

Profil Pasien Sakit Kritis dengan Penyakit Jamur Invasif Dini

Gurmeet Singh¹, Ceva Wicaksono Pitoyo¹, Dita Aditianingsih², Cleopas Martin Rumende¹

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Divisi Respirologi dan Penyakit Kritis, Universitas Indonesia, Rumah Sakit Ciptomangunkusumo, Jakarta

²Departemen Anestesi dan Perawatan Kritis, Universitas Indonesia, Rumah Sakit Ciptomangunkusumo, Jakarta

ABSTRACT

Background: The incidence of Invasive Fungal Disease (IFD) is increasing worldwide in the past 2 to 3 decades. Critically ill patients in Intensive Care Units (ICU) are more vulnerable to fungal infection. Early detection and treatment are important to decrease morbidity and mortality in critically ill patients.

Objective: To profile critically ill patient associated with early invasive fungal disease.

Method: Prospective cohort study was conducted on critically ill patients at Cipto Mangunkusumo Hospital within March 2015 - September 2015 period. Total number of subject (74) in this study was drawn based on one of the risk factor (HIV). Specimens were collected on day 5 to 7 of hospitalization.

Results: A total of 206 patients were enrolled in this study. Among 74 subjects with IFD, majority were males (52.7%), mean age was 58 years (range 18-79), mean Leon's Scores was 3 (score range 2-5), majority group was non-surgical/non-trauma patient (72.9%), and mean fungal isolation was positive on the 5th day. The highest number of isolated fungal specimen found in this study was *Candida sp* (92.2%). Urine culture yields the highest fungal isolates (70.1%). Mortality rate in this study was 50%.

Conclusion: Incidence of early invasive fungal disease mostly found in critically ill patients with high mortality rate.

Key words: Critically ill, invasive fungal disease.

Abstrak

Latar Belakang: Insidens penyakit jamur invasif semakin meningkat di seluruh dunia dalam 2-3 dekade terakhir. Penyakit ini perlu mendapat perhatian, khususnya pada pasien yang dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU) karena kelompok tersebut lebih rentan. Diagnosis dan terapi dini sangat penting untuk mendapatkan hasil akhir yang lebih baik, ditandai dengan penurunan angka morbiditas dan mortalitas.

Tujuan: Mengetahui profil pasien sakit kritis akibat penyakit jamur invasif yang didiagnosis secara dini.

Metode: Penelitian ini merupakan studi kohort prospektif pada pasien sakit kritis yang dirawat di RSCM selama periode Maret 2015-September 2015. Jumlah subjek pada penelitian ini diambil berdasarkan jumlah subjek terbanyak dari salah satu faktor (HIV), yaitu 74 subjek. Pada perawatan hari ke-5 hingga 7, dilakukan pengambilan spesimen sesuai dengan standar operasional Pengendalian dan Pencegahan Infeksi Rumah Sakit (PPIRS).

Hasil: Sejumlah 206 pasien diikutsertakan pada penelitian ini. Pada 74 subjek dengan penyakit jamur invasif, mayoritas subjek adalah laki-laki (52,7%), usia rerata 58 tahun (rentang 18 -79), rerata skor Leon 3 (rentang skor 2-5), subjek terbanyak pada kelompok non-bedah atau non-trauma (72,9%), dengan rerata isolasi jamur positif pada hari ke-5. Spesies jamur yang paling banyak menyebabkan infeksi adalah spesies *Kandida* (92,2%). Kultur urin merupakan spesimen dengan isolat jamur terbanyak (70,1%) dengan angka mortalitas sebesar 50%.

Kesimpulan: Kejadian penyakit jamur invasif yang didiagnosis secara dini banyak didapatkan pada pasien sakit kritis dengan angka mortalitas yang tinggi.

Kata kunci: Pasien sakit kritis, penyakit jamur invasif.

Korespondensi:

Gurmeet Singh

Kontak:

gurmeetsingh10@yahoo.com

Indonesian Journal of
CHEST
Critical and Emergency Medicine

Vol. 3, No. 1
Jan - Mar 2016

PENDAHULUAN

Penyakit jamur invasif merupakan penyakit dimana jamur didapatkan pada kultur darah atau kultur bagian tubuh lain yang normalnya steril disertai tanda infeksi. Kejadian penyakit jamur invasif, yang merupakan salah satu komplikasi infeksi penting pada pasien rawat inap, semakin meningkat di seluruh dunia dalam 2 hingga 3 dekade terakhir. Kelompok pasien sakit kritis lebih rentan terhadap kejadian penyakit jamur invasif. Penyakit ini merupakan kejadian yang memperberat kondisi pada pasien yang dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU) akibat kompleksitas penyakit yang mendasarinya.

Spesies kandida merupakan mayoritas jamur penyebab penyakit jamur invasif. Di Amerika Serikat (AS), studi nasional mengenai epidemiologi sepsis sejak 1979 hingga 2000 melaporkan bahwa angka kejadian sepsis yang dipicu oleh jamur meningkat hingga 207 persen.¹ Pada tahun 2006, the *Health Protection Agency* (HPA) memperkirakan bahwa lebih dari 5.000 kasus infeksi kandida invasif terjadi di Inggris setiap tahunnya dan sekitar 40% dari infeksi ini terjadi di unit perawatan kritis. Survei epidemiologis pada enam rumah sakit sentinel di Inggris melaporkan bahwa 45% infeksi kandida dalam darah terjadi di ICU dan infeksi jamur dapat ditemukan pada tiap kelompok pasien di ICU.²

Penyakit jamur invasif pada pasien sakit kritis berhubungan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas pasien tersebut.² Angka mortalitas yang tinggi disebabkan karena lambatnya pengenalan infeksi pada individu yang berisiko mengalami infeksi dan sulitnya menegakkan diagnosis secara dini. Hal tersebut terjadi karena presentasi klinis yang non-spesifik, rendahnya sensitivitas berbagai metode diagnostik mikroskopik, dan sulitnya mendapatkan jaringan terinfeksi untuk pemeriksaan diagnostik histologik dan mikrobiologis. Diagnosis dan terapi dini sangat penting untuk mendapatkan hasil akhir yang lebih baik yang diharapkan akan menurunkan morbiditas dan mortalitas.³

Jika dibandingkan dengan literatur di luar negeri, data mengenai penyakit jamur invasif di Indonesia masih sedikit. Berbagai studi di luar negeri menunjukkan bahwa sebagian besar isolasi jamur didapatkan positif pada hari ke-9 perawatan. Pada penelitian ini, akan dianalisis profil pasien sakit kritis dengan penyakit jamur invasif dini dan pola sebaran spesies jamur penyebabnya.

METODE PENELITIAN

Sebanyak 252 pasien sakit kritis dirawat di ICU/HCU dan ruang rawat biasa sejak bulan Maret hingga September 2015. Yang termasuk kriteria inklusi adalah pasien usia ≥ 18 tahun dengan faktor risiko berdasarkan *Candida Score* pada tabel 1, sedangkan kriteria eksklusinya adalah pasien/keluarga pasien yang menolak ikut serta dalam penelitian, meninggal, atau keluar dari RS sebelum pengambilan sampel yang dilakukan pada perawatan hari ke-5 hingga 7, data rekam medis yang tidak lengkap (pasien pindahan dari RS lain), serta pasien yang sudah menjalani pengobatan antijamur sebelum dilakukan pengambilan spesimen.

Tabel 1. *Candida Score* (León et al., 2006)⁵

Variabel	Skor
Kolonisasi kandida multifokal	1
Bedah	1
Nutrisi total parenteral	1
Sepsis berat	2

Pada perawatan hari ke-5 hingga 7, dilakukan pemeriksaan laboratorium dengan pengambilan spesimen darah (maksimum 20 mL), cairan tubuh (cairan asites 10 mL, cairan pleura 10 mL, cairan perikardium 10 mL, cairan serebrospinal 2 mL), spesimen saluran napas (sputum, aspirat endotrakeal, BAL), urin (50 mL), pus, aspirasi jarum halus, ujung CVC, serta cairan drainase/spesimen jaringan bedah. Spesimen darah dan cairan tubuh dikumpulkan dalam kondisi aseptik dalam tabung BACTEC. Spesimen darah dan cairan tubuh lainnya diproses oleh Divisi Mikrobiologi Departemen Patologi Klinik RSCM. Cairan lavase bronkoalveolar diproses oleh Departemen Parasitologi RSCM. Spesimen sitologi dan histopatologi diproses oleh Departemen Patologi Anatomi RSCM. Semua teknik pengambilan spesimen dilakukan sesuai standar operasional Pengendalian dan Pencegahan Infeksi Rumah (PPIRS).

Penelitian ini telah mendapat lolos kaji etik (keterangan lolos kaji etik No 182/UN2.F1/ETIK/2015) dari Komite Etik Penelitian Kesehatan FKUI. Semua data rekam medik dijaga kerahasiaannya oleh peneliti. Penelitian ini merupakan studi kohort prospektif. Pengambilan sampel dilakukan secara *consecutive sampling*. Pasien didiagnosis penyakit jamur invasif jika memenuhi kriteria pada tabel 2. Data primer diolah dengan menggunakan program

komputer SPSS 20. Analisis statistik yang digunakan adalah data numerik disajikan dalam bentuk rerata dengan standar deviasi. Analisis univariat (deskriptif) dilakukan dengan menyajikan data rerata dan simpang baku bila berdistribusi normal dan dalam bentuk median dan nilai minimum-maksimum bila distribusi data tidak normal.

Tabel 2. Kriteria diagnosis infeksi jamur⁴

Kriteria diagnosis infeksi jamur
Darah
• Ditemukannya spesies kandida pada kultur darah
• Ditemukannya kriptokokus neoformans pada kultur darah
Cairan asites
• Ditemukannya spesies kandida pada kultur cairan asites
Cairan pleura
• Ditemukannya jamur tipe apapun pada kultur cairan pleura
Cairan serebrospinal (CSF)
• Preparat tinta india yang positif pada kriptokokus neoformans •
• Deteksi antigen kriptokokus
• Ditemukannya jamur tipe apapun pada kultur CSF
Aspirat endotrakeal
• Ditemukannya spesies Aspergillus pada kultur aspirat endotrakeal
Bronchoalveolar Lavage (BAL)
• Ditemukannya spesies Aspergillus pada kultur lavase bronkoalveolar
Urin
• Ditemukannya spesies Kandida pada kultur urin dengan kandiduria >10 ⁴ unit pembentuk koloni/ml
Pus
• Ditemukannya jamur tipe apapun pada kultur pus
Aspirat jarum halus
• Ditemukannya jamur tipe apapun pada aspirat jarum halus

(dengan rentang usia 18-79 tahun). Nilai rerata untuk *Candida score* adalah 3 (rentang skor 2-5) dengan populasi subjek terbanyak didapatkan pada kelompok non-bedah/non-trauma sebanyak 72,9% (n=54). Isolasi jamur sebagian besar positif pada hari ke-5 perawatan dengan angka mortalitas sebesar 50% (n=37). Karakteristik klinis subjek dijelaskan pada tabel 3.

Tabel 3. Karakteristik klinis pasien dengan penyakit jamur invasif dini (n=74)

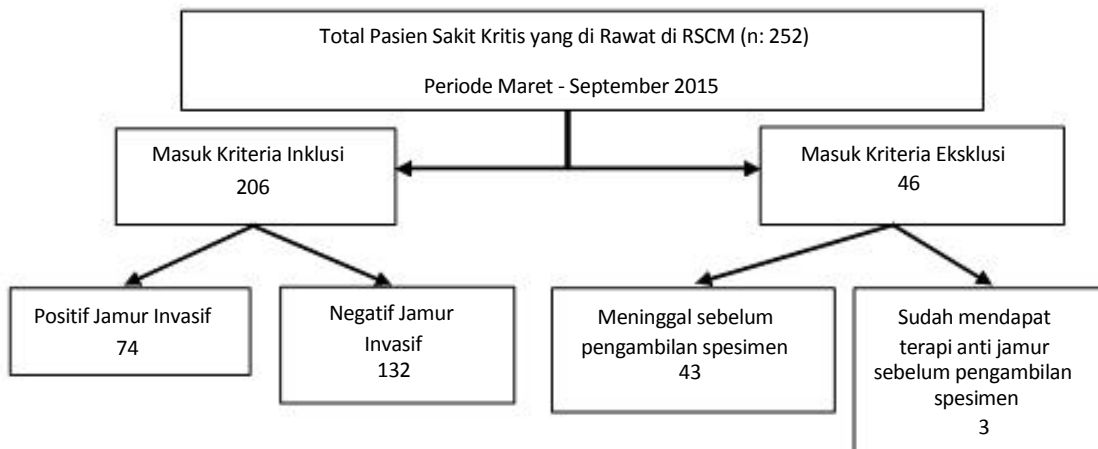
Karakteristik Pasien	Hasil (%)
Jenis Kelamin	
Laki-laki	39 (52,7)
Perempuan	35 (47,29)
Usia (tahun) - median (min-maks)	58 (18-79)
Skor Leon - median (min-maks)	3 (2-5)
Diagnosis	
Trauma	0
Bedah	
Digestif	8 (10,8)
Toraks Kardiovaskular	3 (4,0)
Kardiovaskular	2 (2,7)
Urology	2 (2,7)
Kandungannya dan Kebidanan	2 (2,7)
Saraf	2 (2,7)
Orthopaedi	1 (1,3)
Medis	54 (72,9)
Isolasi Jamur - median (min-maks)	5 (5-7)
Luaran	
Hidup	37 (50)
Meninggal	37 (50)

HASIL PENELITIAN

Didapatkan sebanyak 252 subjek yang dirawat di ruang perawatan RSCM (ICU, HCU, dan ruang rawat biasa). Subjek yang masuk kriteria inklusi sebanyak 206 pasien, sedangkan 46 pasien masuk dalam kriteria eksklusi sebagaimana tampak pada gambar 1.

Berdasarkan jenis kelamin, mayoritas subjek adalah pria. Rerata usia pasien adalah 58 tahun

Spesies Kandida dideteksi pada 71 pasien (92,2%), sedangkan 6 pasien (7,7%) terinfeksi dengan spesies non-kandida. Di antara 71 pasien terinfeksi Kandida, 25 pasien (32,4%) terinfeksi Kandida albicans dan 46 pasien (59,7%) terinfeksi Kandida non-albicans dengan rincian 31 pasien (40,2%) Kandida tropikalis, 6 (7,7%) Kandida parapsilosis, 5 (6,4%) Kandida krusei, dan 4 (5,1%) tidak terdiferensiasi. Sebaran jamur dideskripsikan pada Tabel 4.



Gambar 1. Alur penelusuran subjek penelitian

Tabel 4. Distribusi spesies jamur

Jenis Jamur	Luaran		Total (N%)
	Hidup	Meninggal	
Kandida			71 (92,2)
Kandida albicans	10	15	25 (32,4)
Kandida non- albicans	25	21	46 (59,7)
Kandida tropikalisis	19	12	31 (40,2)
Kandida parapsilosis	2	4	6 (7,7)
Kandida krusei	2	3	5 (6,4)
Kandida <i>undifferentiated</i> sp	2	2	4 (5,1)
Non Kandida			6 (7,7)
Trichosporon asahii	1	0	1 (1,2)
Aktinomises	1	0	1 (1,2)
Kriptokokkus laurentii	1	0	1 (1,2)
Kriptokokkus sp	0	1	1 (1,2)
Zigomikosis	0	1	1 (1,2)
Mikosis lain	1	0	1 (1,2)

Kolonisasi jamur pada spesimen urin terdeteksi pada 54 pasien (70,1%), sedangkan pada spesimen darah terdeteksi pada 12 pasien (15,5%). Dari spesimen urin, 23 pasien (29,8%) terinfeksi Kandida albicans, 30 (38,9%) terinfeksi Kandida non-albicans, dan satu (1,2%) terinfeksi *Trichosporon asahii*. Di antara 30 pasien yang terinfeksi Kandida non-albicans di urin, 23 (29,8%) pasien positif Kandida tropikalisis, 3 (3,8%) terinfeksi Kandida krusei, dan 1 (1,2%) terinfeksi Kandida parapsilosis. Distribusi jamur berdasarkan kultur spesimen dideskripsikan pada tabel 5.

DISKUSI

Berdasarkan jenis kelamin, didapatkan mayoritas subjek adalah laki-laki (52.7%). Jenis kelamin bukan

merupakan predisposisi kejadian penyakit jamur invasif. Hasil yang sama didapatkan juga oleh Singh T dkk. yang mendapatkan hasil mayoritas laki-laki (61,2%) dan studi dari India Selatan (71,2%).⁴ Berdasarkan usia, penelitian ini mendapatkan rentang usia antara 18-79 tahun dengan rerata usia pasien 58,0 tahun. Hal ini tidak jauh berbeda dengan studi dari India yang mendapatkan kisaran usia terbanyak antara 18-80 tahun dengan rerata usia pasien 43,5 tahun.⁴ Rerata *Candida score* yang didapatkan adalah 3 dengan populasi subjek terbanyak pada kelompok non-bedah/non-trauma (72.9%). Hasil ini sesuai dengan penelitian Leon dkk. yang menyatakan bahwa deteksi dini penyakit jamur invasif dapat dilakukan pada pasien sakit kritis dengan *Candida score* ≥ 3 dan studi Singh T dkk. yang mendapatkan subjek terbanyak (52.8%) pada kelompok non-bedah/ non-trauma.^{4,5}

Isolasi jamur sebagian besar positif pada perawatan hari ke-5 dengan mortalitas sebesar 50%. Pada penelitian ini, didapatkan sebanyak 43 subjek meninggal sebelum perawatan hari ke-5 sehingga pengambilan spesimen tidak dapat dilakukan. Studi Singh T dkk. dan studi dari Yunani melaporkan bahwa isolasi jamur rerata positif pada hari ke-9, sedangkan studi dari India melaporkan isolasi jamur positif pada perawatan hari ke-15.⁴ Tingginya angka mortalitas pada penelitian ini tidak jauh berbeda dengan studi lainnya. Studi Paswan A dkk. melaporkan angka mortalitas setinggi 69.8%.⁶ Begitu juga dengan

Tabel 5. Distribusi jamur berdasarkan kultur spesimen

Spesimen	Infeksi Jamur n (%)	Jenis Jamur Isolat	Total n (%)
Urin	54 (70,1)	Kandida albicans	23 (29,8)
		Kandida nonalbicans	30 (38,9)
		Kandida tropikalisis	23 (29,8)
		Kandida krusei	3 (3,8)
		Kandida sp	3 (3,8)
		Kandida parapsilosis	1 (1,2)
		<i>Trichosporon asahii</i>	1 (1,2)
		Darah	12 (15,5)
Jaringan	4 (5,1)	Kandida parapsilosis	5 (6,4)
		Kandida tropikalisis	3 (3,8)
		Kandida krusei	2 (2,5)
		Kandida <i>undifferentiated</i> sp	1 (1,2)
		Jamur non Kandida	1 (1,2)
Asites	2 (2,5)	Kandida tropikalisis	3 (3,8)
		<i>Actinomyces</i>	1 (1,2)
Efusi Pleura	1 (1,2)	<i>Zigomikosis</i>	1 (1,2)
		Kandida albicans	1 (1,2)
Cairan Otak	1 (1,2)	Kandida albicans	1 (1,2)
		Kriptokokkus	1 (1,2)
Aspirat Endotrakeal	1 (1,2)	Kriptokokkus laurentii	1 (1,2)
		Kandida tropikalisis	1 (1,2)
Pus	1 (1,2)	Kandida tropikalisis	1 (1,2)
		BAL	0
Drain Surgikal	0	BAL	0
		Drain Surgikal	0
Total			77

studi Leleu dkk., Gudlaugsson dkk., dan Zaoutis yang mendapatkan angka mortalitas masing-masing sebesar 31%, 38%, dan 44%.⁷ Pada kelompok pasien dengan risiko tinggi terinfeksi jamur invasif, diagnosis dan terapi dini sangat penting untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas.³

Spesies *Candida* merupakan isolat jamur yang paling banyak ditemukan (92,2%). Ditemukannya spesies *Candida non-albicans* sebagai isolat terbanyak dapat mengindikasikan kurangnya pengendalian infeksi dalam tatalaksana pasien sakit kritis karena sebagian besar spesies tersebut bukan merupakan flora normal. Penggunaan alat-alat intravaskuler yang agresif dan teknik cuci tangan yang kurang baik dapat menjadi penyebab transmisi nosokomial.⁶ Diantara *Candida non-albicans*, *Candida tropicalis* merupakan isolat terbanyak (40,2%). Hasil yang sama juga dilaporkan oleh Singh T dkk., Paswan A dkk., dan Resultanti dkk., yang mendapatkan *Candida tropicalis* sebagai isolat terbanyak, yaitu masing-masing sebanyak 85,2%, 49%, dan 29,4%. Hasil yang berbeda didapatkan pada studi di India dan Amerika Selatan, dimana *Candida guilliermondii* dan *Candida glabrata* merupakan isolat terbanyak.^{4,6,8,9}

Pada umumnya, spesies *Candida* merupakan organisme komensal yang terdapat pada permukaan mukosa, namun jamur ini dapat juga menyebabkan infeksi berat hingga kematian.¹⁰ Meskipun *Candida albicans* merupakan spesies jamur yang paling banyak menyebabkan infeksi mukokutan, namun kejadian kandidiasis akibat spesies *Candida non-albicans* cenderung semakin meningkat. Beberapa faktor seperti immunosupresi berat, prematuritas, penggunaan antibiotik spektrum luas, dan penggunaan empiris obat anti jamur dapat menjadi penyebab terjadinya perubahan spesies ini. Adhesi spesies *Candida* ke sel epitel inang merupakan langkah pertama yang penting dalam patogenesis infeksi tersebut.¹⁰ Penyatuan *Candida* dengan sel pejamu, protein sel inang, atau adanya persaingan dengan mikroba lainnya dapat mencegah dan mengurangi kemampuan eliminasi jamur oleh mekanisme pertahanan sel pejamu. *Candida albicans* merupakan spesies dengan kemampuan *adhesion*

to buccal epithelial cells (ABEC) yang tinggi. Hal ini serupa dengan studi yang dilaporkan oleh Mane dkk.¹⁰ *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, dan *Candida dubliniensis* merupakan spesies yang sering berada di sel-sel epitel bukal.

KESIMPULAN

Kejadian penyakit jamur invasif dini banyak didapatkan pada pasien sakit kritis dengan angka mortalitas yang tinggi. Isolasi jamur ditemukan positif pada perawatan hari ke-5 pada 43 pasien (58,1%). Spesies jamur terbanyak yang ditemukan pada penyakit jamur invasif adalah spesies *Candida* dengan isolat terbanyak adalah *Candida non-albicans*. Deteksi dini penyakit jamur invasif dapat dilakukan pada pasien sakit kritis dengan *Candida Score* >3.

DAFTAR PUSTAKA

1. Yang SP, Chen YY, Hsu HS, Wang FD, Chen LY, Fung CP. A risk factor analysis of healthcare-associated fungal infections in an intensive care unit: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 10.
2. Muskett H, Shahin J, Eyres G, Harvey S, Rowan K, Harrison D. Risk factors for IFD in critically ill adult patients: a systematic review. *Crit Care*. 2011; 15: R287.
3. Van Thiel DH, George M, Moore CM. Fungal infections: their diagnosis and treatment in transplant recipients. *Int J Hepato*. 2012; 10:1-19.
4. Singh T, Kashyap AK, Ahluwalia G, Chinna D, Sidhu SS. Epidemiology of fungal infections in critical care setting of a tertiary care teaching hospital in North India: a prospective surveillance study. *J Clin Sci Res*. 2014; 3: 14-25.
5. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Álvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MA, EPCAN Study Group. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit care medicine*. 2006; 34: 730-7.
6. Paswan, AK, Raju DC, Singh DK, Dubey RK, Mishra PK. An observational study of the risk factors and incidence of invasive fungal infections in ICU patients. *Anaesth, Pain & Intensive Care*. 2013; 17:136-40.
7. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: A propensity analysis. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:1232-39.
8. Resultanti. Faktor Risiko Kandidemia pada Pasien Sepsis Non Neutropenia. Jakarta: FKUI RSCM; 2015. [Tesis].
9. Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, Lemaire C, Parmentier E, Devos P, dkk. Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Ann Intensive Care*. 2011; 1: 50.
10. Deorukhkar SC, Saini S, Mathew S. Non-albicans *Candida* infection: an emerging threat. *Interdiscip Perspect Infect Dis* [online edition]. 2014. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/615958>

