . <sup>31</sup>
Shivaprakasha,dkk Indian Journal of Medical Microbiology 2007; 25(4):405-7 (28)	Candida albicans sebagai penyebab utama fungemia, n=59	Prospective analysis	Sebagian kasus kandidemia pada studi ini penyebab utama adalah Kandida spp. <sup>34</sup>
Singhi,dkk, Pediatric Critical Care Med 2004; 5(4):369-374 (31)	Kandidemia di PICU di RS pendidikan dan pusat rujukan di India Utara, n=64	Retrospective cohort study	Didapat non Kandida albicans 70% dari Kandida albicans, dengan berbagai penyakit berat yang mendasari. <sup>37</sup>
Zaotis,dkk Clin Infect Disease J 2010;51(5):e38-45	Faktor risiko dan prediktor untuk kejadian kandidemia pada pasien PICU: implikasi untuk pencegahandi Philadelphia, n= 101	Case control study periode 1997-2004	Didapatkan faktor yang berhubungan dengan kandidemia termasuk adanya pemakaian kateter vena sentral, malignansi, penggunaan vancomycin >3 hari dalam perioden 2 minggu, dan penggunaan agen yang melawan organism anaerob. <sup>14</sup>

Penelitian yang akan dilakukan berbeda dalam:

1. Desain: penelitian dengan rancangan kasus kontrol untuk mengetahui faktor risiko kandidemia pada pasien di PICU RSUP Dr.Kariadi Semarang.
2. Instrumen: kultur darah jamur dengan media *Myco/F-lytic Bactec*.
3. Sampel penelitian: anak usia 2 bulan-14 tahun yang dirawat di PICU RSUP Dr.Kariadi Semarang.

## **BAB 2**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. INFEKSI *CANDIDA***

##### **2.1.1. Definisi**

Kandidiasis sistemik atau kandidemia didefinisikan sebagai suatu keadaan histopatologikal dari infeksi kandida atau adanya isolasi kandida dari bagian tubuh yang normal yang memasuki aliran darah. Insidennya bervariasi tergantung tempat ditemukan.<sup>12-17</sup>

Kandidiasis merupakan penyakit akibat infeksi kandida baik primer maupun sekunder terhadap penyakit lain. Penyebab utamanya adalah *Candida albicans*, tetapi dikenal beberapa spesies lain yang dapat hidup pada manusia antara lain *C.stellatoidea*, *C.tropicalis*, *C.pseudotropicalis*, *C.krusei*, *C.parapsilosis*, dan *C.guilliermondii*. Jamur ini telah dikenal dan dipelajari sejak