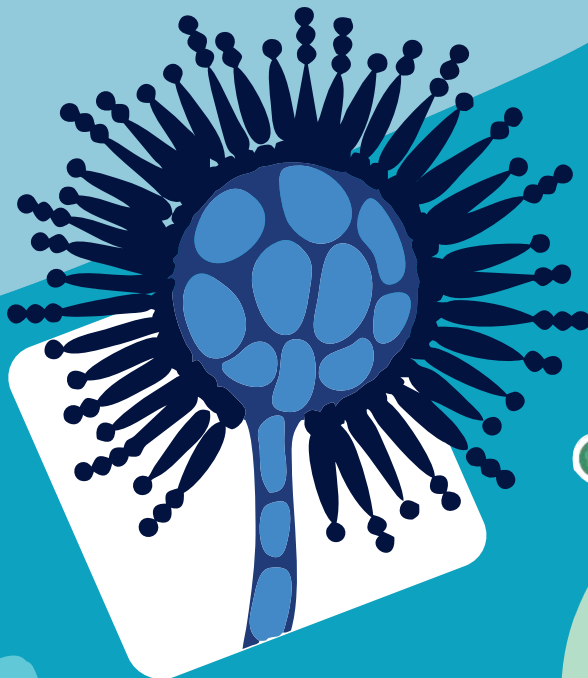




Pedoman Nasional Organisasi Profesi

MIKOSIS INVASIF



Disusun oleh:

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif (PERDATIN)

Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia (PAMKI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Parasitologi Klinik Indonesia (PDSPARKI)

2023

Pedoman Nasional Organisasi Profesi MIKOSIS INVASIF

EDITOR

Dr. dr. Anna Rozaliyani, M.Biomed, Sp.P(K)
Prof. Dr. dr. Mardiasuti, M.Sc, Sp.MK(K)
Prof. Dr. dr. Erni Juwita Nelwan, Sp.PD KPTI, Ph.D

KONTRIBUTOR:

Dr. dr. Anna Rozaliyani, M.Biomed, Sp.P(K), Dr. dr. Fathiyah Isbaniyah, Sp.P(K), Prof. Dr. dr. Erni Juwita Nelwan, PhD, Sp.PD KPTI, Dr. Adityo Susilo, Sp.PD, KPTI, Dr. dr. Dita Aditiansih, Sp.An, KIC, Dr. dr. Vera Irawani, Sp.An, KIC, Dr. dr. Mulya Rahma Karyanti, Sp.A(K), Dr. dr. Debbie Latupeirissa, Sp.A(K), Prof. Dr. dr. Mardiasuti, M.Sc, Sp.MK(K), Dr. dr. Robiatul Adawiyah, M.Biomed, Sp.Par.K(K), dr. Siti Pratiekauri, Sp.Par.K(K), dr. Findra Setianingrum, M.Sc, Ph.D, dra. Mulyati, MS, dr. Winda Sofvina, Sp.Par.K, dr. Maria Astika Dewi, dr. Richella Khansa, dr. Maria Astika Dewi, dr. Stacy Gabriella

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan dalam bentuk apa pun tanpa seizin penulis dan penerbit.

Diterbitkan pertama kali oleh:

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif (PERDATIN), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia (PAMKI), Perhimpunan Dokter Spesialis Parasitologi Klinik Indonesia (PDSPARKI)

Jakarta, November 2023

ISBN: 978-623-8375-02-8

Konflik Kepentingan

Proses penyusunan dan penerbitan buku ini mendapat dukungan dari PT Pfizer Indonesia, namun kami menyatakan dengan sebenar-benarnya, bahwa tidak ada keterlibatan PT Pfizer Indonesia dalam menyusun, menulis yang memengaruhi isi buku Konsensus Nasional Organisasi Profesi Aspergilosis Invasif dan Kandidiasis Invasif.

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum wr.wb.

Puji syukur ke hadirat Yang Maha Kuasa atas terbitnya buku konsensus nasional organisasi profesi tentang aspergilosis invasif dan kandidiasis invasif. Buku ini merupakan hasil kerja sama enam organisasi profesi (6-OP), yaitu Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia (PAMKI), dan Perhimpunan Dokter Spesialis Parasitologi Klinik Indonesia (PDSARKI), serta Pusat Mikosis Paru Indonesia Departemen Parasitologi FKUI-RSUP Nasional RS Persahabatan.

Pandemi COVID-19 menjadi masalah kesehatan yang mengguncang dunia, sekaligus menunjukkan pentingnya kolaborasi antar-organisasi profesi untuk tata laksana pasien yang lebih komprehensif. Pelajaran berharga ini menjadi penyemangat bagi para penyusun buku untuk membuat konsensus nasional yang akan menjadi panduan bersama organisasi profesi dalam diagnosis dan tata laksana infeksi jamur invasif di Indonesia, dengan fokus pada aspergilosis invasif dan kandidiasis invasif.

Buku ini terdiri atas dua bagian, yaitu aspergilosis invasif dan kandidiasis invasif, serta mencakup aspek epidemiologi, faktor risiko, prosedur diagnosis, tata laksana, termasuk pemilihan obat antijamur (OAJ) dan pemantauan klinis. Kami berharap buku ini dapat memberikan wawasan yang lebih baik, meningkatkan kewaspadaan klinis, serta kompetensi klinis dan laboratorium tentang aspergilosis invasif dan kandidiasis invasif.

Kami menyampaikan terima kasih kepada seluruh kontributor yang telah mencurahkan upaya terbaik di tengah berbagai kesibukan. Penghargaan tinggi juga kepada pihak mitra yang telah membantu proses persiapan hingga penerbitan buku konsensus ini. Semoga langkah bersama kita menjadi awal yang baik dalam meningkatkan kompetensi dan kolaborasi profesi dalam upaya diagnosis dan tata laksana aspergilosis invasif dan kandidiasis invasif yang lebih baik di Indonesia.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Tim Penyusun

SAMBUTAN KETUA UMUM PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA (PDPI)

Assalamu'alaikum wr. wb.

Mikosis sistemik atau infeksi jamur invasif (IJ) semakin sering dilaporkan seiring bertambahnya jumlah pasien dengan gangguan sistem imun, mengalami kondisi sakit berat, penyakit kronik, dan lain lain. Berbagai prosedur kedokteran modern, termasuk penggunaan jangka panjang antibiotik, kortikosteroid, sitostatik, alat medis invasif, dan lain lain mempermudah terjadinya IJI pada pasien tersebut. Jenis mikosis sistemik yang paling sering ditemukan yaitu aspergilosis invasif dan kandidiasis invasif.

Kewaspadaan dokter dan tenaga kesehatan lain terhadap aspergilosis invasif dan kandidiasis invasif belum memadai. Keterlambatan diagnosis menyebabkan tata laksana tidak adekuat, sehingga morbiditas dan mortalitas meningkat. Diagnosis dan tata laksana penyakit tersebut masih menghadapi banyak tantangan di Indonesia. Pedoman diagnosis dan tata laksana yang sesuai dengan kondisi Indonesia sangat diperlukan untuk meningkatkan kualitas layanan kesehatan terkait.

Pengalaman berharga selama pandemi COVID-19 telah menjadi pelajaran sangat berharga tentang pentingnya kolaborasi antar-profesi. Kompetensi klinis yang handal dan kolaborasi antar-profesi merupakan syarat utama keberhasilan tata laksana aspergilosis invasif dan kandidiasis invasif yang lebih komprehensif.

Kami mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah berpartisipasi membantu persiapan hingga terbitnya buku pedoman ini. Semoga buku ini dapat digunakan oleh semua sejawat serta pihak terkait, khususnya dokter ahli paru di seluruh Indonesia, guna meningkatkan mutu tata laksana aspergilosis invasif dan kandidiasis invasif.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Ttd

Prof. Dr. dr. Agus Dwi Susanto, Sp.P(K), FISR, FAPSR
Ketua Umum PP PDPI

SAMBUTAN KETUA UMUM PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM INDONESIA (PAPDI)

Assalamu'alaikum wr. wb.

Infeksi jamur invasif (IJI) bertanggung jawab terhadap lebih dari 1,5 juta kematian pertahun secara global, terutama pada kelompok pasien imunokompromi. Penyakit ini berperan penting dalam peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien rawat inap yang mendapatkan antibiotik spektrum luas dalam jangka waktu lama, pasien dengan dengan berbagai komorbid kronik dan populasi pasien berisiko lainnya yang harus menjalani perawatan di unit perawatan intensif.

Aspergilosis invasif dan kandidiasis invasif merupakan jenis IJI yang diasosiasikan dengan insidensi dan mortalitas tertinggi. Seiring dengan pandemi COVID-19 di dunia, peningkatan kasus *COVID-19-associated pulmonary aspergilosis* (CAPA) telah dilaporkan di banyak negara. Permasalahan diagnosis dan tatalaksana IJI yang kompleks membutuhkan pemahaman yang baik dan pendekatan multidisiplin dengan melibatkan seluruh cabang Ilmu Penyakit Dalam, khususnya disiplin ilmu Penyakit Tropik dan Infeksi.

Berkaca dari pengalaman pandemi COVID-19, perawatan pasien yang lebih holistik secara kolaboratif dan integratif antar-organisasi profesi sangat krusial bagi luaran klinis pasien. Sifat penyakit IJI yang kompleks dan menantang memerlukan tata-kelola yang optimal mulai dari tahapan diagnostik, terapeutik, hingga seluruh aspek suportif lain harus menjadi tujuan bersama guna mencapai keberhasilan penanganan pasien.

Bersama ini, PAPDI mendukung penuh terbitnya Konsensus Nasional Organisasi Profesi tentang Aspergilosis Invasif dan Kandidiasis Invasif, guna memandu para sejawat Spesialis Penyakit Dalam dan juga sejawat klinisi lain yang bergerak di bidang infeksi, agar dapat memberikan tata kelola optimal bagi pasien yang terdampak penyakit IJI di Indonesia secara luas.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Ttd

Dr. dr. Sally Aman Nasution, Sp..PD, K-KV, FINASIM, FACP
Ketua Umum PB PAPDI

SAMBUTAN KETUA UMUM IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA (IDAI)

Assalamu'alaikum wr.wb

Puji syukur ke hadirat Allah yang Maha Kuasa atas berkat rahmat dan karunia-Nya, Konsensus Nasional Organisasi Profesi tentang Aspergilosis Invasif dan Kandidiasis Invasif dapat diselesaikan dengan baik. Informasi di dalamnya sangat penting digunakan termasuk dalam hal infeksi jamur invasif pada anak.

Infeksi jamur invasif (IJI) menentukan morbiditas, mortalitas, meningkatkan masa rawatan dan meningkatkan biaya dari perawatan pada pasien kritis atau anak dengan imunokompromi. Dalam keadaan normal relatif sedikit spesies jamur yang patogenik. Pada keadaan tertentu, termasuk defisiensi imun atau imunokompromi, beberapa spesies jamur dapat menyebabkan infeksi sistemik yang berakibat fatal, termasuk aspergilosis invasif dan kandidiasis invasif. Penyakit tersebut perlu mendapat perhatian khusus karena dapat meningkatkan angka mortalitas. Beberapa faktor predisposisi dapat menyebabkan jumlah kasus IJI bertambah pada kelompok pasien yang berbeda. Hal ini perlu diketahui sehingga diagnosis dapat ditegakkan dan pencegahan infeksi jamur dapat dilakukan sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas

Saya berharap dengan diterbitkannya Konsensus Nasional Organisasi Profesi Aspergilosis Invasif dan Kandidiasis Invasif ini dapat menjadi pedoman bagi sejawat dalam menghadapi kasus IJI, untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas, terutama pada anak. Semoga bermanfaat

Wassalamu'alaikum wr. wb

Ttd

dr. Piprim Basarah Yanuarso, Sp.A(K)

Ketua Umum PP IDAI

SAMBUTAN KETUA UMUM PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF (PERDATIN)

Assalamu'alaikum wr. wb

Puji syukur kepada Allah swt atas penyusunan Buku Pedoman Organisasi Profesi tentang Aspergilosis Invasif dan Kandidiasis Invasif ini. Penyakit jamur invasif pada pasien sakit kritis di unit perawatan intensif (ICU) memiliki banyak tantangan, khususnya untuk aspergilosis invasif dan kandidiasis invasif. Heterogenitas populasi termasuk kondisi imunoinkompeten sebagian besar pasien yang dirawat di ICU, memengaruhi beberapa aspek misalnya prevalensi penyakit, kebutuhan tes diagnostik yang akurat dan cepat, terapi yang tepat, untuk mendukung tatalaksana pasien kritis dengan infeksi jamur invasif yang morbiditas dan mortalitasnya lebih tinggi.

Buku pedoman ini meninjau kemajuan yang dicapai dalam beberapa tahun terakhir dan perkembangan definisi, diagnosis, tatalaksana berdasarkan kepakaran berbagai disiplin ilmu yang terlibat dalam perawatan pasien infeksi jamur di ICU.

Kami berharap besar Konsensus Nasional Organisasi Profesi Aspergilosis Invasif dan Kandidiasis Invasif ini dapat menjadi pedoman bersama bagi sejawat dalam menghadapi kasus infeksi jamur invasif kompleks dengan tatalaksana yang baik dan berbasis bukti untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas, khususnya di ICU.

Wassalamu'alaikum wr.wb

Ttd

Irjen Pol dr. Asep Hendradiana Sp.An-TI, Subsp.IC(K), M.Kes
Ketua Umum PP PERDATIN

SAMBUTAN KETUA UMUM PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS MIKROBIOLOGI KLINIK INDONESIA (PAMKI)

Assalamu'alaikum wr. wb.

Puji syukur kepada Allah swt atas tersusunnya Konsensus Nasional Organisasi Profesi Aspergilosis Invasif dan Kandidiasis Invasif, yang merupakan hasil kerja sama 6 (enam) organisasi profesi, yaitu PDPI, PAPDI, IDAI, PERDATIN, PDSPARKI, dan PAMKI. Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia (PAMKI) merasa bangga telah menjadi bagian dari kerja sama tersebut dan dapat memberi kontribusi aktif dalam penyusunan buku ini. Penghargaan setinggi-tingginya kami sampaikan kepada tim penyusun yang telah menginisiasi kerja sama yang baik antar-organisasi profesi.

Buku pedoman diagnosis dan tata laksana infeksi jamur dengan kekhasan jenis kasus di Indonesia masih sangat jarang, padahal pedoman tersebut sangat diperlukan sebagai acuan dalam penyusunan pedoman praktik klinis di rumah sakit. Infeksi jamur pada umumnya terjadi pada kasus dengan penyakit kronis, penurunan imunitas, kasus dengan penggunaan antimikroba selain antijamur yang berkepanjangan, ataupun penerapan praktik pencegahan dan pengendalian infeksi (PPI) yang tidak optimal. Penegakan diagnosis infeksi jamur harus dilakukan secara hati-hati supaya tidak terjadi *under* ataupun *overdiagnosis*, dan tata laksana diberikan dengan selalu mengutamakan keselamatan pasien. Sayangnya pada saat ini kemampuan laboratorium mikrobiologi dalam mengidentifikasi jamur patogen dan uji kepekaannya terhadap antijamur masih jarang dan belum merata di seluruh wilayah Indonesia.

Buku konsensus ini diharapkan dapat tersebar luas di seluruh fasilitas pelayanan kesehatan dan dapat diterapkan sebaik-baiknya. Dengan demikian pasien dengan faktor risiko dapat dilakukan pencegahan infeksi terutama dalam hal ini infeksi *Aspergillus sp.* dan *Candida sp.*; diagnosis dapat ditegakkan dengan benar dan tata laksana diberikan dengan tepat. Bagi pemerintah buku ini juga akan memberi manfaat dalam peningkatan fasilitas dan kapasitas laboratorium diagnostik, peningkatan kualitas layanan kesehatan dan pada akhirnya untuk kesejahteraan masyarakat Indonesia.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Ttd

dr. Anis Karuniawati, PhD, Sp.MK (K)

Ketua Umum PAMKI

SAMBUTAN KETUA UMUM PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS PARASITOLOGI KLINIK INDONESIA (PDSPARKI)

Assalamu'alaikum wr. wb

Puji syukur kita panjatkan kehadiran Illahi atas ridho-Nya sehingga buku Pedoman Organisasi Profesi tentang Aspergilosis Invasif dan Kandidiasis Invasif dapat diterbitkan. Penyakit infeksi jamur invasif (IJI), termasuk aspergilosis invasif dan kandidiasis invasif, masih menjadi masalah kesehatan dunia dengan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas. Berbagai faktor risiko dan penyakit penyerta dapat meningkatkan kejadian IJI. Kemajuan besar dalam hal pengobatan, terutama pada pasien dengan sakit berat – kritis, prosedur pembedahan yang kompleks, pemakaian alat medis invasif, dan pengobatan antibiotik dan steroid jangka waktu lama, berkontribusi pada peningkatan kejadian IJI.

Buku pedoman ini menjelaskan penyebaran epidemiologi aspergilosis invasif dan kandidiasis invasif, faktor risiko, gejala klinis, pilihan tes diagnostik serta tata laksana. Deteksi dini dan pilihan terapi obat antijamur (OAJ) yang tepat sangat penting untuk menghindari terjadinya resistansi jamur, juga untuk *patient safety*, kendali mutu dan kendali biaya perawatan.

Semoga buku ini bermanfaat bagi kita semua, terutama menjadi pedoman dan sumber referensi bagi para dokter klinik, tenaga kesehatan lain, mahasiswa, pengelola program kesehatan dan masyarakat luas. Kami berterima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dan bekerjasama dalam upaya penerbitan buku pedoman ini.

Wassalamu'alaikum wr. wb

Ttd

dr. Siti Pratiekauri, Sp.Par.K (K)
Ketua Umum PDS PARKI

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	iii
SAMBUTAN KETUA UMUM PDPI	iv
SAMBUTAN KETUA UMUM PAPDI	v
SAMBUTAN KETUA UMUM IDAI	vi
SAMBUTAN KETUA UMUM PERDATIN	vii
SAMBUTAN KETUA UMUM PAMKI	viii
SAMBUTAN KETUA PDSPARKI	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xili
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR ISTILAH	xv

BAGIAN PERTAMA: ASPERGILOSIS INVASIF

BAB 1 PENDAHULUAN	2
BAB 2 METODE PENYUSUNAN	3
2.1 Penelusuran dan Telaah Kritis	3
2.2 Derajat Rekomendasi	3
BAB 3 EPIDEMIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO ASPERGILOSIS INVASIF 5	
3.1 Epidemiologi Aspergilosis Invasif	6
3.2 Faktor Risiko Aspergilosis Invasif	6
3.2.1 Transplantasi organ	7
3.2.2 Transplantasi sel punca hematopoietik	7
3.2.3 Perawatan di <i>Intensive Care Unit</i> (ICU)	7
3.2.4 Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)	8
3.2.5 HIV-AIDS	8
3.3 Patofisiologi dan Patogenesis Aspergilosis Invasif	9
BAB 4 DIAGNOSIS ASPERGILOSIS INVASIF	12
4.1 Manifestasi klinis	13
4.2 Pemeriksaan radiologi	13

4.3 Pemeriksaan mikroskopik dan kultur <i>Aspergillus</i>	15
4.4 Pemeriksaan serologi dan molekuler	15
4.4.1 Galaktomanan	16
4.4.2 (1-3)- β -D-glucan (BDG)	16
4.4.3 <i>Polymerase chain reaction</i> (PCR) <i>Aspergillus</i>	17
4.5. Uji kepekaan jamur terhadap Obat Antijamur (OAJ).....	17
4.6 Penanganan bahan klinis aspergilosis invasif	18
BAB 5 TATA LAKSANA ASPERGILOSIS INVASIF	21
BAB 6 EVALUASI TERAPI ASPERGILOSIS INVASIF.....	27
BAB 7 ILUSTRASI KASUS ASPERGILOSIS INVASIF	30
DAFTAR PUSTAKA.....	33

BAGIAN KEDUA : KANDIDIASIS INVASIF

BAB 1

PENDAHULUAN.....	40
-------------------------	-----------

BAB 2 METODE PENYUSUNAN

2.1 Penelusuran dan Telaah Kritis	42
2.2. Derajat rekomendasi	42

BAB 3 EPIDEMIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO KANDIDIASIS INVASIF

3.1 Epidemiologi kandidiasis invasif.....	44
3.2 Etiologi dan faktor risiko.....	46
3.2.1 Jamur penyebab kandidiasis invasif	46
3.2.2 Faktor risiko	46
3.2.2.1 Faktor komorbid (penyakit penyerta)	47
3.2.2.2 Kondisi nosokomial	48
3.2.2.3 Obat-obatan	49
3.2.2.4 Faktor genetik.....	49
3.2.3 Patogenesis dan patofisiologi kandidiasis invasif.....	49

BAB 4 DIAGNOSIS KANDIDIASIS INVASIF

4.1 Konsep Dasar Diagnosis Kandidiasis Invasif	51
4.2 Manifestasi Klinis Kandidiasis Invasif	53
4.3 Pemeriksaan Laboratorium Kandidiasis Invasif.....	53
4.3.1 Pemilihan bahan klinis.....	54
4.3.2 Pemeriksaan histopatologi.....	57
4.3.3 Pemeriksaan kultur dan identifikasi jamur.....	58
4.3.4 Pemeriksaan serologi, biomarker, dan molekuler kandidiasis invasif.....	60
4.3.4.1 <i>Surrogate marker</i>	60
4.3.4.2 Uji serologi.....	61
4.3.4.3 Deteksi β -glucan.....	61
4.3.4.4 Deteksi antigen dan antibodi <i>Candida</i>	62
4.3.4.5 Uji biologi molekuler	62
4.3.4.6 Uji kepekaan obat antijamur	63
4.4 <i>Candida score</i>	65

BAB 5 TATALAKSANA KANDIDIASIS INVASIF

5.1 Konsep Umum Tatalaksana Kandidiasis Invasif	66
5.2 Prinsip Pemilihan Obat Anti Jamur (OAJ)	67

DAFTAR PUSTAKA	71
-----------------------------	----

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Derajat rekomendasi dan kualitas bukti	4
Tabel 2. Faktor potensial aspergilosis invasif berdasarkan derajat risiko	9
Tabel 3. Rekomendasi terapi aspergilosis paru invasif	22
Tabel 4. Rekomendasi terapi lini pertama aspergilosis paru invasif pada anak	23
Tabel 5. Terapi <i>salvage</i> (alternatif) aspergilosis paru invasif	24
Tabel 6. Rekomendasi terapi aspergilosis ekstrapulmonal	25
Tabel 7. Derajat rekomendasi dan kualitas bukti	43
Tabel 8. Data kandidiasis invasif/kandidemia di Indonesia	45
Tabel 9. Definisi kandidiasis invasif <i>proven</i> dan <i>probable</i>	52
Tabel 10. Jenis spesimen, bahan klinis, volume optimal, dan pengiriman yang perlu diperhatikan dalam penegakkan diagnosis kandidiasis invasif	56
Tabel 11. Pemeriksaan kultur <i>Candidia</i> spp.	59
Tabel 12. Hasil uji kepekaan <i>Candida sp</i> terhadap OAJ	64
Tabel 13. Strategi pemberian OAJ pada infeksi kandidiasis invasif	67
Tabel 14. Kondisi klinis / faktor risiko terkait kandedemia, resistansi OAJ dan pilihan OAJ menurut spesialis <i>Candida</i>	69
Tabel 15. Berbagai faktor dalam pemilihan OAJ pada pasien ICU	70

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Morfologi <i>Aspergillus</i> spp.	5
Gambar 2.	Patofisiologi aspergilosis invasif	10
Gambar 3.	Kriteria diagnosis aspergilosis invasif	12
Gambar 4.	Algoritme diagnosis aspergilosis paru invasif pada pasien dewasa	19
Gambar 5.	Pendekatan tata laksana untuk kecurigaan <i>breakthrough infection</i> aspergilosis invasif.....	27
Gambar 6.	Pendekatan tata laksana untuk kecurigaan aspergilosis invasif refrakter	28
Gambar 7.	Faktor risiko atau predisposisi terjadinya kandidiasis invasif	47
Gambar 8.	<i>Candida</i> dalam jaringan	58
Gambar 9a.	Koloni <i>Candida</i> spp pada Sabouraud Dextrose agar yang berasal dari spesimen darah.....	60
Gambar 9b.	Subkultur koloni <i>Candida</i> spp pada Sabouraud Dextrose Agar	60

DAFTAR ISTILAH

AI	: Aspergilosis Invasif
AFST	: <i>Antifungal Susceptibility Testing</i>
API	: Aspergilosis Paru Invasif
ARDS	: <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i>
BAL	: <i>Bronchoalveolar lavage</i>
BDG	: 1-3- β -D-glucan
BSI	: <i>blood stream infection</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
EGD	: <i>Esophagogastroduodenoscopy</i>
ETT	: <i>Endotracheal Tube</i>
FPPL	: <i>Fungal Priority Pathogens List</i>
HFNC	: <i>High Flow Nasal Canule</i>
GM	: Galaktomanan
GVHD	: <i>Graft Versus Host Disease</i>
IDSA	: <i>Infectious Disease Society of America</i>
KI	: kandidiasis invasif
NCAC	: non- <i>C. albicans-Candida</i>
OAJ	: Obat Antijamur
ODI	: <i>Optical Density Index</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
PMN	: polimorfonuklear
SSP	: Sistem Saraf Pusat

BAGIAN PERTAMA

KONSENSUS NASIONAL ORGANISASI PROFESI

ASPERGILOSIS INVASIF

Disusun oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif (PERDATIN)

Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia (PAMKI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Parasitologi Klinik Indonesia (PDSPARKI)

2023

BAB 1

PENDAHULUAN

Aspergilosis invasif (AI) merupakan salah satu bentuk infeksi jamur (mikosis) invasif. Jumlah kasusnya semakin meningkat, terutama pada pasien sakit kritis.¹ Diperkirakan terdapat lebih dari 1,8 juta kasus mikosis invasif di seluruh dunia, dengan 250.000 kasus di antaranya adalah AI.² Penyakit ini menyebabkan morbiditas dan mortalitas tinggi antara 30-80%.^{3,4} Kasus AI biasanya berhubungan dengan organ paru, dalam bentuk aspergilosis paru invasif (API).¹

Aspergilosis disebabkan oleh jamur *Aspergillus* spp. yang memiliki lebih dari 250 spesies. Penyebab AI yang paling sering yaitu *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, dan *A. terreus*. *Aspergillus fumigatus* termasuk jamur patogen kelompok prioritas kritis yang dirilis WHO pada 25 Oktober 2022.⁵ Diagnosis AI masih menjadi tantangan karena gejala klinis dan pemeriksaan fisik yang tidak khas. Selain itu, kecurigaan klinis perlu ditingkatkan untuk menghindari terjadinya keterlambatan diagnosis sehingga tata laksana AI menjadi lebih optimal.^{6,7} Saat ini, uji diagnostik yang ideal belum tersedia sehingga pemeriksaan serologi dan molekuler diharapkan membantu ketepatan diagnosis AI.⁸ Meningkatnya kasus resistansi jamur terhadap obat antijamur (OAJ) juga harus diwaspadai untuk menghindari kegagalan pengobatan.⁹⁻¹⁰

Konsensus ini diharapkan menjadi pedoman bersama bagi organisasi profesi, penentu kebijakan kesehatan, institusi pendidikan, serta seluruh pihak terkait demi peningkatan kualitas layanan kesehatan di Indonesia, khususnya terkait AI.

BAB 2

METODE PENYUSUNAN

2.1 Penelusuran dan Telaah Kritis

Naskah awal konsensus aspergilosis invasif (AI) dibuat oleh kelompok studi yang terdiri atas enam organisasi profesi medis, yaitu: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Ahli Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif (PERDATIN), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia (PAMKI), dan Perhimpunan Dokter Spesialis Parasitologi Klinik Indonesia (PDSPARKI).

Naskah tersebut disusun berdasarkan literatur terbaru dengan memegang prinsip kedokteran berbasis bukti. Pertemuan dan diskusi telah dilakukan beberapa kali untuk melakukan telaah kritis. Lebih dari 40 jam pertemuan formal telah diadakan tim penyusun, baik dilakukan secara luring maupun daring, sejak Agustus 2022 hingga Februari 2023. Proses review dilakukan secara bertahap terhadap naskah awal, hingga tercapai kesepakatan bersama dalam bentuk konsensus bersama organisasi profesi tentang AI.

2.2 Derajat Rekomendasi

Derajat rekomendasi yang digunakan dalam konsensus ini menyesuaikan sistem *the Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Derajat rekomendasi dibagi menjadi lemah atau kuat sesuai peringkat kualitas bukti berdasarkan disain penelitian, alasan yang meningkatkan maupun menurunkan tingkat kepercayaan, serta dugaan efek berbagai pertimbangan tersebut. Adapun determinan yang diperlukan untuk rekomendasi kuat, mencakup: kualitas bukti, keseimbangan antara manfaat,

kerugian dan beban penyakit, nilai dan preferensi pasien, serta sumber daya dan biaya.¹¹

Tabel 1. Derajat rekomendasi dan kualitas bukti GRADE¹¹

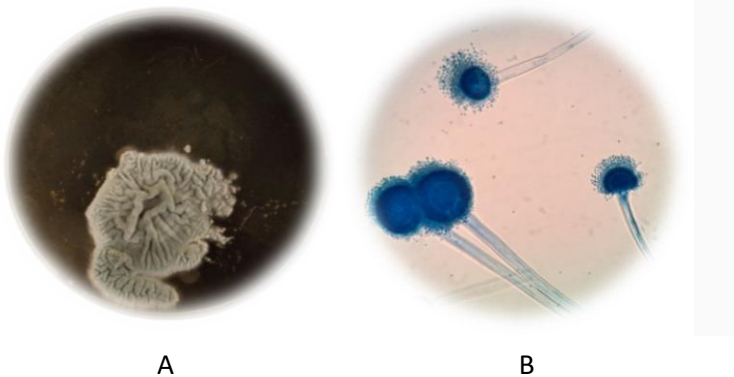
DERAJAT REKOMENDASI	DEFINISI
A	Organisasi profesi memberikan rekomendasi kuat
B	Organisasi profesi memberikan rekomendasi sedang
C	Organisasi profesi memberikan rekomendasi lemah
D	Tidak direkomendasikan untuk digunakan
KUALITAS BUKTI	
Level I	Bukti dari setidaknya satu uji klinis acak terkontrol yang dirancang dengan baik
Level II	Bukti dari setidaknya satu uji klinis yang dirancang dengan baik tanpa randomisasi; dari studi analitik kohort atau kasus-kontrol
Level III	Bukti dari pendapat panel ahli, berdasarkan pengalaman klinis, studi kasus deskriptif, atau laporan komite ahli

BAB 3

EPIDEMIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO ASPERGILOSIS INVASIF

Jamur *Aspergillus* spp. dapat ditemukan di mana saja di alam; di tanah, bangunan lapuk, air, dan lain-lain.¹²⁻¹³ Risiko pajanan bervariasi, bergantung pada pola presipitasi, kelembaban, suhu, dan kondisi angin. Dari sekitar 250 spesies *Aspergillus*, kurang dari 20 spesies yang bersifat patogen bagi manusia.¹⁴ Penyebab infeksi tersering adalah *Aspergillus fumigatus* (50-60%), diikuti *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger* (masing-masing 10-15%), serta spesies *Aspergillus* lain sekitar 2%.¹²⁻²¹⁻²⁶ Pada populasi anak, spesies tersering penyebab aspergilosis invasif (AI) adalah *A. fumigatus* dan *A. flavus*.²²

Aspergillus fumigatus mampu bertahan hidup pada berbagai kondisi lingkungan, bahkan pada suhu 60°C. Konidia jamur ini berukuran sangat kecil (3–5 µm), sehingga dapat mencapai cabang bronkus terjauh dan memasuki paru, hingga menyebabkan aspergilosis paru invasif (API). Konidia *A. flavus* berukuran lebih besar, sehingga konidia lebih mudah terperangkap di sinus dan menyebabkan infeksi sinokranial.²³



Gambar 1. Morfologi *Aspergillus* spp. (A) Morfologi koloni *Aspergillus* spp. (B) Gambaran mikroskopik *Aspergillus* spp. dengan pewarnaan *lactophenol cotton blue* (Koleksi Laboratorium Parasitologi FKUI).

3.1 Epidemiologi Aspergilosis Invasif

Aspergilosis invasif merupakan spektrum aspergilosis yang berlangsung akut pada pasien dengan gangguan sistem imun. Jumlah kasus AI dilaporkan bervariasi di seluruh dunia. Penelitian di Jerman melaporkan 179 kasus AI dari 3.067 pasien dengan leukemia akut pada tahun 2011- 2013. Jumlah kasus aspergilosis di Kolombia diperkirakan 130.000 kasus. Pertambahan kasus AI di Amerika Serikat dilaporkan 4,4% setiap tahun pada 2004-2013. Data di Indonesia masih terbatas, namun diperkirakan insiden tahunan AI sekitar 49.500 kasus. Insiden aspergilosis paru invasif (API) di Jakarta dilaporkan 7,7% dari 410 pasien yang diteliti pada tahun 2012-2014.^{16-21,24}

3.2 Faktor Risiko Aspergilosis Invasif

Faktor risiko klasik AI mencakup neutropenia, keganasan yang belum remisi kemoterapi dosis tinggi, riwayat AI sebelumnya, penerima transplan alogenik, *graft versus host disease* (GVHD), dan infeksi sitomegalovirus. Kelompok pasien immunosupresi yaitu penerima transplantasi organ padat, juga berisiko tinggi mengalami AI. Penerima transplantasi paru memiliki risiko tertinggi, sedangkan transplantasi ginjal memiliki risiko terendah.²⁵⁻²⁷

Faktor risiko yang non-klasik untuk AI dapat ditemukan pada pasien ICU atau sakit kritis, pasien penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), sirosis, ko-infeksi bakteri atau virus, dan lain-lain. Diagnosis AI pada kelompok ini lebih sulit karena gambaran klinis yang tidak khas, ditambah kurangnya faktor risiko klasik. Pada populasi anak, insiden AI tertinggi ditemukan pada pasien keganasan, penerima transplantasi sumsum tulang alogenik, gangguan hematologi/ imunologi, dan leukemia mieloid akut.²⁵⁻²⁸ Beberapa faktor risiko AI yang penting akan dibahas pada pokok bahasan ini.

3.2.1 Transplantasi organ

Insiden AI pada pasien transplantasi organ bervariasi antara 2-40% tergantung jenis organ terkait. Faktor risiko terpenting antara lain derajat immunosupresi, jenis organ, dosis steroid yang diberikan, dan kolonisasi jamur. Makin tinggi derajat immunosupresi, maka makin tinggi risiko AI. Pada pasien transplantasi paru, insiden AI berkisar antara 8-33%. Pada 156 pasien transplantasi organ dengan AI *proven* dan *probable*, terdapat 80 pasien (51,3%) transplantasi hati, 47 pasien (30,1%) transplantasi jantung, 17 pasien (10,9%) transplantasi paru, 10 pasien (6,4%) transplantasi ginjal, dan 2 pasien (1,3%) transplantasi pankreas-ginjal. Faktor risiko lain adalah perawatan ICU, riwayat hemodialisis post-transplantasi, infeksi bakteri, riwayat *chronic graft rejection*, dan keganasan terkait immunosupresi.^{27,29-31}

3.2.2 Transplantasi sel punca hematopoietik

Insiden AI dalam 12 bulan pasca-transplantasi berkisar 0,5-3,9%. Angka kematian AI pada kelompok pasien ini tinggi, mulai dari 53,8% pada resipien donor autolog, hingga 84,6% pada resipien donor yang tidak memiliki hubungan kerabat. Pada kelompok pasien ini, faktor risiko yang bermakna adalah usia lanjut, penyakit penyerta (anemia aplastik, sindrom mielodisplastik, mieloma multipel), asal donor, durasi dan dosis kortikosteroid, ada atau tidaknya reaksi *graft versus host*, neutropenia, limfopenia, dan infeksi sitomegalovirus.^{28,30}

3.2.3 Perawatan di *Intensive Care Unit* (ICU)

Aspergilosis invasif merupakan salah satu penyakit paling mematikan dan paling sulit diobati pada pasien sakit kritis di ICU, insidensinya berkisar 0,33 – 6,9%. Aspergilosis invasif dialami pasien ICU yang tidak memiliki faktor risiko klasik aspergilosis (misalnya transplantasi organ atau terapi immunosupresan).³¹ Faktor risiko AI pada pasien ICU antara lain: PPOK, terapi kortikosteroid sistemik dan/atau inhalasi jangka panjang, sirosis, dan sepsis berat. Angka

kematian AI dapat mencapai >50% pada pasien neutropeni. Pasien ICU tanpa neutropenia dan mengalami imunoparalisis juga dapat mengalami AI.³¹

3.2.4 Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

Di antara pasien imunokompeten, PPOK merupakan faktor yang meningkatkan risiko AI. Beberapa kasus AI dilaporkan pada pasien imunokompeten yang menderita PPOK.^{28,32} Pada kelompok pasien ICU yang mengalami AI, salah satu komorbid yang banyak ditemukan adalah PPOK.³³ Pada pemeriksaan bronkoskopi, pasien tersebut biasanya memproduksi sekret purulen. Pasien PPOK dengan AI berisiko lebih tinggi memerlukan ventilasi mekanis, durasi rawat lebih panjang, serta angka kematian lebih tinggi. Aspergilosis invasif perlu dicurigai pada setiap pasien ICU dengan eksaserbasi PPOK, sehingga upaya diagnosis dini harus segera dilakukan.³⁴

3.2.5 HIV-AIDS

Pasien imunokompromais, baik HIV atau non-HIV, memiliki risiko mengalami infeksi jamur invasif yang lebih tinggi, misalnya pneumonia *Pneumocystis* atau meningitis *Cryptococcus*.²⁰ Meskipun demikian, AI jarang dilaporkan pada orang dengan HIV/AIDS (ODHA). Sekitar 3,7% pasien AI memiliki komorbid HIV/AIDS. Biasanya AI terjadi pada ODHA dengan kondisi penyakit lanjut dan tidak tertangani dengan baik. Insiden AI pada ODHA terus menurun, seiring dengan makin baiknya kualitas pengobatan HIV/AIDS.²⁸

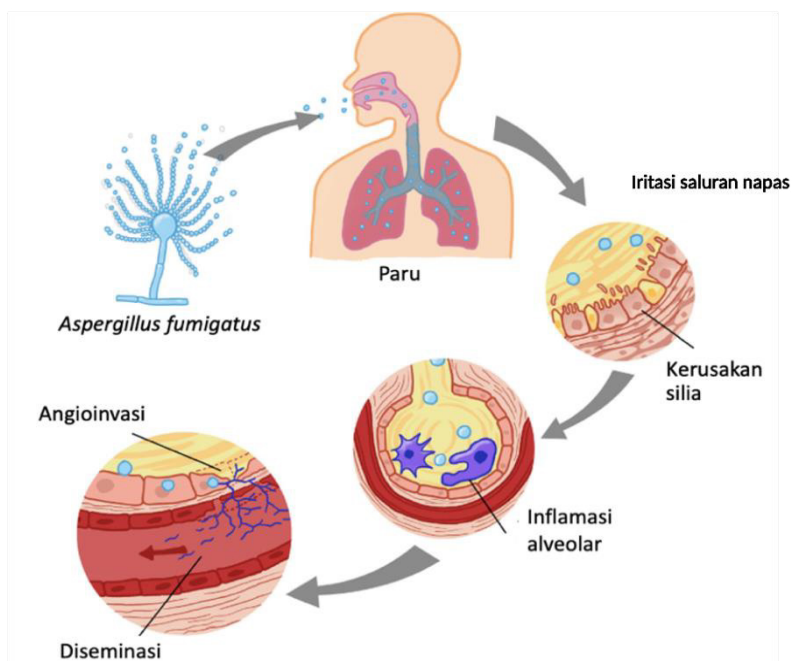
Tabel 2. Faktor potensial AI berdasarkan derajat risiko.³¹

RISIKO TINGGI	RISIKO SEDANG	RISIKO RENDAH
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia (<500 neutrofil/ mm³) • Keganasan hematologi (risiko tertinggi pada leukemia) • Transplantasi sumsum tulang alogenik 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapi steroids jangka panjang (>3 minggu atau dosis tinggi >1mg/kgBB/hari) • Transplantasi sumsum tulang autolog • Penyakit paru obstruktif kronik • Sirosis hati • Tumor solid • Infeksi HIV (risiko meningkat pada CD4 rendah) • Transplantasi paru • Terapi immunosupresi 	<ul style="list-style-type: none"> • Luka bakar derajat tiga • Transplantasi organ solid (hati, ginjal, dan lain-lain) • Terapi steroid <7 hari • Perawatan di ICU >21 hari • Malnutrisi • Pasca-operasi jantung • Riwayat <i>near drowning</i>

3.3 Patofisiologi dan Patogenesis Aspergilosis Invasif

Patogenesis AI bersifat multifaktorial, yang merupakan hasil dari interaksi kompleks antara patogen dan inang. Manusia diperkirakan menghirup 100–1000 konidia *Aspergillus* spp. setiap hari, beberapa di antaranya mencapai alveoli paru karena ukurannya yang kecil (2–3 µm). Pada inang sehat, konidia dengan cepat dihilangkan oleh sistem imunitas tubuh. Pada individu dengan gangguan sistem imun, konidia tidak sepenuhnya dapat dibersihkan dari saluran napas, akibatnya konidia tetap berada di paru dan berpotensi menyebabkan infeksi invasif. *Aspergillus* menggunakan beberapa strategi untuk menghindari sistem kekebalan tubuh inang, yaitu: perubahan fenotipik, penghambatan fusi fagosom-lisosom, peniruan epitop imunoreaktif dan produksi gliotoksin.^{7,14,35}

Ciri khas patogenesis AI yaitu germinasi konidia *Aspergillus* yang terhirup akan bertumbuh menjadi hifa yang dapat menyebar ke berbagai organ.³⁶ Konidia *A. fumigatus* berikatan dengan laminin dan fibrinogen epitel paru, kemudian membengkak, menjadi aktif secara metabolik, setelah itu membentuk *germ tube* atau hifa di dalam makrofag alveolar. Pembengkakan konidia menyebabkan hilangnya lapisan pelindung hidrofobik dan melanin yang memicu respons imunologi dan fagositosis. Pada pasien immunosupresi, respons makrofag lemah dan tidak dapat mencegah pertumbuhan konidia. Hifa *Aspergillus* menghancurkan membran sel makrofag, mengakibatkan invasi jamur ini ke dalam parenkim paru.²³




Gambar 2. Patofisiologi aspergilosis invasif (dimodifikasi dari Gaffney S, et al³⁷).

Konidia yang menempel pada sel epitel paru akan menginduksi endositosis dan mencegah apoptosis, memfasilitasi pertumbuhan hifa intraseluler, dan menghindari respons imun. Hifa menembus membran plasma pneumosit dan merusak endotel pembuluh darah, menyebabkan angioinvasi, serta memicu trombosis. Pada tipe angioinvasi yang lain, hifa pecah menjadi fragmen lebih kecil, menginvasi permukaan luminal dan menyebar secara hematogen, serta menyebabkan invasi ekstravaskular ke organ dalam. Hal ini biasanya terjadi pada individu immunosupresi.²³

BAB 4

DIAGNOSIS ASPERGILOSIS INVASIF

Diagnosis AI masih menjadi tantangan karena kewaspadaan klinis belum memadai dan keterbatasan fasilitas diagnostik. Data klinis, radiologis, dan mikologis yang lengkap akan menunjang kecepatan dan ketepatan diagnosis AI.^{38,39} Tidak hanya pada pasien dewasa, pada populasi anak pun, diagnosis AI menghadapi kendala, termasuk kendala untuk memperoleh jumlah bahan klinis yang cukup.²⁷

Kriteria Pasien (Inang) (Terdapat ≥ 1 kriteria berikut dari masing-masing kriteria)	Kriteria Klinis	Kriteria Mikologis	Invasi yang terbukti
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia >10 hari • Penerima <i>allogeneic stem cell transplant</i> • Kortikosteroid >3 minggu • Terapi imunosupresan lain • Imunodefisiensi berat terkait genetik 	Gambaran CT-scan toraks berikut: <ul style="list-style-type: none"> • Lesi padat terbatas tegas, dengan atau tanpa <i>halo sign</i> • <i>Air crescent sign</i> • Kavitas 	<ul style="list-style-type: none"> • Temuan elemen <i>Aspergillus</i> pada pemeriksaan langsung atau kultur pada spesimen tidak steril (sputum, BAL, <i>bronchial brush</i>) • Pemeriksaan serologi (deteksi galaktomanan serum) 	Histopatologi positif, pemeriksaan langsung dari spesimen steri atau biopsi jaringan DAN bukti infeksi
Possible			
Probable		Proven	

Gambar 3. Kriteria diagnosis AI, dimodifikasi dari *The European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group Education and Research Consortium, EORTC MSGERC*.⁴⁰

Diagnosis AI dibagi dalam kriteria *possible*, *probable*, dan *proven* berdasarkan kriteria pasien (inang), kriteria klinis, dan kriteria mikologis. Kriteria AI ***possible*** harus menyertakan setidaknya satu kriteria pasien dan satu kriteria klinis. Kriteria AI ***probable*** harus mencakup setidaknya satu kriteria inang, satu kriteria klinis, dan satu kriteria mikologis. Kriteria AI ***proven*** bila histopatologi positif atau pemeriksaan langsung dari spesimen steril disertai bukti infeksi (secara klinis/radiologis/mikologis).⁴⁰

4.1. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis AI seringkali tidak spesifik, sangat bervariasi antara satu pasien dengan pasien lainnya. Aspergilosis invasif berawal di paru, lalu menyebar secara hematogen ke organ lain, misalnya otak, ginjal, jantung, dan lain-lain. Diagnosis dini sangat penting, terutama pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanis. Pasien AI dapat mengalami demam, menggigil, mengi, batuk dan sesak napas. Nyeri dada pleuritik atau hemoptisis dapat menggambarkan invasi pembuluh darah paru, menyebabkan trombosis dan infark hemoragik. Selain itu dapat terjadi pula komplikasi berat yang mengancam jiwa, termasuk gagal napas akut/ARDS (*acute respiratory distress syndrome*), syok, gagal organ, dan lain-lain. Trakeobronkitis aspergilosis dapat menyebabkan obstruksi jalan napas pada pasien ICU.^{12–15}

4.2. Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan *computed tomography (CT) scan* toraks non-kontras sangat dianjurkan pada pasien terduga AI. Penggunaan CT scan toraks dengan kontras tidak dianjurkan secara rutin dilakukan untuk diagnosis AI. Penggunaan zat kontras direkomendasikan jika nodul atau massa dekat dengan pembuluh darah besar (rekomendasi kuat, bukti level II). Pemeriksaan *CT scan* toraks ulang diperlukan untuk menilai respons terapi AI setelah minimal 2 minggu. Pemeriksaan

sebelum waktu tersebut diindikasikan jika terjadi perburukan klinis (rekomendasi lemah, bukti level III). Pada pasien ICU atau dalam kondisi sakit berat dan tidak dapat menjalani pemeriksaan CT scan, dapat dilakukan foto toraks biasa, dengan mempertimbangkan berbagai kondisi pasien.^{39,41}

Peran radiografi toraks untuk mengidentifikasi tempat infeksi, menilai jenis, jumlah dan ukuran lesi, perluasan lokal, serta membantu mengarahkan prosedur diagnostik (misalnya BAL atau biopsi yang dipandu CT scan). Pemeriksaan CT scan toraks saat awal timbulnya demam dapat membantu mengidentifikasi penyebab demam, terutama pada pasien neutropenia.^{39,41}

Ciri khas aspergilosis paru invasif (API) pada *CT scan* toraks meliputi gambaran nodul, lesi konsolidatif, dan infark berbentuk baji. Pada pasien neutropenia dapat ditemukan tanda *halo*, berupa nodul berdiameter >1 cm, dikelilingi perimeter *ground-glass opacity* yang mencerminkan perdarahan. Gambaran *air crescent* (bulan sabit) atau rongga dalam massa, nodul, atau konsolidasi juga mengarah pada dugaan mikosis invasif karena kapang yang dikaitkan dengan pemulihan neutropenia.^{39,41}

Pemeriksaan *CT scan* paranasal atau organ lain harus didasarkan atas tanda dan gejala (rekomendasi kuat, bukti level II). Pemeriksaan tersebut dilakukan untuk mengetahui kemungkinan sinusitis dengan gambaran erosi tulang, keterlibatan intrakranial dan/atau intraorbital. Pemeriksaan *CT scan* atau MRI dapat dilakukan untuk mengetahui infeksi sistem saraf pusat (rekomendasi lemah, bukti level II).⁴¹

Pemeriksaan radiologi, khususnya foto toraks telah tersedia luas di hampir seluruh rumah sakit (RS) di Indonesia. Adapun CT scan toraks telah rutin dikerjakan di banyak RS, khususnya RS tipe B dan A, baik milik pemerintah maupun swasta. Pemeriksaan radiologi juga telah masuk ke dalam pembiayaan BPJS. Namun demikian, peran pemeriksaan radiologi masih perlu ditingkatkan untuk mendukung diagnosis AI, khususnya API.

4.3 Pemeriksaan Mikroskopik dan Kultur *Aspergillus* spp.

Pemeriksaan mikroskopik dan kultur *Aspergillus* spp. dari spesimen yang tepat harus dilakukan pada pasien berisiko AI. Pemeriksaan histopatologi dan kultur masih menjadi baku emas untuk diagnosis AI (rekomendasi kuat, bukti level II). Spesimen klinis yang sesuai, misalnya jaringan biopsi, cairan BAL, sputum sangat disarankan untuk pemeriksaan mikroskopik dan kultur jamur, serta pemeriksaan histositologis (rekomendasi kuat, bukti level II). Pertumbuhan pada suhu 50°C merupakan cara sederhana untuk membedakan *A. fumigatus sensu stricto* dengan *Aspergillus* spesies lain (rekomendasi kuat, bukti level II).⁴² Gambaran invasi hifa ke dalam jaringan dari sampel biopsi menunjukkan diagnosis AI **proven**, meskipun sensitivitas pemeriksaan ini rendah sekitar 50%.^{39,41}

Pemeriksaan mikroskopik dan kultur jamur cukup rutin dilakukan di banyak laboratorium RS di Indonesia. Hanya saja pemeriksaan kultur *Aspergillus* maupun golongan kapang lain secara umum masih menjadi kendala karena keterbatasan sumber daya manusia (SDM) dan fasilitas identifikasi jamur yang memadai. Kapasitas SDM maupun fasilitas laboratorium untuk proses identifikasi *Aspergillus* hendaknya lebih ditingkatkan, sehingga diagnosis AI menjadi lebih baik. Teknik identifikasi *Aspergillus* yang lebih modern juga perlu ditingkatkan bertahap, termasuk pemeriksaan berbasis non-kultur. Kolaborasi antara laboratorium rujukan dengan laboratorium lain merupakan langkah penting untuk meningkatkan kualitas diagnosis AI. Tentu saja pemerintah, khususnya Kementerian Kesehatan RI dan atau instansi terkait harus memberikan dukungan, termasuk dalam hal pembiayaan dan birokrasi yang diperlukan.

4.4 Pemeriksaan non-kultur

Uji biomarker berbasis non-kultur untuk AI yang paling utama terdiri atas deteksi antigen galaktomanan (GM), deteksi antigen *Aspergillus* metode *lateral flow assay* (LFA), *polymerase chain reaction* (PCR) spesifik *Aspergillus*, 1,3- β -D-glucan (BDG) dan uji DNA

Aspergillus atau PCR panfunggal. Bahan klinis untuk uji biomarker dapat berupa serum (atau fraksi darah), cairan BAL dan cairan serebrospinal, dan lain-lain. Kinerja uji biomarker dapat optimal bila dikombinasikan dengan pemeriksaan lain.^{39,41}

4.4.1 Galaktomanan (GM)

Deteksi GM dapat dilakukan pada serum dan cairan BAL pasien terduga AI. Uji ini lebih sensitif dibandingkan pemeriksaan kultur. Uji GM serum dan BAL direkomendasikan sebagai penanda akurat diagnosis AI pada pasien dewasa dan anak, terutama pada pasien dengan keganasan hematologi, dan *hematopoietic stem cell transplantation* (rekomendasi kuat, bukti level I). Pemeriksaan GM serum serial dapat dilakukan untuk melihat keberhasilan terapi dan prediksi luaran klinis akhir pasien AI.⁴³ Pemeriksaan GM dilaporkan sebagai indeks kepadatan optik (*optical density index*, ODI). Dalam sampel serum, batas ODI 0,5 menghasilkan sensitivitas tinggi. Batas ODI perlu disesuaikan di setiap senter berdasarkan kondisi pasien dan pertimbangan klinis lain.^{39,41,42}

Pemeriksaan GM telah tersedia di Indonesia dan cukup rutin dilakukan pada pemeriksaan laboratorium mikologi. Hanya saja ketersediaan fasilitas laboratorium yang mengerjakan masih terbatas. Selain itu biaya pemeriksaan GM juga belum masuk ke dalam pembiayaan BPJS dan masih dianggap mahal, sehingga pemeriksaan ini belum dapat dijadikan pemeriksaan rutin di seluruh layanan kesehatan. Padahal hasil GM positif dapat dijadikan dasar untuk memperoleh akses obat AI lini pertama, yaitu vorikonazol, yang ditanggung BPJS.

4.4.2 (1-3)- β -D-glucan (BDG)

Pemeriksaan 1-3- β -D-glucan (BDG) pada cairan tubuh pasien dikaitkan dengan dugaan mikosis sistemik secara umum, tidak spesifik untuk AI. Kinerja BDG pada cairan BAL kurang direkomendasikan (rekomendasi lemah, bukti level III). Pemeriksaan BDG tidak

direkomendasikan untuk skrining atau dalam evaluasi dugaan AI pada anak dengan gangguan sistem imun (tidak direkomendasikan, bukti level III). Pemeriksaan BDG belum dilakukan secara rutin di Indonesia karena mahal biaya kit yang diperlukan. Kombinasi pemeriksaan BDG, GM dan PCR dapat meningkatkan spesifisitas diagnosis AI.⁴³ Belum terdapat penelitian lebih lanjut tentang pemeriksaan BDG untuk menilai keberhasilan terapi.^{39,41,42}

4.4.3 Polymerase Chain Reaction (PCR) *Aspergillus*

Untuk diagnosis dini AI, pemeriksaan PCR harus disertai pemeriksaan lain, misalnya GM guna meningkatkan akurasi diagnostik. Pemeriksaan PCR *Aspergillus* biasanya dilakukan pada darah dan cairan BAL, dan dikombinasikan dengan GM (rekomendasi kuat, bukti level I). Deteksi DNA *Aspergillus* dalam spesimen klinis lain, misalnya cairan serebrospinal, berguna untuk mengonfirmasi diagnosis AI (rekomendasi sedang, bukti level II). Pemeriksaan PCR *Aspergillus* belum rutin dilakukan di Indonesia karena berbagai keterbatasan fasilitas, SDM, maupun pembiayaan. Hasil PCR positif pada cairan BAL, belum dapat membedakan kolonisasi dan infeksi. Hasil PCR *Aspergillus* harus diinterpretasikan dalam konteks klinis dan penggunaan OAJ yang sesuai.^{39,41,42}

4.5 Uji Kepekaan Jamur terhadap Obat Antijamur (OAJ)

Resistensi jamur terhadap OAJ menjadi tantangan dalam terapi AI. Uji kepekaan ini direkomendasikan pada pasien yang pernah mendapatkan terapi OAJ untuk kapang, pasien gagal terapi, tujuan epidemiologis, atau mereka yang mengunjungi daerah dengan prevalensi tinggi (>10%) untuk *Aspergillus* yang resistan terhadap azol (rekomendasi kuat, bukti level II). Uji kepekaan jamur seharusnya dilakukan secara berkala, misalnya tahunan, untuk tujuan surveilans *Aspergillus* yang resistan terhadap azol (rekomendasi kuat, bukti level II).^{39,41}

Uji kepekaan jamur terhadap OAJ telah rutin dilakukan di beberapa laboratorium rujukan di Indonesia, meskipun belum semua laboratorium memiliki kapasitas itu. Dukungan pemerintah sangat diperlukan untuk meningkatkan kemampuan laboratorium dalam melakukan pemeriksaan uji kepekaan jamur. Hal itu berdampak terhadap pemilihan OAJ yang tepat, serta mencegah peningkatan angka resistansi *Aspergillus* yang berakibat kegagalan terapi, bahkan kematian pasien AI di Indonesia.

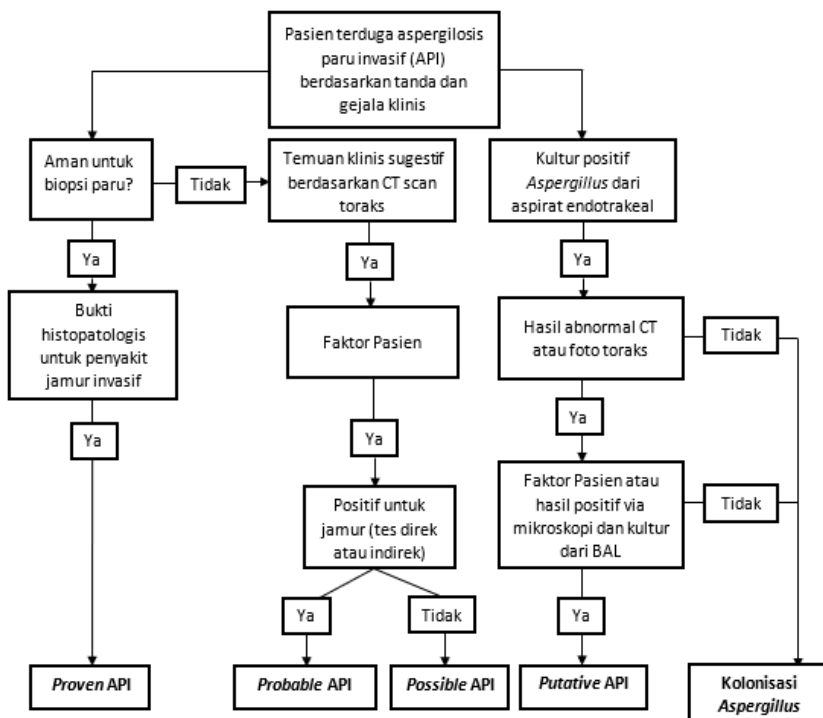
4.6 Penanganan Bahan Klinis Aspergilosis Invasif

Pilihan bahan klinis atau sampel untuk pemeriksaan AI antara lain: kurasan bronkoalveolar (*bronchoalveolar lavage*/BAL), bilasan bronkus (*bronchial washing*), aspirat *endotracheal tube* (ETT), darah, dan biopsi jaringan. Prosedur bronkoskopi untuk memperoleh cairan *broncho-alveolar lavage* (BAL) juga direkomendasikan pada pasien terduga API (rekomendasi kuat, bukti level II). Kontraindikasi prosedur tersebut bila pasien mengalami sakit berat, misalnya: perdarahan, hipoksemia berat, trombositopenia refrakter. Pada lesi nodular, pemeriksaan biopsi paru perkutan lebih disarankan dibandingkan bronkoskopi. Pemeriksaan BAL dilakukan sesuai prosedur untuk dilakukan kultur rutin, sitologi, dan pemeriksaan non-kultur lain, termasuk GM (rekomendasi kuat, bukti level II).^{39,41,42}

Perbedaan cara pengambilan spesimen BAL dan bilasan bronkus terletak pada teknik *wedging* dan jumlah cairan yang digunakan. Teknik *wedging* dilakukan dengan cara menyumbat muara segmen bronkus dengan ujung bronkoskop, agar cairan yang dimasukkan dapat dilokalisasi pada segmen tersebut, sehingga mempermudah penarikan kembali cairan. Untuk memperoleh cairan BAL dilakukan teknik *wedging* dan digunakan cairan lebih banyak (100-300 mL). Pada bilasan bronkus, jumlah cairan yang digunakan lebih sedikit dan tidak dilakukan teknik *wedging*. Cairan BAL atau bilasan bronkus dapat diuji untuk pemeriksaan GM atau biakan jamur.^{44,45}

Pemeriksaan biopsi jaringan untuk diagnosis AI memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi antara 89-100%. Jenis jaringan yang diambil dan teknik yang digunakan tergantung dari organ terkait invasi *Aspergillus*, misalnya otak, ginjal, dan lain-lain. Sebaiknya digunakan teknik yang minimal invasif, misalnya dengan jarum *core biopsy*.^{42,46,48}

Aspirat trakea atau ETT dapat menjadi alternatif sampel diagnostik AI jika prosedur bronkoskopi tidak mungkin dilakukan karena kendala fasilitas atau klinis pasien yang buruk. Pemeriksaan GM pada aspirat trakea memiliki sensitivitas 57,1-60% dan spesifisitas 72,6-81,5%.⁴⁷ Pemeriksaan GM pada sampel serum memberikan nilai sensitivitas dan spesifitas sebanding, yaitu 71% dan 89%. Pemeriksaan ini lebih direkomendasikan karena pengambilan sampel yang tidak invasif.⁴⁸



Gambar 4. Algoritme diagnosis aspergilosis paru invasif (API) pada pasien dewasa. Dimodifikasi dari Kourenti *et al.*⁴⁹

Aspergilosis invasif pada anak menunjukkan gejala, distribusi dan pola penyakit serupa dengan orang dewasa. Perbedaan didapatkan dalam hal epidemiologi dan kondisi penyakit dasar, serta farmakologi OAJ pada anak. Populasi berisiko tinggi termasuk anak dengan leukemia *de novo* atau berulang (misalnya leukemia mieloid akut, leukemia limfoblastik akut, dan lain-lain), sindrom kegagalan sumsum tulang dengan neutropenia persisten (misalnya sindrom mielodisplastik, anemia aplastik berat), penerima HSCT alogenik, pasien dengan granulomatosa kronik, dan penerima transplantasi paru.^{42,44,46}

Diagnosis dini AI pada pasien anak masih menjadi tantangan karena kesulitan untuk memperoleh volume bahan klinis yang cukup, kebutuhan anestesi untuk prosedur diagnostik tertentu, dan data klinis yang terbatas terkait manfaat biomarker dan metode deteksi molekuler. Prosedur diagnostik AI pada anak secara prinsip tidak berbeda dengan orang dewasa, hanya performa diagnostik mungkin berbeda. Pada anak, gambaran radiologi infiltrat non-spesifik lebih mendominasi pada anak, sedangkan temuan *halo*, *air crescent sign* pada *CT scan* toraks jarang ditemukan. Deteksi GM pada sampel darah dan BAL menunjukkan profil sensitivitas dan spesifisitas serupa dibandingkan dengan orang dewasa. Deteksi BDG tidak spesifik untuk *Aspergillus* dan tidak divalidasi pada pasien anak. Penggunaan PCR *Aspergillus* juga belum rutin dilakukan pada pasien anak.^{42,44,46}

BAB 5

TATA LAKSANA ASPERGILOSIS INVASIF

Aspergilosis invasif memerlukan tata laksana menyeluruh, yaitu pemilihan OAJ yang tepat, mempertimbangkan dengan cermat dan memodifikasi faktor inang (termasuk meminimalkan kondisi immunosupresi), memberikan perawatan tambahan bila diperlukan (misalnya pemberian *granulocyte colony-stimulating factor* [G-CSF], dan lain-lain. Terapi pembedahan mungkin diperlukan pada beberapa kasus.³⁸ Pilihan OAJ untuk pasien AI harus mempertimbangkan hal berikut: riwayat profilaksis azol yang aktif terhadap jamur kapang sebelumnya; komorbid, khususnya gangguan ginjal; kemungkinan infeksi *Aspergillus* yang resistan azol; kemungkinan koinfeksi jamur lain (misalnya golongan *Mucor*); dan kondisi klinis pasien.^{35,39}

Terapi lini pertama yang direkomendasikan untuk AI adalah vorikonazol (rekomendasi kuat, bukti level I). Vorikonazol juga ditoleransi lebih baik, dengan efek samping lebih sedikit. Jika vorikonazol tidak dapat digunakan karena kondisi tertentu, isavukonazol merupakan terapi alternatif, terutama pada kondisi immunosupresi yang berat, atau kemungkinan koinfeksi lebih dari satu jamur (rekomendasi kuat, bukti level I).³⁹

Tabel 3. Rekomendasi terapi aspergilosis paru invasif.^{39,42}

Obat Antijamur	Dosis	Derajat Rekomendasi	Level Bukti
Lini pertama			
Vorikonazol	Intravena (IV): 6 mg/kg/12 jam pada hari pertama, lalu 4 mg/kg/12 jam pada hari selanjutnya Oral: 200-300 mg/12 jam atau 4 mg/kg/12 jam	A	I
Lini kedua atau pilihan alternatif			
Isavikonazol	IV atau oral 200 mg/8 jam untuk 6 dosis, dilanjutkan 200 mg/hari	A	I
Posakonazol (Belum tersedia di Indonesia)	IV atau oral: 300 mg/12 jam hari pertama, selanjutnya 300 mg/24 jam Suspensi oral: 200 mg/8 jam IV: 3-5 mg/ kg/ hari	A	I
Amfoterisin B Liposomal (Belum tersedia di Indonesia)	-	B	II
Terapi Kombinasi			
Vorikonazol plus anidulafungin	Vorikonazol IV: 6 mg/kg/12 jam pada hari pertama, 4 mg/kg/12 jam pada hari selanjutnya oral: 300 mg/12 jam Anidulafungin IV: 200 mg pada hari pertama, selanjutnya 100 mg/hari	C	I
Kaspofungin (Belum tersedia di Indonesia)	IV 70 mg/hari hari pertama, lalu 50 mg/hari (BB <80 kg) IV 70 mg/hari hari pertama, lalu 100 mg/hari (BB >80 kg)	C	II
Mikafungin	IV 100 mg/hari	C	II

Tabel 4. Rekomendasi terapi lini pertama aspergilosis paru invasif pada anak.⁴²

Terapi	Dosis	Derajat rekomendasi	Kualitas bukti
Lini pertama Vorikonazol (≥2 tahun)	Usia 2–12 tahun atau 12–14 tahun dengan berat badan <50 kg IV: 8 mg/kgbb hari pertama lalu 9 mg/kg /12 jam Oral: 9 mg/kgbb/12 jam Usia ≥15 tahun atau 12–14 tahun dan berat badan >50 kg IV: 4 mg/kgbb hari pertama lalu 6 mg/kg/12 jam Oral: 200 mg/12 jam	A	I
Alternatif terapi			
Amfoterisin B liposomal	IV: 3 mg/kgbb/24 jam (belum tersedia di Indonesia)	B	I
Amfoterisin B deoksikolat	IV: 1–1,5 mg/kgbb/24 jam	C	II
Posakonazol (belum tersedia di Indonesia)	Usia ≥13 tahun IV atau tablet oral: 300 mg/12 jam pada hari pertama, dilanjutkan 300 mg /24 jam Suspensi oral: 800 mg/24 jam dalam 2-4 dosis terbagi	C	II
Isavuconazol	Usia <13 tahun (keamanan dan efikasi belum ditetapkan) Tidak ada dosis yang ditetapkan	D	III
Kaspofungin (belum tersedia di Indonesia)	Usia ≥1 tahun IV: 70 mg/m ² pada hari pertama, lalu 50 mg/m ² /24 jam (maks 70 mg per hari) Usia 3–12 bulan IV: 50 mg/m ² /24jam	C	II
Mikafungin	Usia <3 bulan IV: 25 mg/m ² /24jam Anak-anak <50 kg IV: 2–4 mg/kgbb/24 jam Anak-anak ≥50 kg IV: 100–200 mg/24 jam	C	II

Prinsip tata laksana AI pada pasien anak konsisten dengan orang dewasa, termasuk inisiasi terapi antijamur lebih dini, pengendalian faktor predisposisi (pengurangan/penghentian kortikosteroid pada immunosupresi, pembedahan, dan lain-lain). Intervensi dilakukan sesuai kondisi setiap pasien, menggunakan pendekatan multidisiplin.⁴¹ Vorikonazol direkomendasikan sebagai OAJ lini pertama untuk AI pada anak, kecuali neonatus.⁴¹ Amfoterisin-B liposomal merupakan pilihan terapi pertama untuk neonatus, dan dapat menggantikan vorikonazol sebagai OAJ lini pertama di daerah dengan prevalensi *A. fumigatus* resistan azol yang tinggi.⁴¹

Tabel 5. Terapi *salvage* (alternatif) untuk aspergilosis paru invasif.⁴²

Obat Antijamur (OAJ)	Dosis	Derajat rekomendasi	Kualitas bukti	Catatan
Vorikonazol	IV: 6 mg/kgbb/12 jam selama 1 hari, lalu 4 mg/kgbb/ 12 jam Oral: 4 mg/kg/12 jam	A	II	TDM sangat dianjurkan
Amfoterisin B Liposomal	IV: 3–5 mg/kgbb	B	II	Jika dicurigai jamur non- <i>Aspergillus</i>
Posakonazol	IV atau tablet: 300 mg /12jam pada hari pertama, kemudian 300 mg/24 jam	C	II	
Isavukonazol	IV atau oral: 200 mg/8 jam untuk enam dosis, kemudian 200 mg/24 jam	C	III	Pertimbangkan jika ada masalah dgn toleransi vorikonazol
Kaspofungin	IV: 70 mg pada hari pertama, kemudian 50 mg/24 jam (jika berat badan <80 kg)	C	II	Data terbatas
Terapi kombinasi	Vorikonazol ditambah kaspofungin, amfoterisin B liposomal ditambah kaspofungin	B	II	

Pemeriksaan *therapeutic drug monitoring* (TDM) atau pemantauan obat terapeutik untuk obat azol direkomendasikan pada pasien AI.^{39,42} Amfoterisin-B liposomal dapat dipertimbangkan sebagai terapi alternatif pada pasien AI yang pernah memperoleh terapi profilaksis azol atau mereka yang tidak toleran terhadap vorikonazol (rekomendasi sedang, bukti level II). Ekinokandin dapat dianggap sebagai lini kedua atau terapi *salvage* setelah vorikonazol, isavukonazol dan amfoterisin-B formula lipid (rekomendasi lemah, bukti level II).⁴²

Tabel 6. Rekomendasi terapi aspergilosis ekstrapulmonal.⁴²

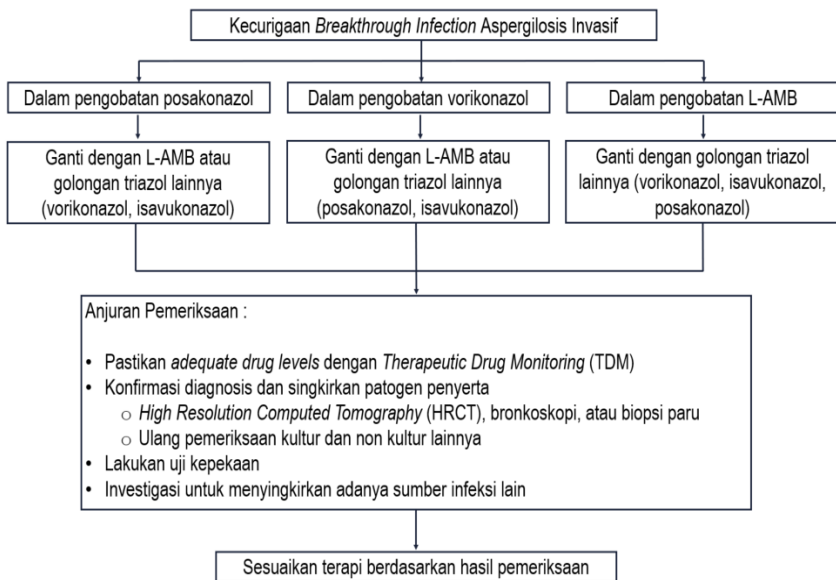
Kondisi	Rekomendasi	Keterangan
Aspergilosis SSP	<ul style="list-style-type: none"> - Terapi vorikonazol sistemik - Pembedahan reseksi lesi fokal pada SSP 	Dilakukan jika respons terapi kurang baik
Aspergilosis invasif sinusitis	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluasi oleh dokter spesialis Telinga, Hidung & Tenggorok dan operasi debridemen - Terapi empirik liposomal amfoterisin B - Terapi vorikonazol sistemik 	
Aspergilosis endoftalmitis	<ul style="list-style-type: none"> - Vitrektomi dini - Vorikonazol intravitreal - Terapi vorikonazol sistemik 	
Aspergilosis keratitis	<ul style="list-style-type: none"> - Natamisin topikal - Terapi vorikonazol sistemik 	Tidak direkomendasikan pada penelitian RCT
Aspergilosis osteomielitis	<ul style="list-style-type: none"> - Terapi vorikonazol sistemik - Operasi debridemen 	

Aspergilosis invasif dapat terjadi intrapulmonar maupun ekstrapulmonar. Beberapa manifestasi ekstrapulmonal yang dapat terjadi, antara lain: aspergilosis pada sistem saraf pusat (SSP), aspergilosis sinusitis, aspergilosis endoftalmitis, aspergilosis keratitis, dan aspergilosis osteomielitis. Tata laksana aspergilosis ekstrapulmonal ini memerlukan pendekatan khusus, sesuai dengan kondisi pasien dan organ terkait.⁴²

BAB 6

EVALUASI TERAPI ASPERGILOSIS INVASIF

Pemberian terapi empirik dapat diberikan kepada pasien berisiko tinggi, termasuk pasien neutropenia berkepanjangan dengan demam persisten yang telah memperoleh antibiotik spektrum luas. Pemberian inisiasi terapi OAJ dapat dipertimbangkan selama menunggu evaluasi diagnostik pada pasien dengan kecurigaan kuat API selama 6-12 minggu.³⁹

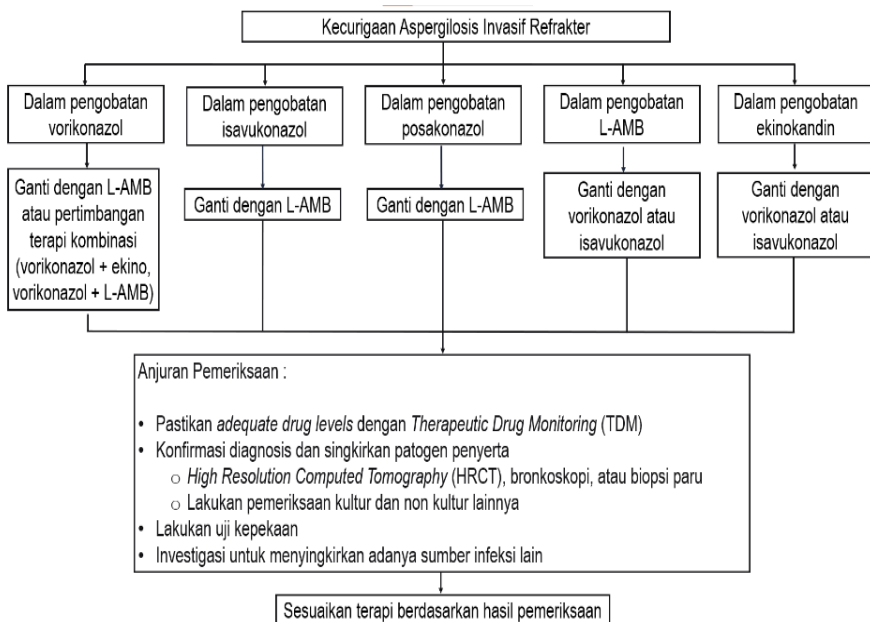


Gambar 5. Pendekatan tata laksana untuk kecurigaan *breakthrough infection* aspergilosis invasif (posakonazol belum tersedia di Indonesia). Dimodifikasi dari Douglas *et al.*⁴²

Evaluasi diperlukan selama pemberian obat ini. Kondisi dan durasi immunospresi, lokasi organ terinfeksi, dan perbaikan klinis menjadi dasar untuk melanjutkan atau menghentikan obat, berdasarkan pertimbangan ahli di bidang terkait. Profilaksis sekunder dapat

diberikan, terutama bila pasien masih mendapatkan obat immunosupresan jangka panjang.³⁹

Beberapa kondisi khusus dapat terjadi pada AI, antara lain: *breakthrough infection* dan AI refrakter. *Breakthrough infection* merupakan infeksi pada pasien yang telah mendapat pengobatan atau profilaksis OAJ primer atau sekunder. Perburukan kondisi, atau munculnya gejala baru, atau munculnya gambaran radiologis AI akibat kegagalan respons terapi pengobatan antifungal anti-*Aspergillus* disebut dengan AI refrakter. Insiden *breakthrough infection* pada fasilitas kesehatan telah dilaporkan sekitar 2% dengan terapi vorikonazol, dan 11% dengan posakonazol atau isavuconazol.⁴²



Gambar 6. Pendekatan tata laksana untuk kecurigaan aspergilosis invasif refrakter. Dimodifikasi dari Douglas *et al.*⁴²

Evaluasi penggunaan terapi immunosupresan perlu dipertimbangkan. Penurunan dosis sampai pemberhentian terapi immunosupresan jika memungkinkan sangat direkomendasikan sebagai salah satu komponen penting. Selain itu, terdapat beberapa pilihan terapi non-bedah yang dapat dipertimbangkan dalam tata laksana pasien, sebagai berikut:³⁹

A. *Colony-stimulating factors*

Terapi ini dapat dipertimbangkan pada pasien kecurigaan AI dengan kondisi neutropeni. Saat ini masih belum cukup bukti terkait pemberian *granulocyte colony stimulating factor* dan *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF).³⁹

B. Tranfusi granulosit

Tatalaksana ini dapat dipertimbangkan pada pasien neutropeni dengan AI refrakter atau memiliki respon minimal terhadap pemberian terapi standar. Selain itu, tatalaksana ini juga dapat diberikan pada pasien yang dicurigai akan mengalami infeksi selama lebih dari satu minggu.³⁹

C. Rekombinan interferon- γ

Pemberian terapi ini direkomendasikan sebagai profilaksis pada pasien *Chronic Granulomatous Disease (CGD)*. Keuntungan pemberian terapi rekombinan ini jika diberikan sebagai tatalaksana terapi AI masih belum diketahui.³⁹

BAB 7

ILUSTRASI KASUS ASPERGILOSIS INVASIF

KASUS 1

Pasien laki-laki usia 35 tahun dengan diagnosis pneumoperitoneum *et causa* suspek perforasi gaster post-*esophagogastroduodenoscopy* (pasca-EGD), pasca-pemasangan drainase abdomen.

Riwayat Penyakit

Pasien sebelumnya menggunakan *high flow nasal canule* (HFNC) sudah *weaning* ke *simple mask*, dan saat ini tanpa topangan. Pasien sebelumnya datang dengan tidak sadar sejak 2,5 jam SMRS, mengeluhkan nyeri sepanjang perut dan dada sisi kanan.

Pasien riwayat EGD dilatasi esofagus. Awal mula pasien dengan riwayat tertelan zat korosif datang dengan muntah. Pasien sudah dilakukan EGD dengan hasil ditemukan penyempitan esofagus dan pilorus, dilakukan dilatasi dengan *dilator savary* dan balon. riwayat drainase abdomen *bedside*.

Pemeriksaan Radiologi:

- ☞ Infiltrat di lapangan tengah-bawah paru kanan-kiri, kesan bertambah di paru kanan.
- ☞ Tidak tampak kelainan radiologis pada jantung, stqa.
- ☞ Suspek efusi pleura kiri minimal, kesan stqa.
- ☞ CVC dengan tip di proyeksi vena brachiocephalica kanan.
- ☞ Kedudukan ETT relatif stqa.
- ☞ Tidak tampak pneumotoraks, pneumomediastinum, maupun emfisema subkutis.

Pemeriksaan Laboratorium:

- Pemeriksaan galaktomanan *Aspergillus* dari cairan BAL: 4,44 (positif).
- Darah Perifer Lengkap (DPL): Hb 8/Ht 23,1/leukosit 29.980/trombosit 110.000, prokalsitonin 1,78; *C-Reactive Protein* 274,2; PT 1,2x; aPTT 1,6c; Albumin 2,3

Diagnosis kerja:

Aspergilosis invasif (*probable*)

KASUS 2

Pasien laki-laki usia 21 tahun dengan diagnosis *post craniectomy removal* lesi atas indikasi *cavernoma occipital dextra* riwayat *rupture cavernoma*.

Riwayat Penyakit

Pasien sebelumnya di 'assess' dengan ASA 2. Pasien mengalami Peningkatan tekanan intrakranial kronis e.c suspek kavernoma dengan diagnosis banding AVM occipital sinistra dengan komponen perdarahan disertai herniasi. Klinis saat ini compos mentis, tekanan darah 137/96 mmHg, denyut nadi 76x/menit, sakit kepala hilang timbul berulang, riwayat kejang terakhir pagi ini, kejang selama 3 menit tonik, tanpa kelemahan anggota gerak.

Pemeriksaan Radiologi

- a. *Computed Tomography* otak non kontras
 - Massa dengan komponen kalsifikasi dan perdarahan di subkortikal lobus oksipital kanan dengan komponen edema vasogenik mencapai lobus parietal kanan, mendorong ventrikel lateralis kanan, ventrikel III, mesensefalon dan pons ke kiri, menyempitkan kornu posterior ventrikel lateralis kanan, mengakibatkan *midline shift* ke kiri sejauh 0,9 cm.
 - Tidak tampak infrak di intrakranial

b. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) kepala

Massa intra-aksial heterogen di kortikal-subkortikal lobus oksipitoparietal kanan, dengan komponen perdarahan dan kalsifikasi, edema perifokal luas, *midline shift* ke kiri, sesuai cerebral *cavernous venous malformations*, berukuran sekitar 3,3 x 4 x 3,2 cm.

Pemeriksaan Laboratorium:

Pemeriksaan galaktomanan *Aspergillus* BAL: 3,27 (positif)

Diagnosis kerja

Aspergilosis invasif (*probable*)

Rencana Terapi

- Pasien dengan galaktomanan positif, disarankan penambahan vorikonazol 350 mg tiap 12 jam H1, selanjutnya 250 mg tiap 12 jam.
- Melanjutkan AB Piperasilin-tazobactam 4x 4,5 gr D11/14 IV, *Tigecycline* 2x50 mg D5/7 IV

DAFTAR PUSTAKA

1. Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ, Ruhnke M, Shoham S, Vazquez J, et al. EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clin Infect Dis*. 2021;72:S121–7.
2. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *J Fungi*. 2017;3:1-10.
3. Panackal AA, Bennett JE, Williamson PR. Treatment options in invasive aspergillosis. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2014;6:309–25.
4. Yerbanga IW, Nakanabo Diallo S, Rouamba T, Denis O, Rodriguez-Villalobos H, Montesinos I, et al. A systematic review of epidemiology, risk factors, diagnosis, antifungal resistance, and management of invasive aspergillosis in Africa. *J Med Mycol*. 2023;33:1-8.
5. WHO. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization; 2022.
6. Rudramurthy SM, Paul RA, Chakrabarti A, Mouton JW, Meis JF. Invasive aspergillosis by *aspergillus flavus*: Epidemiology, diagnosis, antifungal resistance, and management. *J Fungi*. 2019;5:1–23.
7. Van De Veerdonk FL, Gresnigt MS, Romani L, Netea MG, Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* morphology and dynamic host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15:661–74.
8. Arvanitis M, Mylonakis E. Diagnosis of invasive aspergillosis: Recent developments and ongoing challenges. *Eur J Clin Invest*. 2015;45:646–52.
9. Romero M, Messina F, Marin E, Arechavala A, Depardo R, Walker L, et al. Antifungal resistance in clinical isolates of *Aspergillus* spp.: When local epidemiology breaks the norm. *J Fungi*. 2019;5.
10. Seufert R, Sedlacek L, Kahl B, Hogardt M, Hamprecht A, Haase G, et al. Prevalence and characterization of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis: A prospective multicentre study in Germany. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:2047–53.

11. Piggott T, Morgan RL, Cuello-Garcia CA, Santesso N, Mustafa RA, Meerpohl JJ, Schünemann HJ, GRADE Working Group. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluations (GRADE) notes: extremely serious, GRADE's terminology for rating down by three levels. *Journal of clinical epidemiology*. 2020 Apr 1;120:116-20.
12. Verweij PE, Chowdhary A, Melchers WJG, Meis JF. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: Can we retain the clinical use of mold-active antifungal azoles? *Clin Infect Dis*. 2016;62:362–8.
13. Buckner CA, Lafrenie RM, Dénonmée JA, Caswell JM, Want DA, Gan GG, et al. Immunopathogenesis of Aspergillosis. In: Razzaghi-Abyaneh M, Rai M, editors. *The genus Aspergillus - pathogenicity, mycotoxin production and industrial applications*. London; 2022. 136.
14. Gu X, Hua YH, Zhang YD, Bao D, Lv J, Hu HF. The pathogenesis of *Aspergillus fumigatus*, host defense mechanisms, and the development of AFMP4 antigen as a vaccine. *Polish J Microbiol*. 2021;70:3–11.
15. Paulussen C, Hallsworth JE, Álvarez-Pérez S, Nierman WC, Hamill PG, Blain D, et al. Ecology of aspergillosis: insights into the pathogenic potency of *Aspergillus fumigatus* and some other *Aspergillus* species. *Microb Biotechnol*. 2017;10:296–322.
16. Koehler P, Hamprecht A, Bader O, Bekeredjian-Ding I, Buchheidt D, Doelken G, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis and azole resistance in patients with acute leukaemia: the SEPIA Study. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49:218–23.
17. Alsalman J, Zaid T, Makhloq M, Madan M, Mohamed Z, Alarayedh A, et al. A retrospective study of the epidemiology and clinical manifestation of invasive aspergillosis in a major tertiary care hospital in Bahrain. *J Infect Public Health*. 2017;10(1):49–58.
18. Alvarez-Moreno CA, Cortes JA, Denning DW. Burden of fungal infections in Colombia. *J Fungi*. 2018;4:1–13.
19. Zilberberg MD, Harrington R, Spalding JR, Shorr AF. Burden of hospitalizations over time with invasive aspergillosis in the United States, 2004-2013. *BMC Public Health*. 2019;19:1–7.

20. Wahyuningsih R, Adawiyah R, Sjam R, Prihartono J, Ayu E, Wulandari T, et al. Serious fungal disease incidence and prevalence in Indonesia. *Mycoses*. 2021;64:1203–12.
21. Rozaliyani A, Sedono R, Jusuf A, Rumende CM, Aniwidyaningsih W, Burhan E, et al. A novel diagnosis scoring model to predict invasive pulmonary aspergillosis in the intensive care unit. *Saudi Med J*. 2019;40:140–6.
22. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6:S3–11.
23. Challa S. Pathogenesis and Pathology of Invasive Aspergillosis. *Curr Fungal Infect Rep*. 2018;12:23–32.
24. Rozaliyani A, Jusuf A, ZS P, Burhan E, Handayani D, Widowati H, et al. Pulmonary Mycoses in Indonesia: Current Situations and Future Challenges. *Respirologi Indonesia*. 2019;39:210–4.
25. Bassetti M, Bouza E. Invasive mould infections in the ICU setting: Complexities and solutions. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:i39–47.
26. Mantadakis E, Tragiannidis A. Invasive fungal infections in the pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38:E216–8.
27. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann RJM, Groll AH. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:1096–113.
28. Baddley JW. Clinical risk factors for invasive aspergillosis. *Med Mycol*. 2011;49:7–12.
29. Gavalda J, Ramos A, Rufi G, Gurgui M, Montejo M. Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: A case-control study. *Clin Infect Dis*. 2005;41:52–9.
30. Phoompoung P, Villalobos APC, Jain S, Foroutan F, Orchanian-Cheff A, Husain S. Risk factors of invasive fungal infections in lung transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41:255–62.
31. Dimopoulos G, Frantzeskaki F, Poulakou G. Invasive aspergillosis in

- the intensive care unit. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1272:31–9.
32. Teixeira F, Romano M, Esteves A, Carvalho J. Invasive pulmonary aspergillosis in an (Apparently) Immunocompetent Patient. *Cureus.* 2020; 12:1–6.
 33. Aliyali M, Hedayati MT, Habibi MR, Khodavaisy S. Clinical risk factors and bronchoscopic features of invasive aspergillosis in Intensive Care Unit patients. *J Prev Med Hyg.* 2013;54:80–2.
 34. Ahmed J, Singh G, Mohan A, Agarwal R, Sachdev J, Khullar S, et al. Indian Journal of Medical Microbiology: invasive pulmonary aspergillosis infection in severely ill COPD patients in pulmonary ward and ICU. *Indian J Med Microbiol.* 2022;40:223–7.
 35. Latgé J-P, Georgios Chamilosa. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis in 2019. *Am Soc Microbiol.* 2020;33:1–75.
 36. Tischler BY, Hohl TM. Menacing Mold: Recent advances in *Aspergillus* pathogenesis and host defense. *J Mol Biol.* 2019;431:4229–46.
 37. Gaffney S, Kelly DM, Rameli PM, Kelleher E, Martin-Loeches I. Invasive pulmonary aspergillosis in the intensive care unit: current challenges and best practices. *APMIS.* 2023;1–14.
 38. Hope W, Goodwin L. CME Infectious diseases Invasive fungal infections. *Clin Med (Lond).* 2013;13:507–10.
 39. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63:e1–60.
 40. Lamoth F, Calandra T. Pulmonary aspergillosis: diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev.* 2022;31:1–15.
 41. Ullmann AJ, Aguado JM, Denning DW, Verweij PE, Arendrup MC, Bouza E, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases : executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. 2018;24.
 42. Douglas AP, Smibert OC, Bajel A, Halliday CL, Lavee O, McMullan B, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021. *Intern Med J.* 2021;51:143–76.
 43. Lass-Flörl C, Samardzic E, Knoll M. Serology anno 2021—fungal

- infections: from invasive to chronic. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(9):1230–41.
44. Stanzel F. Bronchoalveolar lavage. In: Ernst A, Herth FJ, editors. *Principles and practice of interventional pulmonology*. New York: Springer New York; 2013. p. 165–76.
 45. Taremi M, Kleinberg ME, Wang EW, Gilliam BL, Ryscavage PA. Galactomannan antigen detection using bronchial wash and bronchoalveolar lavage in patients with hematologic malignancies. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2015;14:1–3.
 46. Reinwald M, Spiess B, Heinz WJ, Heussel CP, Bertz H, Cornely OA, et al. *Aspergillus* PCR-based investigation of fresh tissue and effusion samples in patients with suspected invasive aspergillosis enhances. *J Clin Microbiol.* 2013;51:4178–85.
 47. Roman CM, Martinez A, Diaz GP, Cervantes A, Rangel SA, Sifuentes CJ, et al. Accuracy of galactomannan testing on tracheal aspirates in associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2021;64:364–71.
 48. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2006;6–9.
 49. Koulenti D, Vogelaers D, Blot S. What’s new in invasive pulmonary aspergillosis in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2014;40:723–6.

BAGIAN KEDUA

KONSENSUS NASIONAL ORGANISASI PROFESI

KANDIDIASIS INVASIF

Disusun oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif (PERDATIN)

Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia (PAMKI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Parasitologi Klinik Indonesia (PDSPARKI)

2023

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Infeksi jamur (mikosis) merupakan salah satu infeksi penting yang dapat mengancam nyawa. Dari sekitar 100.000 spesies jamur, 300 spesies di antaranya bersifat patogenik bagi manusia. *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, dan *Pneumocystis* spp. merupakan patogen yang menyebabkan >90% kematian pada pasien mikosis.¹ Spektrum klinis yang berat dan berbahaya dari mikosis dikenal dengan istilah mikosis invasif. Kandidiasis invasif (KI) merupakan salah satu jenis mikosis invasif yang paling sering ditemukan pada pasien dengan gangguan sistem imun atau memiliki faktor predisposisi tertentu, termasuk pasien sakit berat yang dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU). Infeksi ini sering dikaitkan dengan penggunaan fasilitas kesehatan (*healthcare-associated infection*).^{2,3} Angka kejadian KI diperkirakan mencapai 700.000 kasus di seluruh dunia dengan angka kematian mencapai 40-98%.⁴⁻⁶ Pada populasi pasien ICU, KI menyebabkan angka kematian yang tinggi mencapai 49%, bahkan mencapai 98% pada pasien syok sepsis yang mengalami keterlambatan pemberian obat anti jamur (OAJ).^{7,8}

Spesies *Candida* berkontribusi pada 80% kasus infeksi jamur invasif di ICU.⁷ *Candida albicans* merupakan spesies yang paling sering dilaporkan pada kasus KI, yaitu 50% dari semua kasus dan dapat mengancam berbagai usia, mulai dari neonatus hingga dewasa.² Beberapa spesies *Candida* lain yang dapat menyebabkan KI, meliputi: *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. auris*, dan sebagainya.^{9,7,10-12}

Kandidiasis invasif terdiri atas kandidemia dan kandidiasis organ dalam, yang dapat terjadi secara bersamaan atau berdiri sendiri.¹³ Kandidemia dilaporkan sebagai infeksi terbanyak keempat dari *blood stream infection* (BSI) di Amerika Serikat.¹⁴ Kandidemia juga

menambah beban ekonomi secara signifikan karena dikaitkan dengan masa rawat inap di rumah sakit yang lama, khususnya di ICU. Selain itu, penggunaan obat antijamur (OAJ) sebagai komponen utama tatalaksana KI juga menghabiskan biaya tinggi. Beberapa spesies *Candida* dilaporkan resistan terhadap OAJ, di antaranya: *C. parapsilosis* resistan terhadap flukonazol, *C. glabrata* resistan terhadap ekinokandin, dan *C. auris* resistan terhadap lebih dari satu OAJ. Semua kondisi tersebut mengakibatkan pengobatan KI lebih rumit dan memiliki tantangan tersendiri.¹⁵

World Health Organization (WHO) telah merilis daftar jamur patogen prioritas (*Fungal Priority Pathogens List*, FPPL) pada 25 Oktober 2022 untuk meningkatkan kewaspadaan terhadap mikosis, termasuk kaitannya dengan masalah terkait resistansi jamur terhadap OAJ. Daftar patogen prioritas ini diharapkan mendorong pemangku kebijakan di tingkat nasional maupun global untuk memberikan akses diagnosis dan tata laksana yang lebih baik bagi pasien mikosis.¹⁶ Berdasarkan FPPL, jamur dibagi ke dalam 3 kelompok, yaitu prioritas kritis, prioritas tinggi, dan prioritas menengah. *Candida auris* dan *C. albicans* termasuk dalam kelompok prioritas kritis, sementara *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, dan *C. tropicalis* termasuk ke dalam kelompok prioritas tinggi. Adapun *C. krusei* termasuk ke dalam kelompok prioritas menengah.¹⁶

Buku pedoman ini disusun dengan tujuan untuk meningkatkan kewaspadaan klinis, diagnosis dini, dan tata laksana KI yang adekuat, sehingga angka morbiditas dan mortalitasnya dapat diturunkan. Tata laksana KI yang komprehensif dengan menyertakan tim medis lintas-profesi merupakan strategi penting yang harus terus diupayakan. Buku ini ditujukan bagi semua tenaga kesehatan yang berkontribusi dalam pelayanan pasien KI. Selain itu, diharapkan buku ini dapat menjadi dasar dalam membuat kebijakan di lingkungan rumah sakit, institusi pendidikan, dan organisasi profesi terkait guna meningkatkan kualitas diagnosis dan tata laksana KI di Indonesia.

BAB 2

METODE PENYUSUNAN

2.1 Penelusuran dan Telaah Kritis

Naskah awal konsensus kandidiasis invasif dibuat oleh kelompok studi yang terdiri atas enam organisasi profesi medis, yaitu: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Ahli Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Anestesiologi dan Terapi Intensif (PERDATIN), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia (PAMKI), dan Perhimpunan Dokter Spesialis Parasitologi Klinik Indonesia (PDS PARKI).

Naskah tersebut disusun berdasarkan literatur terbaru dengan memegang prinsip kedokteran berbasis bukti. Pertemuan dan diskusi telah dilakukan tim penyusun secara berkala. Sebanyak lima kali pertemuan formal dan beberapa kali pertemuan informal dilaksanakan untuk melakukan telaah kritis, baik secara luring maupun daring, sejak Agustus 2022 hingga Februari 2023. Proses review dilakukan secara bertahap terhadap naskah awal yang telah disusun. Pada saat pertemuan, dilakukan pembahasan dan diskusi bersama terhadap poin-poin yang terdapat dalam naskah, hingga tercapai kesepakatan bersama dalam bentuk konsensus organisasi profesi tentang kandidiasis invasif.

2.1 Derajat Rekomendasi *Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)

Derajat rekomendasi yang digunakan dalam konsensus ini menyesuaikan sistem *the Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Derajat rekomendasi dibagi menjadi lemah atau kuat sesuai peringkat kualitas bukti yang

didasarkan atas: desain penelitian, alasan yang meningkatkan maupun menurunkan tingkat kepercayaan, serta dugaan efek berbagai pertimbangan tersebut.¹⁷

Determinan untuk mencapai rekomendasi kuat, mencakup: kualitas bukti, keseimbangan antara manfaat, kerugian dan beban penyakit, nilai dan preferensi pasien, serta sumber daya dan biaya. Semakin besar perbedaan antara efek yang diinginkan dan tidak diinginkan, semakin besar kemungkinan rekomendasi kuat diberikan. Semakin tinggi kualitas bukti, semakin mungkin rekomendasi kuat diberikan. Semakin bervariasi nilai-nilai yang berlaku di masyarakat, semakin lemah rekomendasi yang diberikan. Semakin tinggi biaya intervensi, semakin lemah rekomendasi yang diberikan.

Tabel 7. Derajat kualitas bukti dan rekomendasi berdasarkan GRADE¹⁷

DERAJAT KUALITAS BUKTI	DEFINISI
A	Organisasi profesi memberikan rekomendasi kuat.
B	Organisasi profesi memberikan rekomendasi sedang.
C	Organisasi profesi memberikan rekomendasi lemah.
D	Tidak direkomendasikan untuk digunakan.
DERAJAT REKOMENDASI	
Level I	Bukti dari setidaknya satu uji coba acak terkontrol yang dirancang dengan baik.
Level II	Bukti dari setidaknya satu uji klinis yang dirancang dengan baik tanpa randomisasi; dari studi analitik kohort atau kasus-kontrol.
Level III	Bukti dari pendapat otoritas yang dihormati, berdasarkan pengalaman klinis, studi kasus deskriptif, atau laporan komite ahli.

BAB 3

EPIDEMIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO KANDIDIASIS INVASIF

3.1 Epidemiologi Kandidiasis Invasif

Kandidiasis invasif (KI) umumnya terjadi di rumah sakit. Peningkatan insidens KI telah dilaporkan oleh berbagai penelitian di banyak negara. [Click or tap here to enter text](#). Insidens KI meningkat dari 1,81 menjadi 2,41 kasus per-100.000 penduduk antara tahun 2001-2015 di Australia.¹⁸ Studi di Swiss juga melaporkan peningkatan insidens kandidemia dari 2,96 per-100.000 penduduk pada 2009–2013 menjadi 4,20 pada 2014–2018.¹⁹ Insidens kandidemia di Eropa diperkirakan 79 kasus perhari, 3,88 per-100.000 penduduk, dengan tingkat kematian 37% pada hari ke 30.⁶ Insidens kandidemia tahunan juga meningkat dari 0,43 menjadi 1,33 kasus per-1000 rawat inap antara 2013-2018 di Korea.²⁰ Insidens kandidemia di Kuwait dilaporkan 5,29 kasus per-100.000 penduduk pada tahun 2018.²¹

Kandidemia juga merupakan penyebab utama mikosis invasif pada anak-anak yang dirawat di rumah sakit. Angka kejadian kandidemia tertinggi dilaporkan pada neonatus dan bayi <1 tahun.²² Pada tahun 2015, insidens kandidemia pada neonatus di Amerika Serikat mencapai 11,8 per-100.000 kelahiran, sedangkan pada tahun 2015, pada bayi didapatkan 17,5 kasus per-100.000 pada tahun 2015. Pada populasi anak, insidens KI dijumpai sebesar 0,8 kasus per-100.000 pada tahun 2014.²³ Angka kematian KI keseluruhan pada pasien anak berkisar antara 10–14,4%. Angka ini meningkat hingga 22% pada neonatus.²⁴

Data epidemiologi KI maupun kandidemia masih terbatas di Indonesia, baik pada orang dewasa, maupun pada anak-anak. Secara nasional, angka kejadian kandidemia di Indonesia diperkirakan 10 kasus per-100.000 penduduk setiap tahun.²⁵ Data berbagai studi KI di Indonesia terdapat pada tabel 8.

Tabel 8. Data kandidiasis invasif/kandidemia di Indonesia

Populasi	Lokasi	Tahun	Kejadian (%)	Ref
Pasien sakit kritis	RSCM, Jakarta	2011-2014	117 kasus	27
	RSCM, Jakarta	2012-2014	12,3	26
	RSHS, Bandung	2016-2017	3,5	29
Pasien sepsis	RS PON, Jakarta	2017-2020	13,7	28
Anak sakit kritis	RSCM	2013-2014	8,3	30
Neonatus sepsis	RSCM	2001-2003	62,9	31

Patogen utama penyebab KI adalah *C. albicans*, tetapi dalam beberapa dekade terakhir muncul spesies *Candida* lain sebagai penyebab kandidemia.¹² Proporsi total KI yang disebabkan *C. albicans* telah menurun dari 57,4% menjadi 46,4% selama periode surveilans 1997-2016 berdasarkan data program SENTRY.³² Penelitian di RSCM menunjukkan spesies *C. albicans* merupakan spesies terbanyak penyebab KI (34,72%), diikuti *C. tropicalis* 33%, dan *C. parapsilosis* 14%. Secara umum, proporsi *Candida* non-*C. albicans-Candida* (NCAC) lebih banyak, yaitu 62,8%.²⁶ Penelitian lain pada populasi neonatus menunjukkan penyebab kandidemia terbanyak adalah *C. tropicalis* (48,5%).³³ Studi lain menyebutkan penyebab kandidemia terbanyak pada populasi anak di Turki dalam periode 2012-2018 adalah *C. parapsilosis*.³⁴

Distribusi spesies NCAC dapat dibedakan berdasarkan karakteristik pasien. *Candida parapsilosis* dikaitkan dengan kandidemia pada neonatus dan dewasa muda. *Candida glabrata*, *C. tropicalis*, dan *C. krusei* diisolasi dari kultur darah pasien berusia lanjut (>65 tahun) dengan faktor risiko, misalnya: operasi abdomen, tumor padat, keganasan hematologi, transplantasi organ, dan terapi kortikosteroid jangka panjang.¹² *Candida glabrata* dan *C. krusei* dilaporkan sebagai penyebab tersering kandidemia pada pasien dengan keganasan hematologi.³⁵

3.2 Etiologi dan Faktor Risiko Kandidiasis Invasif

3.2.1 Jamur penyebab kandidiasis invasif

Jamur merupakan organisme eukariotik bersifat heterotrof yang tidak dapat menghasilkan makanan sendiri. Jamur memperoleh nutrisi zat anorganik dengan cara mengurai sisa organisme yang telah mati, atau menumpang pada organisme yang masih hidup. Kemampuan jamur tersebut dapat merugikan inang, sehingga jamur dianggap sebagai organisme komensal sekaligus patogen.^{36,37}

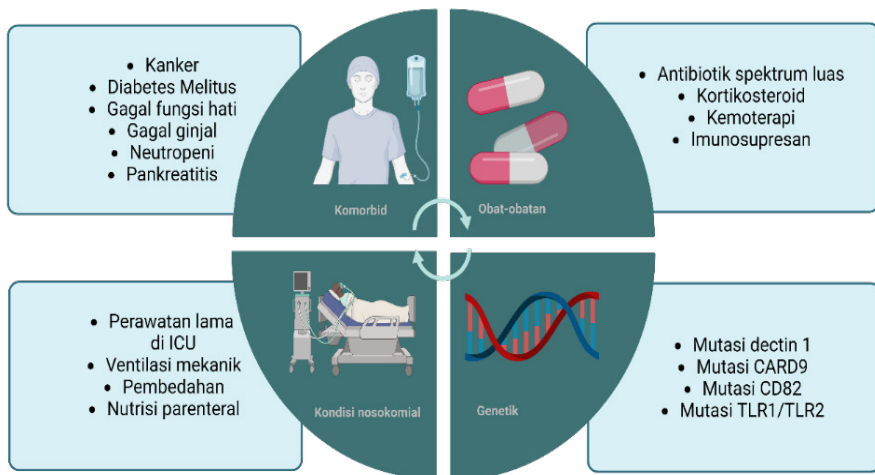
Candida spp. merupakan golongan jamur ragi (*yeast*), berwarna krem dengan konsistensi lunak, dan berbau asam (*yeasty odor*). Perubahan *Candida* dari komensal menjadi patogen merupakan ciri sifat oportunistik, dan dikaitkan dengan munculnya faktor risiko pada inang, misalnya kondisi imunokompromi. Kondisi lingkungan yang menguntungkan dapat meningkatkan pertumbuhan *Candida* dan memudahkan invasinya ke dalam jaringan.³⁶

Candida spp. memiliki struktur berupa sel ragi berbentuk lonjong, berukuran 3x6 µm. Jamur ini berkembang biak dengan cara bertunas membentuk blastospora (sel ragi bertunas). Pada kondisi tertentu, pertumbuhan sel ragi *Candida* dapat meningkat, terjadi kolonisasi setempat, tetapi biasanya belum memengaruhi jaringan yang diinfeksi sehingga belum menimbulkan keluhan. Peningkatan pertumbuhan sel ragi secara berlebihan atau perubahan bentuk *Candida* dari sel ragi menjadi hifa semu dapat memengaruhi keseimbangan lingkungan organ yang terinfeksi. Akibatnya jamur dapat melakukan invasi ke dalam jaringan dan menimbulkan kerusakan jaringan dan organ terkait.³⁷

3.2.2 Faktor risiko

Candida spp. dapat berperan sebagai mikroorganisme normal pada tubuh manusia, misalnya di mulut, saluran gastrointestinal, dan vagina. *Candida* spp. dapat menyebabkan infeksi superfisial hingga infeksi sistemik yang mematikan.³⁸ Derajat berat-ringannya infeksi

Candida bergantung pada ada tidaknya faktor risiko atau predisposisi KI, yaitu komorbiditas (penyakit penyerta), infeksi nosokomial serta intervensi medis, obat-obatan, dan faktor genetik inang.^{39–41}



Gambar 7. Faktor risiko atau predisposisi terjadinya KI dikategorikan menjadi empat kelompok: komorbid, kondisi nosokomial, obat-obatan dan faktor genetik. Diadaptasi dari Riera *et al*³⁹ (digambar ulang menggunakan Biorender)

3.2.2.1 Komorbiditas (penyakit penyerta)

Beberapa penyakit yang menjadi faktor risiko KI, meliputi: keganasan, gagal ginjal, diabetes melitus, kondisi neutropenia dan limfopenia.³⁹ Studi di Taiwan menunjukkan kejadian kandidemia 5,84 episode per-1000 rawat inap pasien kanker pada kurun waktu 2009-2012.⁴² Pada pasien dengan keganasan hematologi yang biasanya mengalami gangguan imun, termasuk kondisi neutropenia, *Candida* dapat menyebabkan kerusakan mukosa. Leukemia akut, limfoma, dan sindrom mielodisplastik merupakan kondisi paling umum terkait kandidemia.⁴³ Keganasan hematologi (leukemia akut) serta anemia

aplastik merupakan penyakit dasar yang meningkatkan risiko infeksi *Candida* (90%).⁴⁴

Kandidiasis invasif juga dikaitkan dengan kondisi imunodefisien, misalnya: sepsis, stroke berat, kanker (keganasan hematologi lebih berisiko terinfeksi jamur dibandingkan tumor padat), penerima kemo-terapi, pasien dengan HIV/AIDS (ODHA), penerima transplantasi sel punca/organ, penderita *Graft Versus Host Disease* (GVHD), serta neonatus.^{3,8,45}

3.2.2.2 Infeksi Nosokomial

Peningkatan kasus KI pada pasien di rumah sakit dikaitkan dengan pemakaian antibiotik spektrum luas, obat immunosupresan, serta perawatan jangka lama, termasuk di ICU.⁴⁶⁻⁴⁸ Risiko KI semakin meningkat pada kondisi penurunan respons imun, misalnya pada pasien hemodialisis atau sakit kritis. Pemasangan akses vena sentral dan perifer, nutrisi parenteral, perforasi/operasi saluran cerna dapat meningkatkan potensi translokasi *Candida* masuk ke dalam sirkulasi sistemik, baik secara limfogenik maupun hematogenik.³

Pada populasi pasien ICU, faktor risiko utama KI meliputi pemakaian antibiotik spektrum luas, kolonisasi *Candida*, penggunaan kateter vena sentral, dan pemberian nutrisi parenteral total.⁸ Pasien sakit kritis di ICU lebih mudah mengalami infeksi *Candida* melalui kontaminasi dari lingkungan perawatan, tenaga kesehatan, alat medis invasif (kateter vena, kateter urin, pipa endotrakhea, selang *drain*, dan lain lain), serta potensi pembentukan biofilm pada alat tersebut.⁴¹

Biofilm dapat memicu resistansi *Candida* terhadap OAJ dengan cara: menurunkan kemampuan penetrasi obat, serta memudahkan perkembangan *persister cell* yang memiliki berbagai mekanisme resistansi untuk menurunkan efektivitas OAJ.⁴⁹ Penggunaan kateter merupakan faktor risiko utama kandidemia oleh *C. parapsilosis*.⁴⁹ Insidens infeksi *C. auris* di RS harus secara khusus mempertimbangkan faktor risiko yang relevan, misalnya riwayat perjalanan dari negara endemis, termasuk Afrika Selatan.^{50,51}

3.2.2.3 Pemakaian Obat-Obatan

Penggunaan obat-obatan yang menjadi faktor risiko KI yaitu: penggunaan antibiotik spektrum luas, kortikosteroid, obat immunosupresan, dan kemoterapi.^{39,40} Terapi antibiotik dalam jangka lama dapat meningkatkan kolonisasi *Candida*, mengubah komposisi mikrobiota pada tubuh, serta meningkatkan risiko resistansi *Candida* terhadap OAJ.⁴¹ Penggunaan antibiotik jangka panjang pada hewan coba menyebabkan gangguan imunitas terkait limfosit dalam usus, menghambat perkembangan sel Th17 dengan menghilangkan bakteri komensal, dan meningkatkan kerentanan pasien terhadap KI.⁵²

3.2.2.4 Genetik

Faktor risiko genetik inang juga memengaruhi, khususnya reseptor Dectin-1, varian CD82 yang dikaitkan dengan risiko kandidemia dan penurunan produksi sitokin. Mutasi pada CARD9 dikaitkan dengan pewarisan resesif autosomal kerentanan inang terhadap infeksi invasif oleh *Candida* spp.³⁹

3.3 Patogenesis dan Patofisiologi Kandidiasis Invasif

Kolonisasi *Candida* membangkitkan perlawanan respons imun. Pada imunitas seluler, terjadi peningkatan produksi sel *T-helper* 17. Monosit mengaktivasi respons inflamasi melalui proses fagositosis dan produksi sitokin. Sel polimorfonuklear (PMN) termasuk neutrofil, memusnahkan jamur melalui proses opsonisasi dan mekanisme oksidatif serta non-oksidatif. Pada kondisi disregulasi respons imun, akan terjadi peningkatan pertumbuhan jamur, sehingga risiko kandidemia meningkat. Hal itu meningkatkan potensi infeksi *Candida* di organ dalam.^{3,10} Kandidiasis organ dalam tanpa disertai kandidemia paling sering terkait dengan invasi intra-abdominal, faktor risikonya termasuk operasi gastrointestinal atau hepatobilier.^{53,54}

Kerusakan sawar mukosa usus menyebabkan *Candida* menyebar ke rongga abdomen secara langsung, masuk ke dalam aliran

darah (kandidemia). Pada kondisi normal, jamur berperan sebagai organisme komensal tanpa menyebabkan penyakit. Gangguan respons imun memicu pertumbuhan jamur di saluran cerna, timbul kandidemia, serta infeksi pada organ dalam (kandidiasis invasif).⁵⁹

Mekanisme dasar patogenitas *Candida* yaitu kemampuannya beradaptasi terhadap lingkungan di sekitar jaringan, sawar fisiologis, serta beradaptasi pada suhu 37°C.³⁶ Jamur umumnya bersifat psikrofilik yaitu bertumbuh optimal pada suhu ruangan. Itulah yang menyebabkan kultur jamur diinkubasi pada suhu tersebut. *Candida albicans* dapat membentuk hifa sejati pada suhu di atas 35°C dan bertahan hidup pada suhu 40°C, sehingga spesies ini banyak ditemukan sebagai penyebab utama kandidiasis. Kemampuan bertahan pada suhu cukup tinggi ini digunakan sebagai dasar untuk membedakan *C. albicans* dengan spesies lain (NCAC). *Candida* merupakan organisme komensal di saluran cerna, walaupun dapat pula ditemukan kolonisasi *Candida* pada kulit dan saluran kemih.³ *Candida* terdeteksi pada 50-70% mukosa manusia sehat.^{10,55}

Faktor protektif eksternal dan internal (*gut self-regulation*) diperlukan dalam mempertahankan komensalisme *Candida*. Faktor internal berupa sawar mukosa usus yang tersusun atas sel goblet (penghasil mukus), sel *paneth* (penghasil peptida anti-mikrobal/*anti-microbial peptides*/AMPs) dan mikrobiota saluran cerna. Lapisan mukus dan sel epitel intestinal, berperan mengontrol translokasi dan komposisi sel ragi *Candida* (bentuk non-patogenik). Faktor eksternal berupa pola makan sehat yang menunjang pertumbuhan mikrobiota usus, kondisi kimiawi, nutrisi, serta faktor fisiologis. Bila hifa lebih dominan, *Candida* dapat menyebabkan infeksi mukosa, dan membunuh sel epitel. Terjadi aktivasi c-Fos dan pelepasan mediator inflamasi/sitokin. Hal itu dapat dipicu oleh penggunaan antibiotik yang tidak rasional, pola makan tidak sehat, terapi sitostatik, penurunan sekresi mukus usus, disbiosis mikrobiota saluran cerna, dan lain lain. Pencegahan infeksi dapat dilakukan dengan menerapkan pola makan sehat, *hygiene* personal, dan keseimbangan sistem imun.⁵⁶⁻⁵⁸

BAB 4

DIAGNOSIS KANDIDIASIS INVASIF

4.1 Kandidiasis Invasif

Menurut *Infectious Disease Society of America* (IDSA) terdapat tiga bentuk kandidiasis invasif, yaitu: kandidiasis organ dalam (*deep-seated candidiasis*), kandidemia, serta campuran kandidiasis organ dalam dan kandidemia.⁵⁹ Kandidemia merupakan bentuk klinis paling umum kandidiasis invasif, namun lebih dari 30% infeksi tersebut tidak memberikan hasil kultur darah positif.¹² Konsep dasar diagnosis KI adalah menafsirkan hasil tes kultur dan uji selain non-kultur yang digunakan untuk mengidentifikasi penyebab.⁶⁰ Diagnosis cepat dan akurat untuk infeksi jamur invasif sangat penting, sehingga pemberian OAJ yang tepat dapat dimulai dengan cepat. Diagnosis dini tidak selalu mudah dilakukan, karena kultur jamur sebagai baku emas diagnostik memiliki sensitivitas rendah, sehingga pengobatan definitif sering tertunda.^{60,61}

Baku emas diagnosis KI adalah pemeriksaan kultur atau pemeriksaan histopatologi dari tempat yang biasanya steril.⁶¹ Diagnosis KI sangat kompleks, sehingga data laboratorium saja tidak cukup untuk menentukan diagnosis serta diagnosis banding. Untuk itu diperkenalkan istilah KI *proven*, *probable*, atau *possible*. Kandidiasis invasif *probable* didasarkan pada penilaian faktor inang, manifestasi klinis, dan bukti mikologi selain non-kultur, sedangkan KI *proven* memerlukan konfirmasi metode baku emas. Kandidiasis invasif *possible* tidak lagi didefinisikan.^{61,62}

Pengembangan dan validasi uji diagnostik selain non-kultur merupakan kebutuhan paling penting dalam diagnosis KI dan kandidemia.⁶⁰ Uji laboratorium selain berbasis non-kultur lebih sensitif dan cepat daripada kultur darah. Uji tersebut tidak memungkinkan identifikasi sampai tingkat spesies atau uji kepekaan. Tes PCR *Candida* juga belum terstandarisasi. Oleh karena itu, uji selain tes berbasis

non-kultur digunakan sebagai tambahan untuk diagnostik berbasis kultur.⁵⁰ Tugas terpenting dalam meningkatkan kapasitas laboratorium untuk mendiagnosis KI adalah memasukkan uji selain non-kultur ke dalam strategi manajemen yang efektif dan hemat biaya sehingga kualitas tata laksana KI dapat ditingkatkan. Definisi KI *proven*, dan *probable* tertera pada tabel 9.

Tabel 9. Definisi kandidiasis invasif *proven* dan *probable*⁶²

Definisi	Parameter
Proven	<ul style="list-style-type: none"> • Kultur darah <i>Candida</i> positif ATAU • Pemeriksaan histopatologi/sitopatologi dari <i>needle aspiration</i> atau jaringan biopsi dari lokasi yang secara normal steril (tidak termasuk membran mukosa) <i>Candida</i> positif ATAU • Kultur <i>Candida</i> positif pada spesimen dengan prosedur pengambilan steril (termasuk drain segar) dari tempat yang biasanya steril DAN • Terdapat kelainan secara klinis atau gambaran radiologis abnormal sesuai dengan proses penyakitnya ATAU • Pemeriksaan langsung mikroskopis ditemukan sel ragi dan pseudohifa dari spesimen yang berasal dari area steril dan didapat dengan <i>needle aspiration</i> atau biopsi
Probable	<p>Faktor inang:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Riwayat neutropenia $<0,5 \times 10^9$ netrofil/L (< 500 netrofil/ mm selama 10 hari) b. Keganasan hematologi c. Penerima transplantasi <i>allogenic</i> stem sel/ organ solid d. Penerima kortikosteroid jangka panjang dengan dosis $\geq 0,3$ mg/ kg BB selama ≥ 3 minggu dalam 60 hari terakhir. e. Penerima terapi dengan T-cell immunosupresan, terutama dalam 90 hari terakhir f. Memiliki kelainan imunodefisiensi turunan yang berat (contoh: <i>chronic granulomatous disease</i>, defisiensi STAT-3, defisiensi CARD9, dan lain lain) <p>Manifestasi Klinis: Ditemukan satu/ dua hal di bawah ini pasca-episode kandidemia dua pekan sebelumnya</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Abses di hati, limpa atau otak, dan penyngatan selaput otak b. Eksudat retina progresif atau opasitas vitreal pada pemeriksaan oftalmologi <p>Laboratorium mikologi:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Kadar serum BDG >80 pg/mL dalam pemeriksanan 2 sampel berturut-turut DAN satu dari keadaan berikut ini: <ol style="list-style-type: none"> 1. Suhu $>38^\circ\text{C}$ atau $<36^\circ\text{C}$ 2. Hipotensi dengan tekanan darah sistolik <90 mm Hg atau penurunan tekanan darah secara signifikan (40 mm HG) 3. Hitung leukosit > 12.000 sel/μL atau T2 <i>Candida</i> positif

BDG, (1,3)- β - D-glucan;

4.2 Manifestasi Klinis

Kandidiasis dilaporkan sebagai infeksi jamur terbanyak.⁶³ Kandidiasis superfisialis menyebabkan infeksi pada area mulut, tenggorokan, kulit, kulit kepala, vagina, jari tangan, saluran kemih, saluran pencernaan dan mata. Adapun kandidiasis sistemik lebih banyak didapatkan pada organ dalam, termasuk paru, otak, sirkulasi darah, dan lain lain.⁴⁸

Banyak organ dan sistem tubuh yang berisiko mengalami KI melalui infeksi aliran darah. Pada sistem kardiovaskular, dapat terjadi endokarditis infeksi, infeksi karena alat implan intrakardiak maupun intravaskular yang menimbulkan biofilm. Organ saluran cerna, hepatosplenik, dan genitourinari juga rentan mengalami KI, dengan gejala berupa abses. Sistem saraf, osteoartikuler (bentuk tersering berupa osteomielitis vertebral), sistem respirasi (misalnya abses paru *Candida*), sistem penglihatan juga tak luput dari ancaman infeksi *Candida*, termasuk bentuk endoftalmitis.^{3,64,65}

4.3 Pemeriksaan Laboratorium

Penegakan diagnosis KI sangat bergantung kepada pemeriksaan penunjang karena gejala klinis yang tidak khas. Secara umum, pemeriksaan laboratorium dilakukan melalui metode kultur maupun non-kultur. Pemeriksaan non-kultur dilakukan dengan deteksi 1,3- β -D-glucan (BDG), *Candida* mannan dan anti-mannan, *Candida albicans germ tube antibody* (CAGTA), *multiplex Candida real time polymerase chain reaction test* (RT-PCR), dan *T2-magnetic resonance Candida assay* (T2Candida). Untuk memprediksi kemungkinan KI, dapat digunakan sistem skoring *Candida score* dan *Ostrosky-Zeichner Clinical Prediction Rule*.^{5,41,60}

4.3.1 Pemilihan bahan klinis

Rekomendasi:

Volume darah sebanyak 20-30 mL direkomendasikan untuk diambil jika diagnosis mengarah pada *possible* kandidemia. (Rekomendasi kuat, Bukti Level II). Kultur darah harus diulang jika terdapat kandidemia. Hal ini bertujuan untuk pemantauan kesembuhan dan menentukan durasi terapi. (Rekomendasi kuat, Bukti Level II). Pemeriksaan mikroskopik langsung dari sampel steril harus dilakukan, sebagai tambahan dari kultur jamur. Penggunaan *Calcofluor White* dapat meningkatkan visualisasi elemen jamur dengan sangat baik. (Rekomendasi kuat, Bukti Level II)

Proses yang dilakukan di laboratorium terbagi tiga, yaitu proses pre-analitik, analitik dan pasca-analitik.⁶⁶ Pemilihan dan pengambilan bahan klinis, pengiriman ke laboratorium, pelabelan dan perlakuan sebelum pemeriksaan utama, misalnya sentrifus, termasuk proses pre-analitik.⁶⁷ Namun mulai terdapat pembagian yang lebih spesifik, yaitu pre-pre analitik, pre-analitik, analitik, pasca analitik dan pasca-pasca analitik.^{66,68} Hal-hal yang mengakibatkan kesalahan dalam proses pemeriksaan laboratorium antara lain.⁶⁹

1. Pre-pre-analitik (46-68%)

- a. Permintaan pemeriksaan yang tidak tepat
- b. Identifikasi pasien yang tidak benar
- c. Pengambilan sampel (volume kurang, darah hemolisis, dan lain lain)
- d. Kontainer (tempat bahan klinis) yang tidak tepat.
- e. Penanganan bahan klinis tidak tepat
- f. Penyimpanan sementara (sebelum dikirim ke lab) tidak tepat
- g. Pengiriman tidak tepat

2. Pre-analitik (3-5%)

- a. Pelabelan di laboratorium tidak tepat
- b. *Alliquoting* tidak tepat
- c. *Pipetting* tidak tepat
- d. Sentrifugasi (waktu dan kecepatan) tidak tepat

- 3. Analitik (7-13%)**
 - a. Malfungsi alat
 - b. Bahan klinis tertukar
 - c. Kontaminasi
 - d. Interferensi (endogen/eksogen)
 - e. Kesalahan yang tidak terdeteksi pada saat *Quality Control* (QC)

- 4. Pasca analitik (13-20%)**
 - a. Validasi yang tidak tepat
 - b. Kesalahan dalam pelaporan

- 5. Pasca-pasca-analitik (25-46%)**
 - a. Laporan hasil laboratorium terlambat
 - b. Interpretasi yang tidak tepat

Proses pre-analitik berperan besar dalam kesalahan proses pemeriksaan laboratorium. Pemilihan bahan klinis yang akan diperiksa ke laboratorium juga sangat penting, dan harus disesuaikan dengan dugaan area kandidiasis. Bahan klinis dari area terinfeksi lebih tinggi arti klinisnya, tetapi bila tidak memungkinkan dapat dikirim bahan klinis yang mendekati area infeksi.

Pengambilan bahan klinis darah terbaik dari vena perifer, karena diketahui lebih sedikit kontaminasi dibanding dari vena kateter.^{70,71} Kultur darah sensitivitasnya lebih rendah daripada moda diagnostik non-kultur, yaitu 50-70%. Keuntungan pemeriksaan kultur darah antara lain: peralatan sudah tersedia di banyak laboratorium dan harga tidak semahal moda diagnostik non-kultur. Namun kerugiannya diperlukan waktu lama menunggu pertumbuhan dan rendahnya sensitivitas metode tersebut, sehingga tidak tumbuhnya jamur belum sepenuhnya otomatis menyingkirkan diagnosis KI.¹⁴

Tabel 10. Jenis spesimen, bahan klinis, volume optimal, dan pengiriman yang perlu diperhatikan dalam penegakkan diagnosis kandidiasis invasif.⁷²

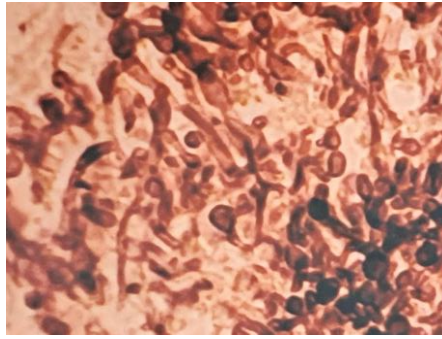
No	Jenis spesimen/Bahan Klinis	Volume optimal	Pengiriman (kontainer, waktu, suhu)
1	Darah (dewasa)	20-30 ml	Botol kultur yang telah diinokulasi (biasanya dalam <i>Bactec</i>) <i>Lysis-centrifugation blood culture tube</i> or <i>aerobic blood culture bottles</i> Sputit/ tabung darah tanpa pengawet Disimpan 2 jam pada suhu kamar.
2	Darah (anak)/ bayi	Sebanyak yang dapat diambil. Berdasarkan BB anak/ bayi - < 1 kg: 2ml - 1,1-2 kg: 4 ml - 2,1-12,7 kg: 6 ml - 12,8-36,3 kg: 20 ml - >36,3 kg: 40-60 ml	Botol kultur yang telah diinokulasi (biasanya dalam <i>Bactec</i>) 2 jam pada suhu kamar.
3	Cairan tubuh steril (<i>Space occupying lesion</i> dari hati, cairan peritoneal, cairan pleura, cairan otak, cairan perikardial, dan lain lain	10-50 ml	Kontainer steril 2 jam pada suhu kamar. Bila > 1 jam, disimpan/ dikirim pada suhu 4°C (2-24 jam)
4	Jaringan	Secukupnya	Kontainer steril, untuk jaringan dijaga agar tetap basah/ lembab (dapat diberi cairan NaCl 0.9%) serta hindari pemberian formalin. 2 jam pada suhu kamar. Jaringan bila > 1 jam, disimpan pada 4°C
5	Swab (keperluan penegakan infeksi KI)		Peralatan swab 2 jam pada suhu kamar
6	Bahan klinis dari kasus endoftalmitis	Secukupnya	Kontainer steril 2 jam pada suhu kamar
7	Abses/ aspirat purulen		Kontainer steril 2 jam pada suhu kamar
8	Kasus Infeksi Vaskular aneurisma dan <i>vascular graft</i>	Biopsi lesi dan/ <i>resected vascular graft</i>	Kontainer steril 2 jam pada suhu kamar.

4.3.2 Pemeriksaan histopatologi

Pemeriksaan mikroskopik, histopatologi, dan pewarnaan jamur berperan penting dalam diagnosis KI maupun mikosis lain. Sensitivitas pemeriksaan ini bervariasi, tergantung pada jamur penyebab, kualitas bahan klinis spesimen, dan keterampilan serta pengalaman teknisi laboratorium. Diagnosis KI secara mikroskopik dan histopatologi memerlukan biopsi jaringan organ. Hal itu dapat berdampak pada meningkatnya risiko pada pasien yang rentan terhadap penyakit invasif.⁷³ Uji histopatologi dan kultur biakan merupakan baku emas diagnosis KI.⁷⁴ Diagnosis pasti KI dapat ditegakkan jika *Candida* spp diidentifikasi dari jaringan tubuh (area steril), atau bila didapatkan organisme dari kultur cairan yang umumnya steril.⁷⁵

Histopatologi memiliki keunggulan relatif hemat biaya, meskipun prosedur invasif sering diperlukan untuk mendapatkan jaringan yang dibutuhkan dalam pemeriksaan. Untuk mengidentifikasi morfologi jamur pada jaringan, pewarnaan khusus lebih disarankan daripada pewarnaan rutin. Pewarnaan khusus untuk jamur antara lain pewarnaan *Gomori's methenamine silver* (GMS) dan *periodic acid–Schiff* (PAS). Kombinasi GMS dan pewarnaan *counter* H&E dapat mendemonstrasikan jamur dan respons jaringan, sedangkan GMS dan PAS secara individu tidak dapat memperlihatkan respons jaringan. Untuk membantu menegakkan diagnosis penyakit jamur invasif, temuan histopatologis harus memperhitungkan morfologi jamur dikombinasikan dengan bukti invasi jaringan dan respons imun yang terlihat pada spesimen.⁷⁶

Dalam jaringan, *Candida* terlihat sebagai ragi dengan diameter 3 – 5 µm bercampur dengan pseudohifa (gambar 8). Respons inang karena kandidiasis dapat berupa peradangan neutrofilik dengan limfosit dan makrofag, fibrin, serta nekrosis koagulatif. Sel raksasa dan granuloma dapat terlihat, tetapi jarang. Aneurisma mikotik atau tromboflebitis dapat terjadi jika *Candida* menginvasi pembuluh darah.⁷⁷



Gambar 8. *Candida* dalam jaringan (foto koleksi Laboratorium Parasitologi FKUI)

4.3.3 Pemeriksaan kultur dan identifikasi jamur

Isolasi dan identifikasi *Candida* spp. dari kultur bahan klinis menggunakan medium agar *Sabouraud dekstrosa* dengan penambahan antibiotik. Kultur darah harus diulang jika terdapat kandidemia. Hal ini bertujuan untuk pemantauan kesembuhan dan menentukan durasi terapi (Rekomendasi kuat, Bukti Level II). Saat ini tersedia pilihan medium lain yang dapat digunakan juga, tercantum pada Tabel 4.3.

Pemeriksaan mikroskopik langsung dari sampel steril harus dilakukan, sebagai tambahan dari kultur jamur. Penggunaan *calcofluor white* dapat meningkatkan visualisasi elemen jamur dengan sangat baik (Rekomendasi kuat, Bukti Level II). Hampir semua bahan klinis dapat dilakukan pemeriksaan langsung sebelum kultur, kecuali darah. Pemeriksaan langsung dapat menggunakan *reagen* KOH dan atau pewarnaan Gram yang dibaca dengan mikroskop.

Pewarnaan *calcofluor white* dibaca dengan mikroskop fluoresens. Sensitivitas dan spesifisitas ketiga metode pemeriksaan langsung/pewarnaan tersebut bervariasi, tergantung pada bahan klinis yang diperiksa. Secara umum pewarnaan dengan *calcofluor white* memiliki sensitivitas dan spesifisitas lebih tinggi.⁷² Pada pemeriksaan langsung/pewarnaan tersebut akan didapatkan elemen

jamur *Candida* spp. Identifikasi spesies dapat dilakukan setelah pemeriksaan kultur pada medium tertentu, metode semi otomatis, metode otomatis dan molekuler

Tabel 11. Pemeriksaan kultur *Candida* spp. (metode klasik)

No	Jenis Medium	Inkubasi (°C)	Koloni yang tumbuh	Lama pertumbuhan
1	Agar Saboauraud ditambahkan antibiotik	35	Krem kekuningan	3-5 hari
2	Agar darah	35	Sesuai spesies yang tumbuh	3-5 hari
3	Medium kromogenik	35	Sesuai spesies yang tumbuh	48 jam

Penentuan spesies *Candida* spp. tidak dapat ditentukan langsung dengan penanaman pada medium agar. Identifikasi spesies jamur dapat diketahui bila menggunakan medium kromogenik dalam penanaman dari bahan klinis, dan masih terbatas pada tujuh spesies yang dapat diidentifikasi langsung. Medium ini semakin sering digunakan karena hemat, waktu identifikasi lebih cepat (48 jam), dan dapat mendeteksi infeksi campur spesies *Candida* yang berbeda.⁷⁸ Sensitivitas dan spesifisitasnya sangat baik bila inkubasi 48 jam.⁷⁹ Medium kromogenik lain dapat mendeteksi *C. auris* dalam waktu 48 jam. Ketelitian petugas laboratorium tetap diperlukan, karena hasilnya sangat bergantung pada kemampuan visual.⁸⁰

Metode lain yaitu asimilasi glukosa manual (API 20 C AUX®) dan semi otomatis (Vitek 2®/ BD ®), serta identifikasi berdasarkan protein (MALDI-TOF MS). Identifikasi *Candida* spp. menggunakan asimilasi glukosa secara manual berhasil mendeteksi 97,2%, sedangkan identifikasi protein dapat mendeteksi hingga 98,2%. Metode molekular kualitatif yang membantu peningkatan diagnostik *probable* yaitu *T2 Candida Magnetic Resonance* (T2MR). Metode ini memiliki

sensitivitas dan spesifisitas tinggi (91,1% dan 98,1%) untuk mendeteksi 5 spesies *Candida* (*C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C. glabrata* dan *C. tropicalis*) dalam waktu 5 jam.⁸¹ Metode molekuler lain yang terbaru, di antaranya ialah *21-plex PCR* yang diklaim dapat mendeteksi 100% isolat *Candida* spp.⁸²

4.3.4 Pemeriksaan serologi, biomarker, dan molekular

4.3.4.1 *Surrogate marker*

Hingga 50% biakan darah menunjukkan hasil negatif pada kasus yang terbukti KI.⁷³ Tingkat keberhasilan isolasi dan identifikasi jamur dari kultur darah di Unit Kerja Khusus Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI dalam semester pertama tahun 2022 menunjukkan 18.2%. Pada umumnya hasil positif kultur jamur baru terlihat saat infeksi telah berlanjut. Identifikasi *Candida* spp. dari bahan klinis memerlukan waktu 24-72 jam. Hal tersebut berdampak pada terlambatnya inisiasi pengobatan dini.⁷³ Pada pasien sakit kritis, penundaan terapi OAJ karena menunggu hasil kultur, dikaitkan dengan prognosis buruk.⁷⁵ Sebagai alternatif, maka digunakan berbagai macam uji serologi untuk deteksi antigen atau antibodi, dan uji biologi molekuler.



Gambar 9a. Koloni *Candida* spp. Pada *Sabouraud Dextrose Agar* yang berasal dari spesimen darah (foto koleksi Laboratorium Parasitologi FKUI). Gambar 9b. Subkultur koloni *Candida* spp. Pada *Sabouraud Dextrose Agar* (foto koleksi Laboratorium Parasitologi FKUI)

4.3.4.2 Uji serologi

Secara umum terdapat berbagai keuntungan uji serologi untuk diagnosis KI. Pertama, hasil uji serologi dapat menunjukkan hasil positif walaupun hasil kultur negatif atau sampel sulit untuk diperoleh. Kedua, uji serologi bersifat minimal invasif. Jika dijumpai uji serologi negatif, maka uji tersebut tidak dapat menyingkirkan diagnosis KI. Respons antibodi pada pasien imunokompromi yang menurun dapat menyebabkan hasil negatif palsu atau tidak dapat terdeteksi.⁷³

4.3.4.3 Deteksi β -glucan

Komponen (1,3)- β -D-glucan (BDG) merupakan komponen polisakarida yang terdapat pada dinding sel hampir semua jamur.^{73,83} Polisakarida ini akan dilepaskan ke aliran darah saat terjadi infeksi jamur invasif oleh *Aspergillus*, *Candida*, *Fusarium*, *Trichosporon*, *Saccharomyces*, *Acremonium*, dan *Pneumocystis jiroveci*. Namun BG tidak akan tampak pada pasien yang terinfeksi *Cryptococcus spp.* atau Mucorales.⁷³ Kandidemia yang disebabkan oleh *Candida parapsilosis* berpotensi memiliki kadar BDG yang lebih rendah.⁸⁴ Pada pasien ICU, uji BDG menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas 81% dan 61%. Pengujian telah digunakan untuk memandu terapi antijamur *pre-emptive*, dengan nilai prediksi positif 30%.⁸⁴

Studi meta-analisis pada neonatus menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas BDG sekitar 89% dan 60%. Jika menggunakan ambang batas positif > 120 pg/mL, sensitivitas dan spesifisitas BDG sekitar 81% dan 80%.⁷¹ Laporan hasil uji BDG pada pasien anak masih terbatas. Nilai ambang batas belum ditentukan dan mungkin perlu lebih tinggi daripada populasi pasien dewasa.

Deteksi BDG berguna sebagai penapis diagnosis *presumptive* untuk deteksi dini mikosis invasif, sehingga terapi dapat segera dimulai. Deteksi BDG memiliki nilai prediksi negatif yang kuat, sehingga dapat menyingkirkan kemungkinan mikosis invasif. Hanya saja BDG juga dapat ditemukan di lingkungan, sehingga dapat menimbulkan hasil positif palsu, materi uji harus bebas glukukan. Kadar

BDG yang tinggi telah dilaporkan dalam kolonisasi jamur tanpa bukti penyakit invasif.⁸³ Deteksi BDG memiliki kegunaan bila dikombinasikan dengan data klinis dan pemeriksaan penunjang lain.⁷⁵

4.3.4.4 Deteksi antigen dan antibodi *Candida*

Peran deteksi antigen dan antibodi *Candida* pada serum sebagai penanda awal KI belum ditentukan. Sensitivitas dan spesifisitas uji antibodi gabungan mannan/anti-mannan (Platelia™; Bio-Rad, Marnes-la-coquette, Perancis) masing-masing 58% dan 93%. Kemungkinan uji menunjukkan hasil positif berkisar antara 6–7 hari sebelum diperoleh hasil kultur darah. Uji gabungan mungkin berguna dalam diagnosis awal kandidiasis hepatosplenik, namun kurang bermanfaat dalam mendeteksi kandidemia.⁸³ Uji gabungan mannan/anti-mannan saat ini belum tersedia di Indonesia.

4.3.4.5 Uji biologi molekuler

Uji biologi molekuler tidak memerlukan isolat jamur yang tumbuh dari hasil kultur. Uji ini dapat memperlihatkan hasil terbaik apabila tersedia kultur murni. Terdapat perkembangan teknik molekuler baru yang dapat mendeteksi jamur, tetapi juga dapat digunakan tanpa membutuhkan isolat hidup, di antaranya menggunakan sampel, termasuk jaringan yang sudah difiksasi. Uji PCR merupakan komponen utama metode molekuler, baik sebagai strategi diagnostik atau langkah awal uji diagnostik KI. Oleh karena itu saat ini banyak dijumpai berbagai pendekatan metode PCR.⁷³

Metode PCR konvensional merupakan metode paling sederhana menggunakan primer spesies-spesifik berdasarkan disain sekuens yang tersedia. Metode ini digunakan untuk mengamplifikasi DNA dari bahan klinis, tetapi masih terbatas untuk kepentingan riset. Interpretasi dengan cara membaca pita yang terlihat beserta ukurannya. Terdapat kendala standarisasi PCR yang sangat beragam di berbagai negara dan proses penyempurnaan tes ini masih berlanjut.

Pemeriksaan PCR digunakan secara terbatas untuk proses identifikasi jamur yang diduga menjadi penyebab infeksi.⁷³

Pendekatan PCR lain yaitu *real-time PCR* menggunakan pewarna fluoresen untuk meningkatkan spesifisitas melalui pewarna pengikat DNA non-spesifik (*SYBR green*), atau *probe* yang dilabel dengan fluoresen dengan menarget sekuens pada ampikon. Aplikasi *probe* fluoresen pada PCR memungkinkan teknik ini digunakan untuk mendeteksi *Candida* dalam kultur darah. Metode ini spesifik dan hasil pemeriksaan dapat diamati dalam beberapa jam. Pemeriksaan ini memerlukan biaya tinggi walaupun dilakukan dalam skala nano.⁷³

Salah satu manfaat uji PCR yaitu *turn-around time* lebih singkat mendahului hasil kultur darah positif (kisaran 0,5–8 hari). Sensitivitas dan spesifisitas uji PCR dalam diagnosis KI berkisar antara 73% dan 91%, sedangkan pada neonatus 87,5% dan 81,6%. Peningkatan sensitivitas PCR pada kultur darah telah ditunjukkan pada neonatus, PCR positif pada 27/150 (17,4%) kasus sepsis dengan hasil kultur - negatif. Uji berbasis PCR juga dapat membantu program *antifungal stewardship* (AFS), sehingga memungkinkan perubahan terapi empiris menjadi terapi *pre-emptive* yang lebih kuat nilai diagnostiknya.⁸³

4.3.4.6 Uji kepekaan jamur terhadap obat antijamur

Rekomendasi:

- Uji kepekaan harus dilakukan rutin pada isolat klinis yang signifikan (isolat yang tumbuh dari sampel steril dan telah dikonsultasikan pada klinisi dan mikologis), khususnya jika terdapat pemakaian obat antijamur sebelumnya atau ketika terdapat spesies yang secara intrinsik berhubungan dengan resistansi (misalnya *C. glabrata*) ditemukan pada kultur (Rekomendasi Kuat, Bukti Level II).
- Profil uji kepekaan dari isolat yang invasif harus dikaji ulang berkala untuk melihat apakah terdapat perubahan pada profil uji kepekaan dan tatalaksana klinis (pemilihan OAJ) (Rekomendasi Kuat, Bukti Level II).

Uji kepekaan *Candida* terhadap OAJ harus dilakukan rutin pada 24ntrins yang berasal bahan klinis steril, sesuai arahan dokter. Hal ini terutama jika pasien telah terpajan OAJ sebelumnya atau ditemukan spesies yang resistan 24ntrinsic (misalnya *C. glabrata*) pada hasil biakan. (Rekomendasi Kuat, Bukti Level II). Hasil uji kepekaan jamur pada kasus KI harus dipantau secara berkala, untuk memberikan informasi tentang kemungkinan perubahan pola kepekaan. Selanjutnya hasil ini dilaporkan kepada klinisi untuk penentuan OAJ yang lebih sesuai (Rekomendasi Kuat, Bukti Level II).⁸³

Identifikasi *Candida* penting dilakukan, mengingat kemungkinan pola kepekaan antijamur dari spesies jamur tertentu berbeda dari spesies lain (Tabel 4.4). Di Australia dan Selandia Baru, 24ntrinsi besar 24ntrins *C. albicans* dan *C. parapsilosis* masih peka terhadap flukonazol, sedangkan *C. glabrata* dan *C. tropicalis* menunjukkan penurunan kepekaan. *Pichia kudriavzevii* (sebelumnya *C. krusei*) secara 24ntrinsic resistan terhadap flukonazol. Hasil penelitian uji kepekaan *C. krusei* terhadap flukonazol (2013-2018) menunjukkan dari 191 isolat, 96 isolat (50,26%) sensitif, 4 isolat (2,09%) peka tergantung dosis, dan 91 isolat (4,31%) resistan. Hasil uji kepekaan jamur pada 2019-2020 menunjukkan sembilan isolat *C. krusei* resistan flukonazol, satu isolat *intermediate* dan lima isolat masih sensitif.⁸⁵

Tabel 12. Hasil uji kepekaan *Candida* sp terhadap OAJ

Spesies	Amfo-B	Vorikonazol	Ekinokandin	Posakonazol	Flukonazol
<i>C. albicans</i>	WT	S	S [§]	S	WT
<i>C. glabrata complex</i>	WT	S¶	S-DD - R ^{††}	WT	WT to NWT
<i>P. kudriavzevii</i>	WT	IR	R	S-I	WT
<i>C. parapsilosis</i>	WT	S - R	S-SDD	S	WT
<i>C. tropicalis</i>	WT	S	S-SDD	S-I	WT

†Clinical breakpoints saat ini tidak tersedia. ‡Pola kepekaan serupa untuk semua ekinokandin (anidulafungin, mikafungin, kaspofungin). §Resistensi *C. albicans* terhadap flukonazol sekitar 5%. ¶Resistensi *C. glabrata* terhadap ekinokandin meningkat dari tahun 2001 hingga 2016³²; ††Resistensi silang terhadap azol terjadi pada 5-10% isolat kompleks *C. glabrata*. ECV, nilai batas epidemiologis; NWT, non-wild-type (berdasarkan ECV); IR, resistansi intrinsik; R, resistan; S, rentan; S-DD, kerentanan tergantung dosis; WT wild-type.

Uji kepekaan jamur menggunakan metode berbasis *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI) dan *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) untuk laboratorium Australasia, begitu juga di Indonesia. Nilai yang dihasilkan salah satu metode tidak boleh ditafsirkan menggunakan kriteria lain. Metode uji kepekaan ragi yang paling umum digunakan di Australasia adalah *Sensititre® YeastOne®* (TREK Diagnostic Systems, West Sussex, UK), merupakan metode berbasis CLSI.⁵⁰ Sementara di Indonesia perangkat yang umum digunakan adalah *Vitek* yang berbasis CLSI dan EUCAST.

4.4 *Candida score*

Candida score dikembangkan Leon, dkk, (2006) dari studi multi-senter pada pasien kritis non-netropeni. Sistem skoring ini disusun berdasarkan parameter berikut: pembedahan (skor 1), kolonisasi multifokal (skor 1), nutrisi parenteral total (skor 1), dan sepsis berat (skor 2) yang merupakan prediktor kasus terbukti kandidiasis invasif. Nilai *cut off Candida score* = 2.5 (sensitivitas 81%, spesifisitas 74%). Terapi OAJ yang didapatkan sebelumnya dan *Candida score* dilaporkan dapat memprediksi mortalitas pasien KI di ICU secara independen.⁸⁶ Penelitian *Candida score* di RSCM dikembangkan berdasarkan faktor risiko pada pasien ICU. Hasil penelitian menunjukkan faktor prediktor kandidemia yaitu: lama perawatan 8-14 hari (nilai 1), lama perawatan >14 hari (nilai 2), sepsis berat (nilai 3) dan pembedahan (nilai 1), dengan nilai *cut off* 3,5. *Candida score* ini dapat digunakan sebagai panduan dimulainya terapi empirik di RSCM.⁸⁷ Peran *Candida score* sebagai metode diagnostik KI terhadap neutropenia berat pada pasien anak dengan keganasan menunjukkan tidak terdapat perbedaan signifikan terkait sensitivitas dan spesifisitas antara sistem skoring dengan hasil kultur.⁸⁸

BAB 5

TATA LAKSANA KANDIDIASIS INVASIF

5.1 Konsep Umum Tata Laksana Kandidiasis Invasif

Rekomendasi:

- Profilaksis dengan flukonazol direkomendasikan untuk bayi dengan berat lahir sangat rendah yang dirawat pada unit dengan insidens KI yang tinggi (Rekomendasi Kuat, Bukti Level II).
- Terapi profilaksis dan preemptif tidak direkomendasikan untuk pasien ICU. Terapi OAJ empiris dapat dipertimbangkan pada pasien dengan syok sepsis, kegagalan multi-organ dan kolonisasi *Candida* pada minimal 2 organ ekstra-intestinal. (Rekomendasi Sedang, Bukti Level III).

Tata laksana KI yang optimal masih menghadapi tantangan, mencakup: besarnya biaya pengobatan, resistansi jamur terhadap OAJ, aspek waktu memulai dan menghentikan OAJ, dan lain lain.⁴¹ Terapi profilaksis dan preemptif tidak direkomendasikan untuk pasien ICU. Terapi OAJ empiris dapat dipertimbangkan pada pasien dengan syok sepsis, kegagalan multi-organ dan kolonisasi *Candida* pada minimal 2 organ ekstra-intestinal. (Rekomendasi Sedang, Bukti Level III). Profilaksis dengan flukonazol direkomendasikan untuk bayi dengan berat lahir sangat rendah yang dirawat pada unit dengan insidens KI yang tinggi (Rekomendasi Kuat, Bukti Level II). Jika terdapat kasus *C. auris* pada populasi hematologi/onkologi atau ICU, kontrol dan pencegahan infeksi diperlukan, termasuk isolasi, skrining kontak terdekat dan pembersihan lingkungan. (Rekomendasi Sedang, Bukti Level III).

Tidak mudah untuk mendiagnosis KI karena spektrum gejala yang sangat luas.⁸⁹ Pemberian OAJ adekuat sejak diagnosis KI ditegakkan bersifat krusial, karena penundaan OAJ dikaitkan dengan peningkatan mortalitas. Pemberian OAJ berlebihan dalam jangka panjang juga berpotensi menyebabkan toksisitas obat dan resistansi

jamur.⁴¹ Untuk mengatasi tantangan tersebut, dikembangkanlah strategi awal pemberian OAJ dengan skema profilaksis, empiris, preemptif, dan *targeted* yang dirangkum dalam tabel 13.

Tabel 13. Strategi pemberian OAJ pada infeksi kandidiasis invasif⁴¹

Istilah	Definisi
Profilaksis	Peresepan OAJ untuk mencegah infeksi pada pasien berisiko
Empirik	Peresepan OAJ sebagai respons tanda dan gejala infeksi pada pasien ICU atau sakit kritis yang berisiko (diagnosis <i>possible</i>)
Preemptif	Peresepan OAJ sebagai respons hasil positif pada pemeriksaan jamur non-kultur atau radiologi (diagnosis <i>probable</i>)
<i>Targeted</i>	Peresepan OAJ sebagai respons dari bukti mikrobiologis pada diagnosis KI terbukti (diagnosis <i>proven</i>)

5.2 Prinsip Pemilihan Obat Anti Jamur (OAJ)

Kondisi sakit berat dan problematika pasien KI memerlukan pertimbangan yang teliti dalam memilih OAJ, yaitu kondisi klinis pasien, pajanan OAJ sebelumnya, risiko kolonisasi jamur, epidemiologi lokal, tempat lokasi infeksi berikut penyebarannya, terapi penyerta, gagal organ, dan kebutuhan monitoring pengobatan (*therapeutic drug monitoring/TDR*) apabila menggunakan lebih dari satu OAJ.⁴¹

Golongan OAJ dibagi berdasarkan mekanisme kerjanya, yaitu ekinokandin, triazol, amfoterisin B, dan golongan baru. Ekinokandin memiliki aktivitas fungisidal terhadap hampir semua spesies *Candida* dengan mengubah struktur membran/dinding sel jamur. Ekinokandin menghambat biosintesis 1,3-β-D-glucan, komponen penyusun membran/dinding sel *Candida*. Ekinokandin biasanya diberikan sebagai terapi empiris pada pasien sakit kritis atau tak stabil, pernah terpajan OAJ sebelumnya, terbukti resistan dengan golongan azol, serta sebagai terapi lini pertama KI, untuk hampir semua spesies *Candida*. Obat yang termasuk dalam golongan ini adalah kaspofungin, anidulafungin, dan mikafungin.^{3,5,10,90}

Flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, dan isavuconazol termasuk ke dalam golongan triazol. Obat-obat tersebut bersifat fungistatik dengan menghambat biosintesis ergosterol, salah satu komponen dinding/membran sel jamur serta menginhibisi enzim sitokrom P450. Golongan azol sama efektifnya dengan golongan ekinokandin, sehingga dapat dijadikan alternatif terapi inisial KI. Karena semua golongan azol mengalami penurunan aktivitas terhadap *C. glabrata* dan *C. krusei*, maka untuk kedua spesies tersebut, golongan amfoterisin B digunakan sebagai alternatif ekinokandin.^{3,10,91}

Golongan amfoterisin B memiliki dua macam sediaan, yaitu sediaan *Deoxycholate* (AmB-d) dan formula lipid AmB (LFAmB). Mekanisme kerja amfoterisin B adalah berikatan dengan komponen ergosterol pada dinding/membran sel jamur, sehingga terjadi kebocoran dan gangguan keseimbangan komposisi dinding/membran sel jamur yang menyebabkan kematian jamur (bersifat fungisida).^{3,91}

Golongan OAJ baru dan cukup menjanjikan saat ini sudah lolos uji klinis fase 2 dan 3 untuk penanganan KI, yaitu rezafungin. Rezafungin memiliki struktur mirip ekinokandin dengan waktu paruh lebih panjang, sehingga interval antar dosis lebih panjang (7 hari). *Ibrexafungerp* inhibitor glukan sintase oral. Fosmanogepix adalah inhibitor guanosin monofosfat dan memiliki aktivitas terhadap semua spesies *Candida* patogenik, kecuali *C. krusei*. ATI-2307 bekerja dengan menghambat mitokondria. Obat baru ini diharapkan dapat memberi alternatif OAJ di tengah kemunculan resistansi terhadap ekinokandin.³ Pilihan terapi OAJ untuk kandidemia harus mempertimbangkan berbagai faktor, seperti yang dirangkum dalam tabel 14

Tabel 14. Kondisi klinis/faktor risiko terkait kandidemia, resistansi OAJ, dan pilihan OAJ menurut perbedaan spesies *Candida*⁹²

Spesies <i>Candida</i>	Faktor risiko / pasien berisiko	Resistansi OAJ	OAJ pilihan
<i>C. albicans</i>	Semua pasien	Fluko: 0,1–0,4% Ekino: 0–0,1% Amfo B: jarang	Ekinokandin (1) Fluko 800 mg, lalu 400 mg Amfo-B liposomal 3–5 mg/ kg/hari
<i>C. parapsilosis</i>	Pasien ICU Neonatus Kateter vaskular	Fluko: 0,6–53% Ekino: 0–0,1% Amfo B: jarang	Ekinokandin Fluko, 800 mg lalu 400 mg
<i>C. glabrata</i>	Usia lanjut Diabetes Kanker Keganasan hematologi Transplantasi sel punca Profilaksis azol	Fluko: 2,6–10,6% Ekino: 0%–2,8% Amfo B: jarang	Ekinokandin Amfo-B liposomal 3–5 mg/ kg/hari
<i>C. tropicalis</i>	Terapi kortikosteroid Keganasan hematologi Transplantasi sel punca	Fluko: 1,1–37,8% Ekino: 0–1,3% Amfo-B B: jarang	Ekinokandin Fluko 800 mg, lalu 400 mg Amfo-B liposomal 3–5 mg/ kg/hari
<i>C. krusei</i>	Terapi kortikosteroid Keganasan hematologi Transplantasi sel punca Profilaksis azol	Fluko: sering Ekino: 0–0,7% Amfo-B: jarang	Ekinokandin Amfo-B liposomal 3–5 mg/ kg/hari Vorikonazol
<i>C. auris</i>	Diabetes Kanker Keganasan hematologi Pasien ICU Prosedur invasif	Fluko: 15,4–90% Voriko: 50% Ekino: 2–8% Amfo-B: 15–30%	Ekinokandin

(1) Caspofungin (belum tersedia di Indonesia) dosis *loading* 70 mg, lalu 50 mg/hari; mikafungin: 100 mg/hari; anidulafungin: dosis *loading* 200 mg, lalu 100 mg/hari.

Pasien sakit kritis di unit perawatan intensif (ICU, HCU) dengan sepsis berat dan kondisi hemodinamik tidak stabil misalnya kebutuhan obat vasopressor, penggunaan alat dukungan organ termasuk ventilasi mekanis, RRT (*renal replacement therapy*) maupun ECMO

(*extracorporeal membrane oxygenation*) serta kondisi gangguan sistem imun berat (neutropenia, limfopenia) dapat menjadi dasar pertimbangan klinis pemberian OAJ empirik. Pada pasien yang dirawat di ICU, perlu dipertimbangkan berbagai faktor dalam pemilihan OAJ yang dirangkum pada tabel berikut:⁴¹

Tabel 15. Berbagai faktor dalam pemilihan OAJ pada pasien ICU

Faktor	Alasan
Stabilitas klinis pasien	Obat fungisida (misalnya ekinokandin) lebih sesuai pada pasien tidak stabil
Pajanan OAJ sebelumnya	Penggunaan azol dan ekinokandin sebelumnya/berkepanjangan terkait dengan peningkatan risiko resistansi
Kolonisasi jamur	Menilai risiko infeksi <i>Candida</i> yang kurang rentan/resistan
Epidemiologi lokal	Menilai risiko infeksi <i>Candida</i> dengan yang kurang rentan/resistan, misalnya wabah <i>C. auris</i> , <i>C. glabrata</i> yang resistan terhadap ekinokandin
Lokasi infeksi dan penyebaran	Ekinokandin: penetrasi buruk ke lokasi organ berair (CSF, cairan sinovial, ruang anterior mata, jaringan otak, dan urin) Amfoterisin B: penetrasi ginjal AmB-d lebih besar dari L-AMB
Interaksi obat	Triazol: menghambat berbagai isoenzim sitokrom P450 (CYP); beberapa interaksi obat-obat. Hati-hati dengan obat hepatotoksik dan kardiotoxik lainnya Amfoterisin: hati-hati dengan obat nefrotoksik lain dan obat yang mempengaruhi elektrolit
Kegagalan organ	Kaji apakah obat dan dosis tepat pada gangguan ginjal atau hati
Dukungan organ	Kaji apakah obat dan dosis sesuai dalam RRT atau ECMO
TDM	Penting untuk vorikonazol dan flusitosin untuk memastikan efektivitas dan mencegah toksisitas

DAFTAR PUSTAKA

1. Brown GD, Denning DW, Gow NAR, Levitz SM, Netea MG, White TC. Hidden killers: human fungal infections. *Sci Transl Med*. 2012;4(165):1–10.
2. Calandra T, Roberts JA, Antonelli M, Bassetti M, Vincent JL. Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: An updated approach to an old enemy. *Crit Care*. 2016;20(1):4–9.
3. McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(2):389–413.
4. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *J Fungi*. 2017;3(4).
5. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Executive Summary: Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2015;62(4):409–17.
6. Koehler P, Stecher M, Cornely OA, Koehler D, Vehreschild MJGT, Bohlius J, et al. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(10):1200–12.
7. Bassetti M, Garnacho-Montero J, Calandra T, Kullberg B, Dimopoulos G, Azoulay E, et al. Intensive care medicine research agenda on invasive fungal infection in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2017;43:1225–38.
8. Thomas-Rüddel DO, Schlattmann P, Pletz M, Kurzai O, Bloos F. Risk factors for invasive *Candida* infection in critically ill patients: A systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2022;161(2):345–55.
9. McCarty TP, White CM, Pappas PG. Candidemia and invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am*. 2021;35(2):389–413.
10. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:1–20.
11. Antinori S, Milazzo L, Sollima S, Galli M, Corbellino M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. *Eur J Intern Med*. 2016;34:21–8.

12. Quindós G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. *Rev Iberoam Micol.* 2014;31(1):42–8.
13. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing invasive candidiasis. *J Clin Microbiol.* 2018;56(5):1–9.
14. L OZ. Diagnosis of Fungal Infections. In: Maertens J, Marr KA, editors. 1st Editio. New York: CRC Press; 2007.
15. Tortorano AM, Prigitano A, Morroni G, Brescini L, Barchiesi F. Candidemia: evolution of drug resistance and novel therapeutic approaches. *Infect Drug Resist.* 2021; 14: 5543–53.
16. WHO. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development, and public health action. Geneva: World Health Organization; 2022.
17. Piggott T, Morgan RL, Cuello-Garcia CA, Santesso N, Mustafa RA, Meerpohl JJ, Schünemann HJ, GRADE Working Group. Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluations (GRADE) notes: extremely serious, GRADE's terminology for rating down by three levels. *Journal of clinical epidemiology.* 2020; 120: 116-20.
18. Chapman B, Slavin M, Marriott D, Halliday C, Kidd SE, Arthur I, et al. Changing epidemiology of candidaemia in Australia. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72(4):1103–8.
19. Adam K manuel, Osthoff M, Lamoth F, Conen A, Erard V, Boggian K, et al. Trends of the epidemiology of candidemia in Switzerland: a 15-year FUNGINOS Survey. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8:1–9.
20. Kim JH, Suh JW, Kim MJ. Epidemiological trends of candidemia and the impact of adherence to the candidemia guideline: Six-year single-center experience. *J Fungi.* 2021;7: 1-10.
21. Alobaid K, Ahmad S, Asadzadeh M, Mokaddas E, Al-Sweih N, Albenwan K, et al. Epidemiology of candidemia in Kuwait: A nationwide, population-based study. *J Fungi.* 2021;7:1–17.
22. Walsh TJ, Katragkou A, Chen T, Salvatore CM, Roilides E. Invasive candidiasis in infants and children: Recent advances in epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Fungi.* 2019;5: 1-8.
23. Buil JB, Zoll J, Verweij PE, Melchers WJG, Bergmans AMC, Benedict K, et al. Neonatal and pediatric candidemia: results from population-

- based active laboratory surveillance in four US locations, 2009-2015. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2018;7(3):E78–85.
24. Lausch KR, Schultz D, Dungu KH, Callesen MT, Schrøder H, Rosthøj S, Poulsen A, et al. Pediatric candidemia epidemiology and morbidities: a nationwide cohort. *Ped Infect Dis J.* 2019;38(5):464–9.
 25. Wahyuningsih R, Adawiyah R, Sjam R, Prihartono J, Ayu E, Wulandari T, et al. Serious fungal disease incidence and prevalence in Indonesia. *Mycoses.* 2021;64:1203–12.
 26. Kalista KF, Chen LK, Wahyuningsih R, Rumende CM. karakteristik klinis dan prevalensi pasien kandidiasis invasif di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia.* 2017;4(2):56.
 27. Mursinah, Ibrahim F, Wahid MH. Profil *Candida* penyebab kandidemia dan pola kepekaan terhadap anti jamur pada pasien sakit kritis di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. *Jurnal Biotek Medisina Indonesia* 2016;105–11.
 28. Rinawati W, Kumalawati J, Bardosono S, Immanuel S, Sukartini N, Indrasari ND. Invasive candidiasis among high prevalence neurological patients. *J Infect Dev Ctries.* 2022;16(5):871–80.
 29. Maulana HR, Sumardi U, Koesoemadinata RC. Prevalensi Kandidiasis Invasif di Unit Perawatan Intensif Rumah Sakit Hasan Sadikin Bandung. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia.* 2019;6(1):8.
 30. Indrawan DK, Pudjiadi AH, Latief AL. Insidens Kandidemia di Paediatric Intensive Care Unit Rumah Sakit Dr. Cipto Mangunkusumo. *Sari Pediatri.* 2017;18(3):182.
 31. Rozaliyani A. Kandidemia pada neonatus dan profil resistensi *Candida* spp. terhadap derivat azol. Universitas Indonesia; 2004.
 32. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: results for *Candida* species from 1997 – 2016. 2019;6:16–8.
 33. Wahyuningsih R, Rozaliyani A, El Jannah SM, Amir I, Prihartono J. Kandidemia pada neonatus yang mengalami kegagalan terapi antibiotik. *Majalah Kedokteran Indonesia* 2008;58:110-15
 34. Yılmaz-Ciftdoğan D, Kara-Aksay A, Erbaş G, Sarkış ÜB, Karadağ-Oncel E, Anil AB, et al. Epidemiology of candidemia in children over 7 years in a medical center in Turkey. *Microbiol Spectr.* 2021;9(2):e0045321.

35. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The Changing Epidemiology of Invasive Candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer*. 2008 Jun;112(11):2493-9
36. Chander J. *Textbook of Medical Mycology*. 4th ed. New Delhi: The Health Sciences Publisher; 2018.
37. Mitchell TG. Mycology. In: Brooks Geof, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA, editors. *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology*. 26th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 2013. p. 684–96.
38. Tan TY, Tan AL, Tee NWS, Ng LSY, Chee CWJ. The increased role of non-albicans species in candidaemia: Results from a 3-year surveillance study. *Mycoses*. 2010;53(6):515–21.
39. Riera FO, Caeiro JP, Angiolini SC, Vigezzi C, Rodriguez E, Icely PA, et al. Invasive candidiasis: update and current challenges in the management of this mycosis in South America. *Antibiotics*. 2022;11(7):1–16.
40. Thomas-Rüddel DO, Schlattmann P, Pletz M, Kurzai O, Bloos F. Risk factors for invasive *Candida* infection in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2022;161(2):345–55.
41. Logan C, Martin-Loeches I, Bicanic T. Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions. *Intensive Care Med*. 2020;46(11):2001–14.
42. Tang H jen, Liu W lun, Lin H lan, Lai C cheng. Epidemiology and prognostic factors of candidemia in cancer patients. *PLoS One*. 2014;9(6):1–8.
43. Alves J, Palma P, Azevedo D, Rello J, Alves J, Palma P, et al. Candidemia in the patient with malignancy. *Hosp Pract*. 2018;46(5):246–52.
44. Berkow EL, Lockhart SR. Infection and drug resistance: does pressurized fluconazole resistance in *Candida* species: a current perspective. *Infect Drug Resist*. 2017;10(1):237–45.
45. Meunier F. Candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1989;8(5):438–47.

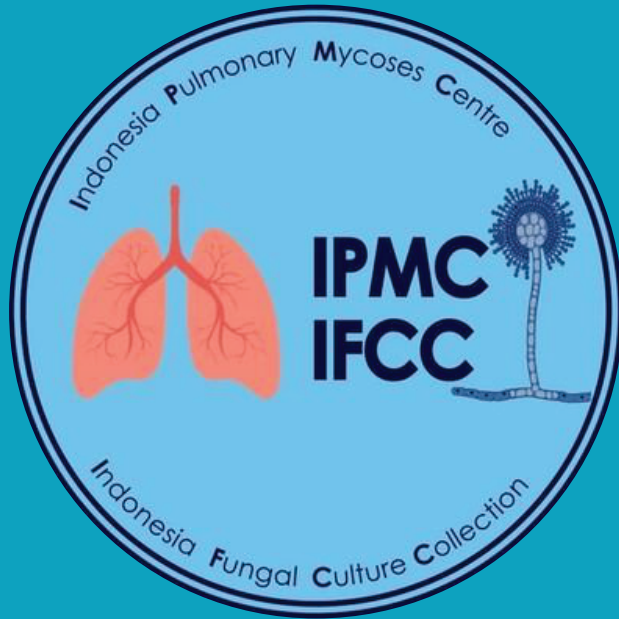
46. Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: Pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect.* 2002;50(4):243–60.
47. Quindós G, Sánchez-Vargas LO, Villar-Vidal M, Eraso E, Alkorta M, Hernández-Almaraz JL. Activities of fluconazole and voriconazole against bloodstream isolates of *Candida glabrata* and *Candida krusei*: a 14-year study in a Spanish tertiary medical centre. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31(3):266–71.
48. Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, Nishimoto AT, Barker KS, Rogers PD. Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-albicans *Candida* species. *Front Microbiol.* 2017;7:1–12.
49. Nishida R, Eriguchi Y, Miyake N, et al. Breakthrough candidemia with hematological disease: Results from a single-center retrospective study in Japan, 2009-2020. *Med Mycol.* 2023;61(6): myad056:1-8.
50. Keighley C, Cooley L, Morris AJ, Ritchie D, Clark JE, Boan P, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive candidiasis in haematology, oncology and intensive care settings, 2021. *Intern Med J.* 2021;51(S7):89–117.
51. Worth LJ, Harrison SJ, Dickinson M, van Diemen A, Breen J, Harper S, et al. *Candida auris* in an Australian health care facility: importance of screening high risk patients. *Med J Australia.* 2020;212(11):510-511.e1.
52. Drummond RA, Desai J V, Ricotta EE, Belkaid Y, Segre JA, Lionakis MS, et al. Article Long-term antibiotic exposure promotes mortality after systemic fungal infection by driving lymphocyte dysfunction and systemic escape of commensal bacteria: long-term antibiotic exposure promotes mortality after systemic fungal infection. *Cell Host Microbe.* 2022;30(7):1020-1033.e6.
53. Yapar N, Pullukcu H, Avkan-Oguz V, Sayin-Kutlu S, Ertugrul B, Sacar S, et al. Evaluation of species distribution and risk factors of candidemia: A multicenter case-control study. *Med Mycol.* 2010;49(1):26–31.
54. Keighley C, Chen SCA, Marriott D, Pope A, Chapman B, Kennedy K, et al. Candidaemia and a risk predictive model for overall mortality: A prospective multicentre study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):1–10.

55. Nadeem SG, Shafiq A, Hakim ST, Anjum Y, U. Kazm S. Effect of growth media, ph and temperature on yeast to hyphal transition in *Candida albicans*. Open J Med Microbiol. 2013;03(03):185–92.
56. Tong Y, Tang J. *Candida albicans* infection and intestinal immunity. Microbiol Res. 2017;198:27–35.
57. Kumamoto CA, Gresnigt MS, Hube B. The gut, the bad and the harmless: *Candida albicans* as a commensal and opportunistic pathogen in the intestine. Curr Opin Microbiol. 2020;56:7–15.
58. Martins N, Ferreira ICFR, Barros L, Silva S, Henriques M. Candidiasis: predisposing factors, prevention, diagnosis and alternative treatment. Mycopathologia. 2014;177(6):223–40.
59. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Executive summary: clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2015;62(4):409–17.
60. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing invasive candidiasis. J Clin Microbiol. 2018;56(5):1–9.
61. Barantsevich N, Barantsevich E. Diagnosis and treatment of invasive candidiasis. Antibiotics. 2022;11(6):718.
62. Donnelly PJ, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. Clin Infect Dis. 2020;71(6):1367–76.
63. Jamiu AT, Albertyn J, Sebolai OM, Pohl CH. Update on *Candida krusei*, a potential multidrug-resistant pathogen. Med Mycol. 2021;59(1):14–30.
64. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. Campion EW, editor. New Eng J Med. 2015;373(15):1445–56.
65. Kotey FC, Dayie NT, Tetteh-Uarcoo PB, Donkor ES. *Candida* bloodstream infections: changes in epidemiology and increase in drug resistance. Infect Dis. 2021;14:1-5.
66. Laposata M, Dighe A. “Pre-pre” and “post-post” analytical error: High-incidence patient safety hazards involving the clinical laboratory. Clin Chem Lab Med. 2007;45(6):712–9.

67. Sianipar O. Quality improvement efforts in pre-analytical phase. *Indon J Clin Pathol Med Lab*. 2019;26(1):118.
68. Hawkins R. Managing the pre- and post-analytical phases of the total testing process. *Ann Lab Med*. 2012;32(1):5–16.
69. Plebani M. The detection and prevention of errors in laboratory medicine. *Ann Clin Biochem*. 2010;47(2):101–10.
70. CLSI. Principles and procedures for blood cultures; approved guideline. clinical and laboratory standards institute. 2007;27:1-12.
71. Baron EJ, Weinstein MP, Yagupsky P, Welch DF, Wilson DM. *Cumitech 1C Blood cultures IV*. ASM Press. 2005.
72. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2018;67(6):e1–94.
73. Kozel TR, Wickes B. Fungal diagnostics. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(4).
74. Pitarch A, Nombela C, Gil C. Diagnosis of invasive candidiasis: from gold standard methods to promising leading-edge technologies. *Curr Top Med Chem*. 2018;18(16):1375–92.
75. Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, Evans SE, Gabe LM, Haydour Q, et al. Microbiological laboratory testing in the diagnosis of fungal infections in pulmonary and critical care practice: An official American thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(5):535–50.
76. Sabino R, Wiederhold N. Diagnosis from Tissue: Histology and identification. *J Fungi*. 2022;8(5):1–8.
77. Guarner J, Brandt ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(2):247–80.
78. Perry JD. Erratum: Correction for Perry, “A Decade of Development of Chromogenic Culture Media for Clinical Microbiology in an Era of Molecular Diagnostics” (*Clinical microbiology reviews* (2017) 30 2 (449-479)). *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(4):vii.
79. Bayona JVM, García CS, Palop NT, Cardona CG. Evaluation of a novel chromogenic medium for *Candida* spp. identification and

- comparison with CHROMagar™ *Candida* for the detection of *Candida auris* in surveillance samples. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;98(4):1-5.
80. Borman Andrew M, Fraser M, Elizabeth M Johnson. CHROMagar™ *Candida* Plus: A novel chromogenic agar that permits the rapid identification of *Candida auris*. *Med Mycol*. 2021;59(3):253–8.
 81. Zacharioudakis IM, Zervou FN, Mylonakis E. T2 magnetic resonance assay: Overview of available data and clinical implications. *J Fungi*. 2018;4(2):1-8
 82. Aarstehfar A, Daneshnia F, Kord M, Roudbary M, Zarrinfar H, Fang W, et al. Comparison of 21-Plex PCR and API 20C AUX, MALDI-TOF MS, and rDNA sequencing for a wide range of clinically isolated yeast species: Improved identification by combining 21-Plex PCR and API 20C AUX as an alternative strategy for developing countries. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:1–9.
 83. Keighley C, Cooley L, Morris AJ, Ritchie D, Clark JE, Boan P, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive candidiasis in haematology, oncology and intensive care settings, 2021. *Intern Med J*. 2021;51(S7):89–117.
 84. Mikulska M, Giacobbe DR, Furfaro E, Mesini A, Marchese A, Del Bono V, et al. Lower sensitivity of serum (1,3)- β -D-glucan for the diagnosis of candidaemia due to *Candida parapsilosis*. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(7):646.e5-646.e8.
 85. Fatriil AE, Robiatul Adawiyah, Retno Wahyuningsih. Pola kepekaan *Candida krusei* isolat Jakarta terhadap flukonazol. *J Indon Med Assoc*. 2020;70(6):110–4.
 86. Juneja D, Jain R, Singh O, Borah AK. *Candida* score: a predictor of mortality in patients with candidemia. *J Assoc Physicians India*. 2022;70(2):11–2.
 87. Mursinah, Ibrahim F, Wahid MH. Risk Factors and Scoring Systems for Patients with Candidemia at a Tertiary Hospital in Jakarta, Indonesia. *Acta Med Indon*. 2016;48:193–9.
 88. Ratridewi I, Juwita N, Putera MA, Nugroho S. Peran skor kandida sebagai metode diagnostik kandidiasis invasif terhadap neutropenia berat pada anak dengan keganasan. *Sari Pediatri*. 2021;22(6):351.

89. Gonzalez-Lara MF, Ostrosky-Zeichner L. Invasive candidiasis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2020;41:3–12.
90. Quindos G, Gil-Alonso S, Marcos-Arias C, Sevillano E, Mateo E, Jauregizar N, et al. Therapeutic tools for oral candidiasis: current and new antifungal drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;0–0.
91. Quindos G, Gil-Alonso S, Marcos-Arias C, Sevillano E, Mateo E, Jauregizar N, et al. Therapeutic tools for oral candidiasis: Current and new antifungal drugs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;0–0.
92. Tortorano AM, Prigitano A, Morroni G, Brescini L, Barchiesi F. Candidemia: evolution of drug resistance and novel therapeutic approaches. *Infect Drug Resist*. 2021;14:5543–53.



PUSAT MIKOSIS PARU INDONESIA

ISBN 978-623-8375-02-8

