

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

abad ke-17 dan penyakit ini banyak berhubungan dengan higiene yang tidak baik.

5,10

Kandidemia didefinisikan sebagai didaptkannya paling tidak satu kultur positif dari spesimen darah tepi. Episode kandidemia disebut sebagai suatu komunitas yang didapat atau nosokomial berdasarkan definisi dari *Center for Disease Control and Prevention* tahun 1988. *Candida* berdasarkan klasifikasi spesimen yaitu spesimen non steril (seperti urin, feses, pus dari luka operasi) dan spesimen steril (*Central Venous Catheter/CVC*) didapatkan adanya kolonisasi organisme yang sama dengan *Candida spp* yang diisolasi dari kultur darah dan kultur yang didapatkan dalam 14 hari onset kandidemia. Neutropeni didefinisikan sebagai jumlah neutrofil <500 sel/mm<sup>3</sup>. Kateter vena sentral didefinisikan sebagai adanya insersi atau pemakaian dalam 2 minggu onset kandidemia. Prosedur bedah abdomen termasuk dalam analisis potensial faktor risiko mortalitas dalam satu bulan onset kandidemia. Sakit berat didefinisikan dengan *APACHE II score* (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II score*).<sup>5</sup>

Infeksi jamur sistemik menyebabkan efek patologis khususnya pada pasien imunokompromais dan pasien sakit berat. Secara epidemiologis terjadi peningkatan insiden infeksi dari ragi jenis *Candida* melalui infeksi aliran darah, dimana tingkat kolonisasi dan oportunistik serta perubahan terapi berkembang dari tingkat resisten sampai dapat diterapi dengan agen antijamur.<sup>18-20</sup>

Infeksi *Candida* paling bersifat endogen dan dapat berproliferasi atau berubah dari mikrobiota yang normal, jika didapatkan keadaan seperti pemberian antibiotika spektrum luas yang lama, pembedahan, transplantasi organ,

prematurnitas, penggunaan prosedur invasif (seperti *nasogastric tube*, kateter urin, nutrisi parenteral, hemodialisis ataupun ventilator mekanik diduga akan menjadi faktor risiko infeksi *Candida*.<sup>20</sup>

Pneumonia yang terkait dengan ventilator (*Ventilator Associated Pneumonia/VAP*) merupakan infeksi nosokomial kedua yang sering terjadi pada pasien-pasien PICU di Amerika Serikat.**Error! Bookmark not defined.** Pneumonia yang terkait dengan ventilator didefinisikan sebagai pneumonia nosokomial yang terdiagnosis pada pasien dengan bantuan napas secara mekanik selama  $\geq 48$  jam dengan tanda-tanda infeksi saluran napas bawah yang baru. Walaupun terdapat kemajuan-kemajuan dalam perawatan suportif, terapi antimikroba, dan ventilasi mekanik, pneumonia yang terkait dengan ventilator tetap menjadi suatu penyakit mayor pada pasien-pasien *Intensive Care Unit* (ICU). Pada orang dewasa, kejadian VAP yang dilaporkan secara luas berkisar dari 8% sampai 28%,<sup>2</sup> dengan resiko yang bertambah 1% untuk tiap harinya pada penggunaan ventilator.<sup>3</sup> Penelitian di Amerika Serikat melaporkan rerata tingkat VAP 2,9 per 1000 hari pemakaian ventilator pada PICU yang ikut serta di Amerika Serikat.<sup>4</sup> *The European Multicenter Study Group* menemukan bahwa pneumonia, 53% dari semua infeksi, menjadi infeksi nosokomial di PICU yang paling sering terjadi.<sup>1,2</sup>

Spesies *Candida* penyebab infeksi invasif akan bervariasi di berbagai negara. Faktor risiko, bentuk sensitifitas, dan akibatnya akan berbeda, tergantung bagian yang terkena. Penelitian random multisenter di Colombo yang dipublikasikan tahun 2003 dari 20 negara dari 5 benua, didapatkan hasil *Candida*

*albicans* merupakan penyebab terbanyak dari spesies yang diisolasi berjumlah 45% total kasus.<sup>5,6</sup>

Faktor yang menjadi penyebab tingginya angka morbiditas dan mortalitas yang berhubungan dengan kandidemia berkisar antara 40-60% dari berbagai penelitian.<sup>17-20</sup>

### **2.1.2. Etiologi**

Infeksi melalui aliran darah yang disebabkan oleh *Candida spp* merupakan penyebab kematian dan kesakitan yang utama pada pasien-pasien yang dirawat di rumah sakit. Lebih dari dua dekade, *Candida spp* menjadi penyebab keempat terbanyak infeksi nosokomial melalui aliran darah di Amerika Serikat. Di Taiwan, *Candida spp* merupakan patogen utama penyebab infeksi nosokomial melalui aliran darah.<sup>5,19</sup>

Mekanisme yang menyebabkan imunitas infeksi jamur sangat sedikit diketahui, tetapi terdapat penyebab yang sama dengan resistensi pada infeksi bakteri.<sup>9,10</sup>

Infeksi jamur kutaneus biasanya sembuh sendiri dan dihubungkan dengan resistensi terbatas pada reinfeksi. Resistensi berdasarkan pada imunitas sel *mediated*, dimana pasien berkembang reaksi hipersensitivitas tipe lanjut (tipe IV) pada antigen jamur, kejadian infeksi kronik berhubungan dengan reaksi ini. Imunitas sel T juga berhubungan dengan resistensi pada infeksi jamur lain.<sup>10</sup>

*Candida spp* merupakan penyebab yang bisa menyebabkan penyakit yang akibatnya menjadi luas. Diagnosis klinis infeksi *Candida* invasif merupakan

gejala yang nonspesifik, manifestasi klinis awal berupa sepsis, dan secara kultur akan positif pada infeksi yang lebih parah. Manifestasi klinis kandidemia lebih jelek atau bila kandidemia tidak diterapi merupakan prediktor kematian pada kandidiasis invasif.<sup>5,17</sup>

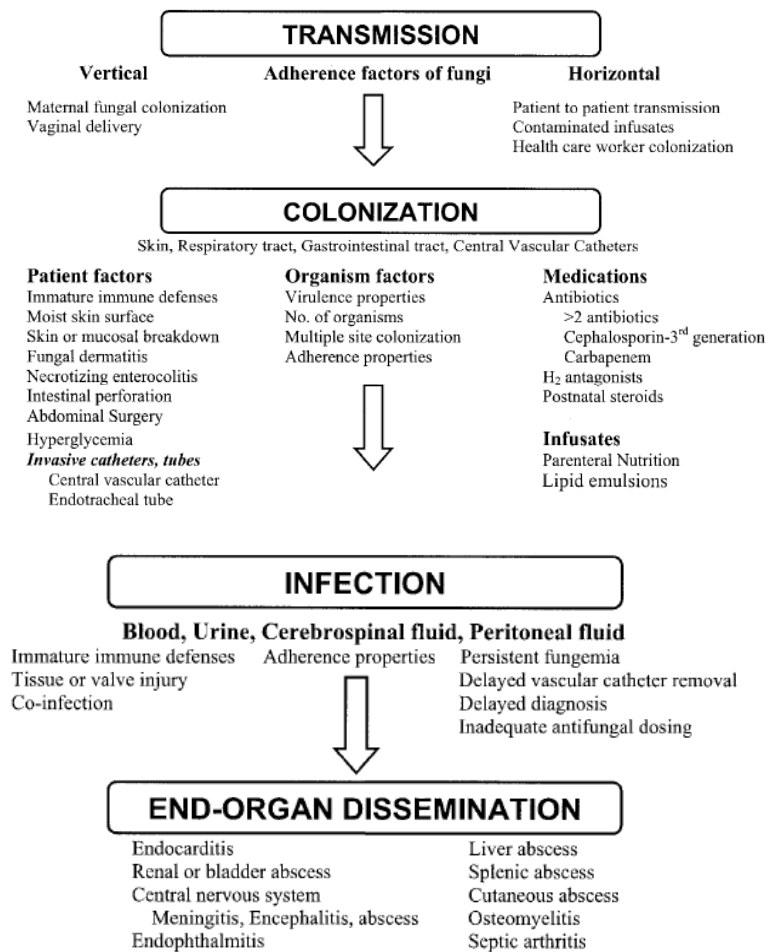
### **1.1.3. Patogenesis**

*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.<sup>11,23</sup>

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. *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.<sup>11,21</sup>

Penyebaran *Candida* dalam keadaan biasa akan membutuhkan kondisi yang menguntungkannya untuk hidup dan akan mencari tempat yang sesuai untuk pertumbuhannya di selaput lendir atau permukaan kulit. Spesies *Candida* dapat ditemukan pada saluran gastrointestinal pada 20-80% orang dewasa, menjadi patogenik bila imunitas *host* menurun disebabkan oleh berbagai faktor. Suatu penelitian kasus kontrol pada penderita nonleukemia yang dirawat ditemukan 7

faktor risiko terhadap kandidemia diantaranya kateter buli-buli, pemakaian dua atau lebih antibiotik, azotemia, pemindahan pasien antar rumah sakit, diare serta kandiduria.<sup>11,22</sup>



Bagan 1. Patogenesis kolonisasi dan infeksi jamur.<sup>23</sup>

Sama seperti bakteri, faktor virulensi jamur dapat dibagi dalam dua katagori: faktor virulensi yang memacu kolonisasi jamur pada *host*; dan faktor virulensi yang menyebabkan kerusakan *host*.<sup>14,23</sup>

A. Faktor virulensi yang memacu kolonisasi jamur pada *host* termasuk antara lain:

1. kontak sel *host* ;
2. perlekatan pada sel *host* dan resistensi keadaan fisik;
3. invasi sel *host*;
4. kompetensi nutrisi;
5. resistensi terhadap *innate immune* seperti fagositosis dan komplemen;
6. tergantung pada *adaptive immune*.<sup>14</sup>

Contoh faktor virulensi yang memacu kolonisasi jamur termasuk:

1. Sistem imunokompromais merupakan faktor predisposisi primer pada infeksi jamur berat.
2. Kemampuan untuk memasuki sel *host* sama seperti pada bakteri yaitu dengan memasuki dinding sel memegang peranan pada virulensi jamur.
3. Beberapa jamur menghasilkan kapsul yang membuat jamur dapat menghindar dari proses fagositik, seperti ragi *Cryptococcus neoformans* dan *Histoplasma capsulatum*.
4. *Candida albicans* memacu produksi sitokin yang disebut *GM-CSF* dan sitokin ini dapat menekan produksi dari komplemen oleh monosit dan makrofag, dan akan menurunkan produksi opsonin *C3b* seperti halnya komplemen protein yang mencegah kemotaksis fagosit.

5. *C. albicans* juga menyebabkan keluarnya zat besi dari sel darah merah.
6. Beberapa jamur juga resisten terhadap destruksi fagosit, seperti *Candida albicans*, *Histoplasma capsulatum*, dan *Coccidioides immitis*.
7. Saat berbentuk ragi *Candida* masuk ke darah dan mengaktifkan genes yang menyebabkannya berubah bentuk dari lonjong ke bentuk hifa, saat akan diserang oleh makrofag, akan menghasilkan saluran tubular yang memasuki membran makrofag dan akan menyebabkan kematian makrofag.
8. Ragi *Cryptococcus neoformans* menghambat produksi *cytokines TNF-alpha* dan *interleukin-12 (IL-12)* saat akan merangsang produksi *Interleukin-10 (IL-10)*. TNF dan IL-12 mengaktifasi makrofag saat IL-10 menekan aktivitas mereka. Akibatnya, makrofag inaktif. Aktivasi makrofag dibutuhkan sebagai pesan untuk membunuh organisme yang harus disingkirkan.
9. Faktor-faktor seperti temperatur tubuh, *osmotic stress*, *oxidative stress*, dan hormon tertentu akan mengaktifkan *dimorphism-regulating histidine kinase enzyme* pada *dimorphic molds*, seperti *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, dan *Coccidioides immitis*, menyebabkan mereka berubah dari bentuk avirulen menjadi bentuk ragi virulen dan juga memacu ragi *Candida albicans* berubah dari bentuk ragi menjadi bentuk hifa yang lebih virulen.<sup>14</sup>

#### B. Faktor Virulensi yang merusak *Host*



1. Jamur yang tumbuh pada tubuh manusia mensekresi enzim dari sel digesti termasuk *protease*, *phospholipase*, dan *elastase*. Jamur, sel injuri dan sitokin akan disebarkan bila terdapat respon yang baik. Patogenesis infeksi jamur sama seperti yang terlihat pada bakteri akan menyebabkan respon inflamasi dan pembunuhan akstraseluler oleh fagosit yang akan menyebabkan destruksi lanjut jaringan *host*.
2. *Mycotoxins (def)* disekresi oleh beberapa ragi khususnya yang tumbuh pada rumput, kacang dan kacang polong, dapat menyebabkan berbagai efek pada manusia dan hewan bila tertelan, termasuk kehilangan koordinasi otot, berat badan berkurang, dan tremor. Beberapa mycotoxin bersifat mutagenik dan karsinogenik. Gejala mikotoksin pada manusia yaitu dermatitis, inflamasi dari membrana mukosa, batuk, demam, sakit kepala, dan kelemahan otot.<sup>14</sup>

Tabel 2 Patogen penyebab infeksi melalui aliran darah

Mikroorganisme
Bakteri gram positif
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Staphylococcus koagulase negatif</li> <li>● Stafilococcus aureus</li> <li>● Enterococcus spp</li> </ul>
Bakteri gram negatif
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Enterobacter cloacae</li> <li>● Pseudomonas aeruginosa</li> <li>● Klebsiela pneumoniae</li> <li>● Serratia marcescens</li> <li>● Escherichia coli</li> <li>● Acinetobacter spp</li> </ul>
Fungus
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Candida spp</li> </ul>

Dikutip dari: Yogaraj JS, Elward AM, Fraser VJ. Rate, Risk Factors, and Outcome of Nosocomial Primary Bloodstream Infection in Pediatric Intensive Care Unit Patients. *Pediatrics* 2002; 110: 481-5

#### **2.1.4. Manifestasi Klinis**

Spesies *Candida* dapat menyebabkan infeksi jamur invasif pada pasien yang dirawatinapkan. Invasif kandidiasis menyebabkan berbagai gangguan yang berat. Manifestasi klinis yang paling sering yaitu kandidemia, dengan jumlah sekitar 50-70% kasus serta insidensinya semakin meningkat. Kandidemia merupakan infeksi nosokomial ke empat di Amerika Serikat, berjumlah 8-10% dari semua kasus. Semuanya menyebabkan kematian pada pasien dewasa dengan kandidemia yang diperkirakan sekitar 47% dan tidak menurun pada dekade terakhir. Selanjutnya, telah dibuktikan bahwa *Candida albicans* merupakan agen penyebab yang dominan selain *Candida spp.*<sup>7,24</sup>

*Candida albicans* merupakan patogen jamur paling banyak ditemukan klinik. Dari seluruh rumah sakit yang berpartisipasi di *United States National Nosocomial Infection Survey*, *Candida spp* merupakan spesies yang termasuk dalam enam besar patogen nosokomial paling sering, berjumlah 7% dari semua infeksi yang berhubungan dengan aliran darah, dimana *Candida albicans* merupakan isolasi yang paling sering didapat.<sup>8,18</sup> Penyebab kematian karena kandidiasis sistemik tinggi, antara 63-85% pada pasien yang tidak diterapi dan dari 33-54% yang mendapatkan terapi antijamur. Morbiditas juga tinggi dan berbagai komplikasi yang luas sering berhubungan dengan kandidemia, termasuk

meningitis, insufisiensi atau gagal ginjal, endoftalmitis, abses pulmonal, endokarditis, dan osteomielitis.<sup>9,25</sup>

*Candida albicans* merupakan komensal di saluran gastrointestinal manusia, dan umumnya menyebabkan peningkatan kolonisasi intestinal sebagai faktor predisposisi utama pada pasien kandidiasis sistemik. Faktor risiko lainnya pada kandidiasis sistemik yaitu prematuritas, antibiotik spektrum luas, pembedahan abdominal, neutropenia, kateter vaskular, iskemia mesenterika, kerusakan mukosa gastrointestinal, nutrisi parenteral total, dan kortikosteroid. Peningkatan penggunaan glukokortikoid (khususnya deksamethasone intravena) merupakan koinsiden terjadinya peningkatan infeksi *Candida albicans*.<sup>9,16,17</sup>

Spesies *Candida* dapat menyebabkan penyakit pada daerah tertentu pada tubuh manusia, tetapi terdapat beberapa lokasi yang lebih sering diserang dibandingkan lokasi lainnya. Lokasi dan luasnya infeksi dapat mencerminkan imunokompetensi penderita.<sup>11,26</sup>

Diagnosis yang akan ditegakkan membutuhkan penilaian antara gambaran klinis dengan uji diagnostik untuk mengisolasi dan mengidentifikasi jamur. Diagnosis kandidiasis pada organ tertentu memerlukan biopsi untuk mencari adanya jamur.<sup>11,20,24</sup>

Kategori diagnosis infeksi jamur invasif:<sup>26</sup>

1. *Proven invasive fungal infections*: memenuhi kriteria A atau B atau C

A. *Deep Tissue Infections*

Molds Pemeriksaan histopatologi atau sitopatologi: Hifa (+) dari biopsy/FNA (*Fine Needle Aspiration*) atau kultur (+) dari sampel yang normalnya steril, diambil dengan prosedur steril dan secara klinis/radiologis merupakan tempat infeksi abnormal (tidak termasuk urin dan membran mukosa)

Yeast Pemeriksaan histopatologi atau sitologi: yeast (+); untuk *Candida spp*, pseudohifa atau *true* hifa (+), dari specimen biopsi atau FNA (tidak termasuk membran mukosa) Atau Kultur (+) dari sampel yang normalnya steril, diambil dengan prosedur steril dan secara klinis/radiologis merupakan tempat infeksi abnormal (tidak termasuk urin, sinus dan membrane mukosa) Atau Ditemukannya *Cryptococcus sp* secara mikroskopis (tinta India, tinta mucicarmin) atau antigennya<sup>1</sup> di *liquor cerebro spinal* (LCS).

#### B. Fungemia

Molds Kultur darah (+) tapi tidak termasuk *Aspergillus sp* dan *Penicillium sp*, selain *Penicillium marneffeii* dengan disertai gejala dan tanda klinik sesuai organism yang ditemukan

Yeast Kultur darah (+) *Candida sp* dan yeast lainnya dengan disertai gejala dan tanda klinik sesuai organism yang ditemukan.

#### C. Infeksi jamur Endemik<sup>2</sup>

Sistemik atau pada paru Kultur (+) dari daerah yang terkena, disertai gejala infeksi jamur pada penderita. Atau Pemeriksaan histopatologik atau mikroskopik direk (+) untuk fungi dimorfik (*Blastomyces*, *Coccidioides*, dan *Paracoccidioides sp*), *Histoplasma capsulatum* dan *Candida glabrata*

Disseminated Kultur darah (+) atau Ag (+) dari urin atau serum dengan *radioimmunoassay*

### 2. Probable Invasive fungal infections

Boleh mendapat terapi anti fungal empirik dengan memenuhi:

1 kriteria faktor host, dan

1 kriteria mikrobiologi, dan

1 kriteria klinik mayor (atau 2 minor)

### 3. Possible Invasive Fungal Infection

Boleh mendapat terapi antifungal empirik dengan memenuhi:

1 kriteria faktor host, dan

1 kriteria mikrobiologi, atau

1 kriteria klinik mayor (atau 2 minor)

<sup>1</sup> Reaksi antigen *Cryptococcus sp* bisa menunjukkan false positif pada:

(1) Infeksi *Trichosporon beigeli*, (2) *Stomatococcus mucilaginosus*, (3) faktor rheumatoid pada sirkulasi, dan (4) keganasan.

<sup>2</sup> *Histoplasmosis*, *Blastomycosis*, *Coccidioidomycosis*, dan *Paracoccidioidomycosis*.

<sup>3</sup>Kategori ini tidak direkomendasikan untuk percobaan klinis terapi antifungal tapi bisa digunakan pada penelitian terapi empirik, studi epidemiologi, dan studi ekonomi kesehatan.

Kriteria faktor *host*, mikrobiologi dan klinis pada infeksi jamur invasif pada pasien dengan kanker dan resipien transplantasi *stem cell* hematopoetik: **Error!**

**Bookmark not defined.** <sup>26</sup>

Faktor host	Neutropenia (<500 netrofil/mm <sup>3</sup> selama >10 hari) Demam persisten selama >96 jam, refrakter pada pemberian antibiotik spektrum luas untuk pasien risiko tinggi Temperature >38°C, dengan salah satu faktor predisposisi: <ul style="list-style-type: none"><li>• Prolong neutropenia (&gt;10 hari) dalam 60 hari terakhir</li><li>• Terapi immunosupresif dalam 30 hari terakhir</li><li>• <i>Proven</i> atau <i>probable invasive fungal infections</i> pada episode neutropenia sebelumnya</li><li>• <i>Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)</i> simptomatis</li></ul> Gejala dan tanda adanya penyakit <i>graft-versus-host</i> , terutama penyakit kronik ekstensif atau berat (grade ≥2) Penggunaan kortikosteroid lama (>3minggu) dalam 60 hari terakhir
Faktor mikrobiologi	Kultur (+) <i>mold</i> ( <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , atau <i>Scedosporium sp</i> atau <i>Zygomycetes</i> ) atau <i>Cryptococcus neoformans</i> atau patogen jamur endemik <sup>a</sup> dari sampel sputum atau bronchoalveolar <i>lavage</i> . Kultur (+) <i>mold</i> atau mikroskopik Direk/sitologi (+) <i>mold</i> dari spesimen aspirasi sinus. Pemeriksaan sitologi atau mikroskopik direk (+) untuk <i>mold</i> atau <i>Cryptococcus sp</i> dari sampel sputum atau bronchoalveolar <i>lavage</i> . Antigen <i>Aspergillus</i> (+) pada spesimen cairan

	bronkhoalveolar <i>lavage</i> , LCS, atau $\geq 2$ sampel darah. Antigen <i>Cryptococcus sp</i> (+) dari sampel darah <sup>b</sup> Pemeriksaan sitologi atau mikroskopik direk (+) <i>eleven fungi</i> dari sampel cairan tubuh steril (misal <i>Cryptococcus sp</i> pada LCS). Antigen <i>Histoplasma capsulatum</i> (+) pada spesimen darah, urin atau LCS 2 hasil kultur urin (+) <i>yeast</i> tanpa penggunaan kateter urin Kandida (+) pada urin tanpa penggunaan kateter urin Kultur darah (+) untuk <i>Candida sp</i>
Faktor klinis	Berhubungan dengan organ yang menunjukkan hasil mikrobiologi (+) dan terjadi pada waktu yang sama
Infeksi saluran napas bawah:	
Mayor	Salah satu dari infiltrat baru pada pemeriksaan CT Scan: holo sign, air cresent sign, atau kavitas di area konsolidasi <sup>c</sup>
Minor	Gejala infeksi saluran napas bawah (batuk, nyeri dada, hemoptysis, dispneu) , temuan fisik pleural <i>rub</i> ; infiltrat baru lainnya yang tidak terdapat pada kriteria mayor; efusi pleura
Infeksi sinonasal	
Mayor	Radiologi sugestif infeksi invasif pada sinus (misal erosi dinding sinus atau penyebaran infeksi ke struktur di sekitar, destruksi basis tengkorak)
Minor	Gejala infeksi saluran napas atas (misal cairan nasal, sesak) ulserasi hidung atau eschar mukosa nasal atau epistaksis; pembengkakan periorbita; nyeri maksila; lesi nekrotik hitam atau perforasi palatum keras.
Infeksi SSP	
Mayor	Radiologi sugestif infeksi Sistem Saraf Pusat (SSP) (misal mastoiditis atau focus parameningeal lainnya, empyema ekstradural, lesi intra parenkim atau batang otak)
Minor	Gejala dan tanda neurologi fokal (termasuk kejang fokal, hemiparesis, dan palsi nervi kranialis); perubahan mental; rangsang meningeal (+); abnormalitas LCS mikroskopis dan jumlah sel (dengan tidak ditemukannya pathogen lainnya dari kultur atau mikroskopik, dan tidak adanya sel ganas)
Disseminated fungal infection	
	Lesi kulit popolar atau nodular tanpa penyebab lain; temuan intraokular sugestif khoriooretinitis fangal hematogen atau endoftalmitis

Chronic disseminated candidiasis	Abses kecil, perifer, <i>target-like (lesi bull's eye)</i> di hati dan/atau lien yang tampak pada CT Scan, <i>Magnetic Resonance Imaging</i> (MRI), atau Ultrasonografi (USG), dengan peningkatan kadar serum <i>alkaline fosfatase</i> ; kriteria mikrobiologi tidak diperlukan untuk kategori <i>probable</i>
Candidemia	Kriteria klinis tidak diperlukan untuk <i>probable candidemia</i> ; tidak ada definisi untuk <i>possible candidemia</i>

**Dikutip dari:** Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B et al. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: an International Consensus. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 34:7-14.

<sup>a</sup> *H. capsulatum* varian *capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, atau *Paracoccidioides brasiliensis*

<sup>b</sup> Reaksi antigen *Cryptococcus sp* biasanya menunjukkan positif palsu pada: (1) Infeksi *Trichosporon beigeli*, (2) *Stomatococcus mucilaginosus*, (3) faktor rheumatoid pada sirkulasi, dan (4) keganasan. Reaksi false positif tersebut harus disingkirkan terlebih dahulu.

<sup>c</sup> Jika tidak ditemukannya organisme lain yang menunjukkan temuan radiologis yang mirip termasuk kavitas, seperti *Mycobacterium*, *Legionella*, dan *Nocardia sp*.

### 2.1.5. Faktor-faktor yang berperan pada infeksi jamur

Faktor risiko adalah faktor yang dapat mempermudah timbulnya suatu penyakit dalam hal ini adalah kandidiasis. Pada hakekatnya peran faktor risiko itu dapat dikelompokkan dalam 2 kelompok besar yaitu (1) yang menyuburkan pertumbuhan jamur kandida baik secara langsung maupun tidak langsung, dan (2) yang memudahkan terjadinya invasi jaringan karena daya tahan yang menurun.

16

Faktor risiko yang menyuburkan pertumbuhan jamur antara lain:

1. Pemberian antibiotik yang mematikan kuman akan menyebabkan keseimbangan antara jamur dan bakteri terganggu.
2. Adanya penyakit diabetes melitus, dan atau kehamilan menimbulkan suasana yang menyuburkan pertumbuhan kandida.

Faktor risiko yang menimbulkan invasi jamur ke jaringan antara lain:

1. Adanya rangsangan setempat yang terus menerus pada lokasi tertentu oleh cairan yang menyebabkan pelunakan kulit, misalnya air pada sela jari kaki, kencing pada pantat bayi, keringat pada daerah lipatan kulit atau akibat liur di sudut mulut orang usia lanjut.
2. Adanya penyakit tertentu seperti gizi buruk, penyakit darah, keganasan.
3. Tindakan atau prosedur medis serta alat yang digunakan.<sup>14</sup>

Infeksi jamur juga sebagai penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan luka bakar. Studi dari otopsi 97 pasien selama 12 tahun menunjukkan bahwa 44% pasien secara histopatologis terdapat elemen jamur, sedangkan 14% dari 97 kasus yang diotopsi dilaporkan cenderung terinfeksi jamur menyebabkan kematian. *Aspergillus* dan *Candida* merupakan penyebab paling sering yang menyebabkan kematian. *Aspergillus* merupakan penyebab 13 dari 14 kasus. Tempat utama terjadinya infeksi dengan penyebab mortalitas yaitu luka bakar (86%) dan sistem pulmonari (14%). Persentase luka bakar dan lama waktu luka bakar merupakan faktor yang berperan terhadap terjadinya infeksi jamur dan angka kematian yang berhubungan dengan infeksi jamur.<sup>17</sup>

Infeksi jamur pada populasi dengan luka bakar belum dapat dijelaskan, khususnya bila penyebabnya adalah *Aspergillus*, dan keputusan dalam penatalaksanaan harus diambil berdasarkan adanya kompleks alamiah infeksi jamur. Publikasi terkini menyebutkan bahwa secara histologi juga harus didukung dengan kultur dibandingkan hanya secara histologi saja, dilakukan mixkultur dan



identifikasi definitif terhadap jamur untuk seleksi antijamur. Tidak semua jamur dapat diterapi dengan penggunaan antijamur yang ada seperti Amphotericin B.<sup>17</sup>

Faktor risiko *host* dan variasi faktor mikrobial berpengaruh terhadap virulensi *Candida albicans*, termasuk variabel fenotipe, perubahan morfologi, peniruan molekular, berbagai molekul permukaan (seperti reseptor, adhesin), hidrofobisitas, thigmotropisme serta produksi proteinase dan fosfolipase.<sup>9</sup>

*Amphotericin B deoxycholate* (AmB), berkembang pada tahun 1950-an, sebagai sandaran utama terapi untuk beberapa dekade. Sekarang terdapat tiga kelas utama agen antijamur dalam perkembangannya. Para klinisi memilih beberapa agen dengan aksi mekanisme yang berbeda, dan meningkatnya berbagai obat antijamur dan kombinasinya terus berkembang.<sup>4,13</sup>

## **2.2. Imunitas**

Infeksi pada akhirnya akan mempengaruhi imunitas tubuh. Penurunan imunitas akibat resistensi terhadap penyakit terutama infeksi. Gabungan sel, molekul dan jaringan yang berperan dalam resistensi terhadap infeksi disebut sistem imun dan reaksi yang dikoordinasi sel-sel dan molekul-molekul terhadap mikroba dan bahan lainnya disebut respon imun. Pertahanan imun terdiri atas sistem imun alamiah (*natural/innate/native*) dan didapat atau spesifik (*adaptive/acquired*).<sup>16,23</sup>

Sistem imun natural dapat berupa komponen normal tubuh yang selalu ditemukan pada individu sehat dan siap mencegah mikroba masuk ke tubuh dan dengan cepat menyingkirkan mikroba tersebut. Disebut natural karena tidak

ditujukan pada mikroba tertentu, telah ada dan siap berfungsi sejak lahir. Mekanismenya tidak menunjukkan spesifitas terhadap bahan asing dan mampu melindungi tubuh terhadap banyak patogen potensial. Sistem tersebut merupakan pertahanan terdepan dalam menghadapi serangan berbagai mikroba dan dapat memberikan respon langsung.<sup>16,23</sup>

Sistem imun spesifik, mempunyai kemampuan untuk mengenal benda yang dianggap asing bagi dirinya. Benda asing yang pertama kali muncul dalam badan segera dikenal oleh sistem imun spesifik sehingga terjadi sensitasi sel-sel sistem imun tersebut. Benda asing yang sama, bila terpajan ulang akan dikenal lebih cepat, kemudian dihancurkan olehnya. Sistem tersebut hanya dapat menyingkirkan benda asing yang telah dikenal sebelumnya, maka sistem itu disebut spesifik. Pada umumnya terjalin kerjasama yang baik antara antibodi-komplemen-fagosit dan antara sel T-makrofag.<sup>16,23</sup>

### **2.2.1. Imunitas Seluler**

Imunitas seluler didefinisikan sebagai suatu respons imun terhadap antigen yang diperankan oleh limfosit T dengan atau bantuan komponen sistem imun lainnya. Imunitas seluler merupakan bagian dari respon imun didapat yang berfungsi untuk mengatasi infeksi mikroba intraseluler. Imunitas seluler diperantarai oleh sel limfosit T.<sup>18,23</sup>

Eliminasi mikroba yang berada di vesikel fagosit atau sitoplasma sel merupakan fungsi utama limfosit T pada imunitas didapat. Sel T helper *cluster of differentiation 4* (CD4)<sup>+</sup> juga membantu sel B memproduksi antibodi. Dalam

menjalankan fungsinya, sel T harus berinteraksi dengan sel lain seperti fagosit, sel pejamu yang terinfeksi, atau sel B. Sel T akan mengenal antigen yang dipresentasikan oleh *antigen presenting cell* dan akan dikenal oleh *major histocompatibility kompleks* (MHC), sel T dapat merespon antigen yang masuk. Imunitas seluler berfungsi untuk mengorganisasi respon inflamasi natural dengan mengaktifasi fungsi makrofag sebagai fagosit dan bakterisid, serta sel fagosit lainnya, selain itu juga mengadakan proses sitolitik atau sitotoksik spesifik terhadap sasaran yang mengandung antigen. Imunitas seluler berfungsi pula meningkatkan fungsi sel B untuk memproduksi antibodi, meningkatkan fungsi subpopulasi limfosit T baik sel Th (penginduksi) maupun sel Tc (sel supresor). Fungsi lainnya adalah untuk meregulasi respon imun dengan mengadakan regulasi negatif dan regulasi positif terhadap respons imun.<sup>18,23</sup>

### **2.2.2. Respon Kekebalan terhadap infeksi jamur**

Infeksi jamur kutaneus biasanya merupakan penyakit yang sembuh sendiri dan berhubungan dengan resistensi terbatas terhadap reinfeksi. Resistensi berdasarkan pada imunitas *cell-mediated*, pada pasien berkembang tipe lanjut (Tipe IV). Reaksi hipersensitivitas terhadap agen jamur dan kejadian infeksi kronik berhubungan dengan reaksi tersebut. Imunitas sel T juga berdampak terhadap resistensi infeksi jamur lainnya, sehingga resistensi kadang-kadang dapat diperoleh dengan imunitas sel T. Sel Th melepaskan sitokin yang mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan jamur. Mikosis respiratoris memiliki spektrum penyakit mengaktifkan hal yang sama dengan spektrum aktivitas leprosi yang

terjadi. Gangguan fisiologi normal oleh obat immunosupresif, ataupun flora normal oleh antibiotik dapat menjadi predisposisi untuk kandida invasif. Infeksi kandida juga sering terjadi pada penyakit imuno defisiensi ( kombinasi imunodefisiensi berat, *thymic* aplasia, AIDS, dll) dimana sistem imun diserang oleh jamur pada tempat yang komensal.<sup>11,27</sup>

### **2.2.3. Faktor risiko kandidemia**

Infeksi jamur sering tidak dipertimbangkan pada anak yang diduga sepsis nosokomial karena penyakit bakterial akut, padahal mempunyai pengaruh yang lebih besar. Infeksi jamur tidak mempunyai gambaran klinis yang spesifik. Infeksi jamur khususnya kandidiasis dapat berakibat serius dan kadang-kadang menyebabkan penyakit yang fatal pada bayi dan anak. Infeksi ini dapat timbul dengan berbagai bentuk gejala klinis. Penyebabnya adalah faktor lingkungan dan gangguan pada pertahanan *host*.<sup>17,28</sup>

Kandidiasis sistemik 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. Pada bayi dengan berat badan sangat rendah insidennya sekitar 0,6-3%, bahkan mencapai 10-15%. Kandidiasis sistemik memiliki klasifikasi yang berubah setiap waktu, bisa disebabkan oleh berbagai jenis kateter yang berhubungan dengan sepsis dan dan menyebarkan kandidiasis.<sup>17,27,28</sup>

Infeksi jamur jenis lain lebih tinggi dibanding kandida pada pasien leukemia yang kasusnya meningkat lima kali pada dekade terakhir. Infeksi

tersebut berupa *Malassezia furfur*, *Trichosporon spp*, *Blastoschizomyces capitatus*, *Rhodotorula rubra*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Clavispora lusitaniae*, *Cryptococcus laurentii* dan *Hansenula anomala*, tapi data yang pasti tidak jelas.  
11,29

Kasus polimorfik neutrofil juga akan mengenai sistem imunitas akibat beberapa mikosis respiratoris, seperti mucomycosis. Protein kationik penting untuk memproteksi terhadap jamur, sejak difagosit dari pasien dengan pertahanan terhadap penurunan oksigen tidak dapat menghilangkan *yeast* dan *hyphae* pada keadaan normal. Namun jalan *nitric oxide* efektif melawan *Cryptococcus* dan ini merupakan mekanisme penting untuk melepaskan jamur.<sup>11,30</sup>

Peningkatan terjadinya infeksi jamur invasif disebabkan oleh beberapa faktor risiko antara lain penggunaan antineoplastik dan agen immunosupresif, antibiotik spektrum luas dan penggunaan prostetik dan *graft* serta adanya pembedahan yang agresif. Pasien dengan luka bakar, neutropenia, infeksi HIV dan pankreatitis juga menjadi predisposisi infeksi jamur.<sup>5,19,28,31</sup>

Faktor risiko terjadinya peningkatan kandidiasis sistemik antara lain operasi besar, gagal ginjal akut, kolonisasi jamur, neutropenia, pemakaian agen antibakterial, nutrisi parenteral dan kateter vena sentral, walaupun sudah diproteksi dengan antijamur.<sup>18,19</sup>

Beberapa organisme oportunistik diperkirakan menjadi penyebab terjadinya infeksi jamur misalnya dapat terjadi pada kasus *Systemic Lupus Erythematosus* (SLE) dengan fungemia atau infeksi jamur invasif. Pasien imunokompromais dengan pengobatan keganasan dan kemoterapi serta pada

pasien transplantasi organ, merupakan target terbanyak terjadinya fungemia atau infeksi jamur invasif infeksi. Kandidiasis sistemik juga dapat terjadi pasien dengan gagal ginjal, hepatitis fulminan, alkoholisme, diabetes melitus, AIDS, penyakit kronik granulomatosus dan individu sehat lainnya.<sup>18,19</sup>

Zaoutis dkk telah melakukan penelitian berbagai faktor risiko terjadinya kandidemia dan prediktor terjadinya kandidemia pada pasien yang dirawat di PICU, dengan hasil seperti yang tercantum pada tabel 5, 6 dan 7. Menunjukkan bahwa kejadian infeksi kandidiasis sistemik di PICU bisa terjadi oleh berbagai faktor risiko.<sup>12</sup>

Tabel 5. Faktor Risiko Terjadinya Kandidemia di *Pediatric Intensive Care Unit*<sup>12</sup>

Characteristic	Control patients (n = 184)	Case patients (n = 101)	Unadjusted OR (95% CI)
Median age (IQR), years	1.94 (0.3–11.2)	3.4 (0.7–11.1)	1.02 (0.98–1.06)
Male sex	85 (46)	43 (43)	0.86 (0.52–1.42)
Transferred from another healthcare institution	95 (52)	58 (57)	1.31 (0.79–2.17)
Comorbidities and clinical procedures			
Receipt of a prior transplantation	13 (7)	13 (13)	1.91 (0.82–4.46)
Malignancy	12 (7)	17 (17)	3.22 (1.36–7.60)
Dialysis (peritoneal or hemodialysis)	8 (4)	9 (9)	2.0 (0.72–5.57)
Graft vs host disease	1 (1)	2 (2)	3.24 (0.29–36.63)
Mechanical ventilation	110 (60)	71 (70)	1.68 (0.99–2.86)
Clinical features within 1 week of study entry			
Presence of a CVC	104 (57)	93 (92)	13.4 (4.80–37.42)
Presence of an arterial catheter	81 (44)	56 (55)	1.77 (1.02–3.06)
Presence of a urinary catheter	77 (42)	49 (49)	1.30 (0.78–2.17)
Receipt of total parenteral nutrition	61 (33)	69 (68)	5.30 (2.80–10.05)
Receipt of enteral nutrition	124 (68)	62 (61)	0.75 (0.44–1.27)
Clinical features within 15 days of study entry			
Receipt of a surgical procedure	61 (33)	41 (41)	1.05 (0.95–1.17)
Neutropenia	2 (1)	6 (6)	5.58 (1.12–27.79)
Noncandidal BSI	26 (14)	29 (29)	2.47 (1.35–4.52)
Medication use within 15 days of study entry			
Receipt of immunosuppressive agents	74 (41)	35 (35)	0.78 (0.47–1.32)
Receipt of antifungal agents	23 (13)	29 (29)	2.86 (1.44–5.66)
Receipt of antibiotics	146 (80)	93 (92)	5.44 (1.87–15.77)
Receipt of antibiotics, by class			
Parenteral or oral vancomycin			
0 days	123 (67)	42 (42)	Ref
1–3 days	24 (13)	21 (21)	2.56 (1.27–5.16)
≥4 days	37 (20)	38 (38)	3.17 (1.73–5.82)
Extended-spectrum cephalosporins			
0 days	128 (70)	54 (53)	Ref
1–3 days	23 (13)	16 (16)	1.64 (0.79–3.39)
≥4 days	33 (18)	31 (31)	2.31 (1.26–4.22)
Carbapenems			
0 days	176 (96)	90 (89)	Ref
1–3 days	3 (2)	2 (2)	1.44 (0.19–11.12)
≥4 days	5 (3)	9 (9)	3.29 (1.10–9.89)
Aminoglycosides			
0 days	104 (57)	43 (43)	Ref
1–3 days	24 (13)	15 (15)	1.73 (0.80–3.76)
≥4 days	56 (30)	43 (43)	2.09 (1.17–3.74)
Receipt of antibiotics, by spectrum of action			
Agents covering anaerobic organisms <sup>a</sup>			
0 days	122 (66)	52 (52)	Ref
1–3 days	12 (7)	6 (6)	1.34 (0.47–3.81)
≥4 days	50 (27)	43 (43)	2.30 (1.29–4.11)

Dikutip dari: Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, Coffin SE, Bell LM, et al. Risk Factors and Predictors for Candidemia in Pediatric Intensive Care Unit Patients. CID 2010;51(5):e38-e45.

Tabel 6. Model Multivariat untuk Kandidemia pada *Pediatric Intensive Care unit*

Characteristic	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Receipt of vancomycin		
0 days	Ref	Ref
1–3 days	2.56 (1.27–5.16)	3.04 (0.98–9.46)
≥4 days	3.17 (1.73–5.82)	6.19 (2.40–15.99)
Receipt of agents covering anaerobic organisms		
0 days	Ref	Ref
1–3 days	1.34 (0.47–3.81)	0.86 (0.17–4.37)
≥4 days	2.30 (1.29–4.11)	3.51 (1.47–8.38)
Receipt of total parenteral nutrition	5.30 (2.80–10.05)	2.03 (0.80–5.12)
Presence of a CVC	13.4 (4.80–37.42)	30.45 (7.76–119.49)
Malignancy	3.22 (1.36–7.60)	4.02 (1.23–13.11)

Dikutip dari: Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, Coffin SE, Bell LM, et al. Risk Factors and Predictors for Candidemia in Pediatric Intensive Care Unit Patients. CID 2010;51(5):e38-e45

Tabel 7. Prediksi Probabilitas dari semua Faktor Risiko Dikombinasikan dengan >10% Risiko Kandidiasis <sup>12</sup>

Risk factors					Predicted probability (95% CI)
Anti-an	Malignancy	CVC	Vanco	TPN	
None	Yes	Yes	>3 days	No	0.106903 (0.028384–0.329068)
>3 days	Yes	Yes	None	Yes	0.120818 (0.034794–0.343777)
>3 days	No	Yes	>3 days	Yes	0.174846 (0.09297–0.304614)
None	Yes	Yes	>3 days	Yes	0.195158 (0.054084–0.506984)
>3 days	Yes	Yes	1–3 days	Yes	0.29465 (0.082548–0.659801)
>3 days	Yes	Yes	>3 days	No	0.295844 (0.09158–0.63649)
>3 days	Yes	Yes	>3 days	Yes	0.459778 (0.190498–0.754787)

Dikutip dari: Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, Coffin SE, Bell LM, et al. Risk Factors and Predictors for Candidemia in Pediatric Intensive Care Unit Patients. CID 2010;51(5):e38-e45

### 2.3. Pemeriksaan jamur



Isolasi dan identifikasi ragi patogen hingga tingkat spesies perlu dilakukan untuk penatalaksanaan lanjutan. Prosedur diagnostik konvensional seperti kultur darah dan pemeriksaan biokimia diperlukan untuk mengetahui adanya infeksi jamur invasif sesuai dengan tingkat sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan yang dipakai agar dapat diketahui diagnosis lebih awal.<sup>24,32</sup>

Media spesifik untuk isolasi jamur dan mikobakteria dilakukan dengan sistem kultur darah secara langsung, walaupun penggunaan secara optimal yang dilakukan di klinik tidak secara tepat dapat dilakukan. Penggunaan sistem Bactec 9240 (BD Diagnostics, Sparks, Md), media kultur darah *Myco /F Lytic* mendukung tumbuhnya ragi, jamur filamentosa, dan mycobacteria.<sup>33-36</sup>

Formulasinya terdiri dari media "*brain-heart infusion*" suatu media yang kaya untuk mendukung pertumbuhan kuman dan "*Middlebrook 7H9 base*", suatu media-mikobakteria.<sup>28-31</sup>

Media spesifik untuk isolasi jamur dan mikobakteria diperkenalkan dari sistem kultur darah yang otomatis; dimana penggunaan secara optimal tidak begitu dikenal pemakaiannya di klinik. Sistem *Bactec 9240 (BD diagnostics, Sparks, Md)*, medium kultur darah *Myco/F Lytic* mendukung pertumbuhan yeast, jamur filamentos dan mikobakteria yang berisi formulasi yang terdiri cairan kaldu otak-jantung (*brain-heart infusion broth*) suatu media yang kaya untuk mendukung pertumbuhan jamur, dan *Middlebrook 7H9 base* suatu media mikobakterial.<sup>29-31</sup>

Kultur *Myco /F Lytic* mengacu pada perkembangan metode manual untuk mendeteksi jamur dan mikobakteria, seperti langkah Wampole

ISOSTAT/ISOLATOR (*Inverness Medical Professional Diagnostics, Princeton,NJ*) sistem sentrifugal lisis. Permintaan lanjutan untuk mengumpulkan sedimen kultur darah dan meletakkannya pada media padat, keduanya meningkatkan pemeriksaan dan mengurangi risiko kontaminasi laboratorium selama proses berlangsung. Kultur *Myco/F Lytic* juga memonitor secara otomatis dan secara umum lebih cepat mendeteksi mikobakteri dan juga jamur. Namun, botol *Myco/F Lytic* lebih mahal dibandingkan metode manual. Metode ini juga memerlukan sejumlah ruangan inkubator yang lebih disproporsional, sejak dilakukan 6 minggu masa inkubasi, dibandingkan selama 5 hari kultur darah standar.<sup>29,31</sup>

Kultur darah untuk identifikasi adanya jamur dilakukan dengan inokulasi 2-4 ml darah yang diambil dari vena punksi secara aseptik pada botol yang berisi media biphasik dengan media agar berasal dari otak dan jantung pada fase padat dan media kaldu daging otak dan jantung pada fase cair. Cairan diinkubasi pada suhu 3°C, subkultur akan diikuti setelah 2, 7 dan 14 hari setelah inkubasi dengan memberikan tanda pada botol yang pada fase cair akan ditutupi fase padat dan membiarkan posisi ini selama 1 hari. Kultur akan dianggap negatif bila tidak ada pertumbuhan setelah 4 minggu inkubasi. *Yeast* akan diidentifikasi dengan metode konvensional termasuk tes tabung kuman, produksi *urease* dan reduksi tetrazolium, sporulasi pada media agar jagung, fermentasi gula dan asimilasi gula.

37

Media yang digunakan untuk biakan adalah agar dekstrosa *Saboraud* dengan atau tanpa antibiotik (untuk menekan bakteri yang ada), dapat

ditambahkan aktidion untuk menekan jamur pencemar yang dapat mengganggu pertumbuhan kandida. Bahan diperam dalam suhu kamar dan setelah tiga hari telah tampak koloni kandida sebesar kepala jarum pentul yang pada 1-2 hari kemudian akan terlihat dengan jelas. Koloni *Candida* berwarna putih kekuningan, menonjol dan mempunyai bau ragi yang khas.<sup>10</sup>