

Profil *Candida* penyebab kandidemia dan pola kepekaan terhadap anti jamur pada pasien sakit kritis di Rumah Sakit Cipto Mangunkusuno

Mursinah, Fera Ibrahim, Mardiasuti H Wahid
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta Pusat, Indonesia
mursinah_my@yahoo.com

Abstract

*Candida species is important cause of nosocomial infection that lead to death and prolonged hospital stay. Guideline management of candidiasis by Infectious Diseases Society of America (IDSA) in 2009 proposed early antifungal therapy in critical patient with the risk of invasive candidiasis. Early identification of sepsis patient with high risk of fungal infection is challenging because long and low result from blood culture. Antifungal usage without appropriate indication can cause resistance to antifungal. The aim of the study is obtain data candida species that caused candidemia in Cipto Mangunkusuno hospital (RSCM) and sensitivity pattern to antifungal. This retrospective study used patient medical record from 2011-2014. This study had 117 candidemia case in RSCM during 2011-2014. Every year candidemia was dominated by *Candida tropicalis*, *Candida albicans*, and *Candida parapsilosis* with trend the increase number of *Candida tropicalis* since 2013. Susceptibility pattern of *Candida* that cause candidemia in RSCM from 71 isolat tested the result was 86% spesies *Candida* flukonazol sensitive, 99% vorikonazol sensitive, 97% amfoterisin B sensitive and 100% flusitosin sensitive.*

Keywords: *Candidemia; Candida; antifungal*

Abstrak

Spesies *Candida* merupakan penyebab penting infeksi nosokomial yang menyebabkan kematian dan lama rawat lebih lama. Pedoman tentang penatalaksanaan kandidiasis oleh *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* tahun 2009 mendukung pemberian terapi antijamur secara dini pada pasien sakit kritis dengan faktor risiko kandidiasis invasif. Identifikasi awal pasien dengan tanda sepsis yang berisiko tinggi terinfeksi jamur merupakan tantangan karena lama dan rendahnya hasil kultur jamur dari darah. Penggunaan antijamur tanpa indikasi yang tepat dapat menyebabkan resistensi terhadap antijamur. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan data spesies penyebab kandidemia dan kepekaan terhadap antijamur pada infeksi *Candida* di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM). Penelitian ini menggunakan data dari rekam medik pasien tahun 2011-2014. Selama masa penelitian didapatkan 117 kasus kandidemia di RSCM. Setiap tahun spesies penyebab kandidemia didominasi oleh *Candida tropicalis*, *Candida albicans*, dan *Candida parapsilosis* dengan kecenderungan peningkatan kasus *Candida tropicalis* sejak tahun 2013. Pola kepekaan *Candida* penyebab kandidemia di RSCM dari 71 isolat yang diuji didapatkan hasil 86% spesies *Candida* peka terhadap flukonazol, 99% peka vorikonazol, 97% peka amfoterisin B dan 100% peka terhadap flusitosin.

Kata kunci : *Kandidemia; Candida; antijamur*

Pendahuluan

Spesies *Candida* merupakan penyebab penting infeksi nosokomial yang menyebabkan kematian dan lama rawat lebih lama.¹ *Candida* menjadi penyebab ke empat infeksi aliran darah nosokomial di Amerika Serikat dengan kematian lebih dari 40% walaupun sudah diterapi antijamur.²

Kandidemia didefinisikan sebagai adanya spesies *Candida* dalam darah. Hampir 67% pasien dengan kandidiasis invasif di ICU didiagnosis atas dasar kandidemia.³ Spesies *Candida* menjadi penyebab sekitar 5% dari kasus sepsis berat dan syok sepsis serta menjadi penyebab ke empat infeksi aliran darah di Amerika Serikat.⁴ Infeksi jamur invasif yang pada awalnya terutama disebabkan karena *C. albicans* kini semakin banyak

disebabkan oleh *C. non albicans* yang kemungkinan terjadi karena konsep terapi profilaksis.^{3,5,6}

Terdapat lebih dari 150 species *Candida*, tapi hanya sedikit yang dianggap patogen bagi manusia, yaitu *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis* dan *C. glabrata*. *Candida spp* umumnya merupakan biota normal pada mukosa, kulit, saluran cerna dan merupakan penyebab utama infeksi jamur. Pada pasien imunokompromis, jamur ini mampu menyebabkan penyakit di berbagai tempat sedangkan pada individu dengan sistem imun yang sempurna, infeksi terlokalisir dan terbatas.⁷

Saat ini di RSCM belum tersedia data tentang pola kepekaan *Candida* penyebab kandidemia . Data pola kepekaan *Candida* yang diisolasi merupakan hal yang penting untuk monitoring terjadinya resistensi terhadap antijamur di RSCM. Terjadinya resistensi antijamur pada spesies *Candida* yang diuji, mengakibatkan terbatasnya pilihan antijamur untuk spesies penyebab tersebut. Pengetahuan spesies penyebab dan pola kepekaannya dapat digunakan sebagai dasar pemilihan antijamur yang tepat untuk pasien.⁸ Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan data spesies penyebab kandidemia dan kepekaan terhadap antijamur pada infeksi *Candida* di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo (RSCM) sehingga pemberian terapi antijamur menjadi lebih rasional.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian *cross-sectional* dari data rekam medis pasien yang dirawat di RSCM tahun 2011-2014. Penelitian dilakukan di Instalasi Farmasi, Instalasi Rekam Medik, ICU RSCM dan Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI sejak Desember 2014-Mei

2015. Data jumlah kasus kandidemia dan nomer rekam medis masing-masing pasien dengan kandidemia diperoleh dari Instalasi Farmasi RSCM, Instalasi Rekam Medik, ruang rawat ICU dewasa. Data laboratorium semua pasien dengan kandidemia dikumpulkan dari instalasi rekam medik RSCM dan laboratorium mikrobiologi klinik FKUI.

Populasi penelitian ini adalah semua pasien sepsis (dewasa, bayi dan anak-anak) yang dirawat di RSCM yang dilakukan kultur darah pada tahun 2011-2014 dan hasil kultur darahnya menunjukkan kandidemia. Kriteria inklusi untuk kasus yaitu setidaknya terdapat 1 kultur darah positif untuk *Candida spp* dan terdapat tanda atau gejala infeksi. Data yang diambil merupakan data hasil kultur darah pertama yang menunjukkan kandidemia. Kriteria eksklusiyaitupasien dengan data rekam medik tidak lengkap atau hasil kulturnya secara klinis tidak sesuai.

Untuk pengolahan data maka data yang diperoleh berupa angka prevalensi akan disajikan dalam bentuk tabel dan narasi. Perhitungan analisis dilakukan menggunakan program SPSS 11,5. Penelitian ini sudah mendapat persetujuan komite etik penelitian FKUI karena menggunakan data rekam medis pasien.

Hasil

Selama masa penelitian didapatkan 117 kasus kandidemia di RSCM. Jumlah kasus kandidemia sejak tahun 2011 sampai 2014 ditampilkan pada gambar 1. Berdasarkan gambar 1. terlihat bahwa kasus kandidemia didapatkan setiap tahun dan jumlah kasus terbanyak terjadi pada tahun 2013. Spesies *Candida* penyebab kandidemia dapat dilihat pada tabel 1.



Gambar 1. Jumlah kasus kandidemia di RSCM tahun 2011-2014

Berdasarkan tabel 1 dapat dilihat bahwa kandidemia di RSCM disebabkan oleh *Candida albicans* dan *Candida non albicans*. Hampir setiap tahun jumlah infeksi karena *Candida tropicalis* lebih banyak dibandingkan *Candida albicans*. Setiap tahun spesies penyebab kandidemia didominasi oleh *Candida tropicalis*, *Candida albicans*, dan *Candida parapsilosis* dengan kecenderungan peningkatan kasus *Candida tropicalis* sejak tahun 2013. Sejak tahun 2012 juga diidentifikasi *Candida krusei* dan *Candida glabrata*. Hasil studi ini sama dengan studi Wahyuningsih dkk⁹ pada tahun 2008 yang mendapatkan *C. tropicalis* sebagai penyebab terbanyak kandidemia pada neonatus di RSCM.

Terjadinya kasus kandidemia terutama karena *Candida non albicans* cukup

menjadi perhatian dalam penatalaksanaan pasien karena spesies tersebut memiliki kepekaan yang beragam terhadap antijamur empirik yang umum digunakan terutama flukonazol. *Candida krusei* memiliki resistensi intrinsik terhadap antijamur golongan azol yaitu flukonazol¹⁰ sedangkan *Candida glabrata* kepekaannya beragam terhadap flukonazol sehingga sebaiknya dilakukan tes kepekaan antijamur jika diidentifikasi kedua spesies *Candida* tersebut.

Total 117 pasien kandidemia ternyata 46 pasien (39%) tanpa hasil resistensi. Dari 71 kasus yang diuji kepekaan didapatkan pola kepekaan *Candida* terhadap antijamur yang hasilnya dapat dilihat pada tabel 2, tabel 3 dan tabel 4.

Tabel 2.
Pola kepekaan *Candida* terhadap antijamur pada pasien kandidemia di RSCM tahun 2011-2014 (% sensitif)

Tahun	flukonazol (n=61)	vorikonazol (n=70)	amfoterisin B (n=57)	flusitosin (71)	Tidak diuji
2011	100% (17)	100% (5)	100% (5)	100% (5)	6
2012	92 % (12)	100% (13)	92% (12)	100% (13)	8
2013	81% (38)	98% (46)	98% (46)	100% (47)	10
2014	100% (6)	100% (6)	100% (6)	100% (6)	22
Total	86%	99%	97%	100%	46

Berdasarkan tabel 2 dapat dilihat bahwa resistensi *Candida* terhadap antijamur didapatkan sejak tahun 2012 yaitu adanya isolat yang resisten flukonazol dan amfoterisin B. Sekitar 86% isolat *Candida* yang diuji sensitif terhadap flukonazol. Pada tahun 2013 persentase isolat *Candida* yang peka flukonazol mengalami penurunan dibandingkan dua tahun sebelumnya sedangkan pada tahun 2014

terjadinya penurunan kepekaan ini tidak dapat disingkirkan karena banyaknya isolat yang tidak diuji kepekaannya. Pada tahun 2013 juga didapatkan 2% isolat *Candida* yang resisten vorikonazol. Pada tahun 2012 dan 2013 telah terjadi resistensi terhadap beberapa antijamur yaitu terhadap flukonazol, vorikonazol dan amfoterisin B.

Tabel 3.
Pola kepekaan *Candida* terhadap flukonazol dan vorikonazol berdasarkan spesies pada pasien kandidemia di RSCM (% sensitif)

Spesies <i>Candida</i>	flukonazol				vorikonazol				tidak diuji
	2011	2012	2013	2014	2011	2012	2013	2014	
<i>C. albicans</i> (n=29)	100	100	88	100	100	100	100	100	12
<i>C. tropicalis</i> (n=40)	0	100	100	100	0	100	100	100	22
<i>C. parapsilosis</i> (n=30)	100	100	88	100	100	100	94	100	6
<i>C. krusei</i> (n=11)	0	50	14	0	0	100	100	0	2
<i>C. glabrata</i> (n=4)	0	0	100	0	0	0	100	0	2
<i>C. spesies</i> (n=3)	100	0	0	0	100	0	0	0	2

Tabel 4.
Pola kepekaan *Candida* terhadap amfoterisin B dan flusitosin berdasarkan spesies pada pasien kandidemia di RSCM (% sensitif)

Spesies <i>Candida</i>	amfoterisin B				flusitosin				tidak diuji
	2011	2012	2013	2014	2011	2012	2013	2014	
<i>C. albicans</i> (n=29)	100	100	100	100	100	100	100	100	12
<i>C. tropicalis</i> (n=40)	0	100	100	100	0	100	100	100	22
<i>C. parapsilosis</i> (n=30)	100	100	94	100	100	100	100	100	6
<i>C. krusei</i> (n=11)	0	100	100	0	0	100	100	0	2
<i>C. glabrata</i> (n=4)	0	0	100	0	0	0	100	0	2
<i>C. spesies</i> (n=3)	100	0	0	0	100	0	0	0	2

Pada tabel 3 dan 4 dapat dilihat bahwa spesies *Candida* dengan kepekaan 100% terhadap keempat antijamur yang diuji yaitu *C. tropicalis*, *C. glabrata* dan *C. spesies* sedangkan *C. albicans* sudah ada yang resisten flukonazol. Semua spesies

Candida yang diuji memiliki kepekaan 100% terhadap flusitosin. *Candida albicans* umumnya sensitif terhadap keempat jenis antijamur yang diuji kecuali pada tahun 2013 terjadi penurunan kepekaan terhadap flukonazol (menjadi

88%) sedangkan pada tahun 2014 kemungkinan penurunan kepekaan belum dapat disingkirkan karena terdapat 22 isolat yang tidak diuji kepekaan. Pada tahun 2013 didapatkan 12% *C. parapsilosis* yang resisten flukonazol, 6% resisten vorikonazol dan amfoterisin B.

Isolat dengan resistensi tertinggi terhadap flukonazol yaitu *C. krusei*. Pada tahun 2012 didapatkan isolat *C. krusei* yang resisten flukonazol dan terjadi peningkatan resistensi pada spesies ini terhadap flukonazol di tahun 2013 sedangkan terhadap ketiga antijamur lain yang diuji, spesies ini masih memiliki kepekaan 100%. Pada penelitian ini *C. glabrata* memiliki kepekaan yang baik terhadap semua antijamur yang diuji termasuk terhadap flukonazol.

Pembahasan

Besarnya kasus kandidemia pada tahun 2013 kemungkinan karena klinisi semakin peduli untuk melakukan pemeriksaan kultur untuk mengetahui mikroorganisme penyebab sepsis pada pasien agar dapat memberikan terapi definitif. Ketiadaan data kandidemia di rumah sakit menyebabkan tidak tersedianya data dasar jumlah kandidemia saat kondisi biasa sehingga sulit untuk menyatakan suatu kasus sebagai KLB.

Total 117 pasien kandidemia ternyata 46 kasus (39%) tanpa hasil resistensi. Besarnya persentase spesies *Candida* yang tidak dilakukan uji kepekaan cukup disayangkan karena klinisi tidak dapat mengetahui terapi definitif yang sebaiknya diberikan pada pasien sehingga selalu ada kemungkinan terjadi kegagalan terapi. Pemberian antijamur sistemik berdasarkan hasil identifikasi dan uji kepekaan antijamur secara akurat dan tepat waktu sangat penting untuk penatalaksanaan yang optimal.⁶

Sekitar 86% isolat *Candida* yang diuji sensitif terhadap flukonazol dan didapatkan 1% isolat *Candida* yang resisten vorikonazol. Persentase isolat

Candida yang peka flukonazol di RSCM sedikit lebih rendah dibandingkan hasil studi Pfaller dkk⁶ pada tahun 2009 yang mendapatkan 90,1% isolat *Candida* yang diuji masih peka terhadap flukonazol dan didapatkan 5% isolat *Candida* resisten terhadap vorikonazol.⁵ Terjadinya resistensi terhadap beberapa antijamur pada tahun 2012 dan 2013 kemungkinan karena perubahan pola penyebab dimana spesies yang peka (terutama *C. albicans*) digantikan spesies lain yang berkurang kepekaannya akibat penggunaan antijamur sebelumnya sehingga terjadi tekanan seleksi (*selection pressure*). Adanya pajanan terdahulu terhadap antijamur seperti profilaksis khususnya dengan azol dan dengan ekhinokandin (jumlahnya lebih sedikit) telah dihubungkan dengan terjadinya infeksi dengan spesies *Candida* yang resisten.^{11,12} Oleh karena itu pemberian antijamur harus diberikan secara tepat karena pemakaian antijamur dapat memicu resistensi.

Pada tahun 2013 didapatkan *C. parapsilosis* yang resisten flukonazol, vorikonazol dan amfoterisin B. Hal ini cukup menjadi perhatian karena umumnya *C. parapsilosis* peka terhadap flukonazol dan memiliki penurunan kepekaan terhadap ekhinokandin⁶ sehingga jika didapatkan *C. parapsilosis* yang resisten flukonazol, vorikonazol atau amfoterisin B maka pilihan antijamur menjadi semakin terbatas. Spesies penyebab kandidemia di RSCM yang didominasi oleh *Candida tropicalis*, *Candida albicans*, dan *Candida parapsilosis* masih memiliki kepekaan yang cukup baik terhadap flukonazol sehingga jika didapatkan ketiga spesies ini sebagai penyebab maka flukonazol dapat menjadi pilihan terapi.

Pada penelitian ini besarnya persentase *C. krusei* dari spesimen darah yang resisten flukonazol (50% pada tahun 2012 dan 86% pada tahun 2013) sedikit lebih rendah dibandingkan dengan studi Pfaller dkk⁵ yang mendapatkan hasil sekitar 74,5%. *Candida crusei* ada yang peka terhadap flukonazol tetapi jika

didapatkan spesies ini pada pasien maka sebaiknya pasien tidak diberikan flukonazol karena *Candida krusei* memiliki resistensi intrinsik terhadap flukonazol. Pada penelitian ini *C.glabrata* memiliki kepekaan yang baik terhadap semua antijamur yang diuji termasuk terhadap flukonazol. Hasil ini berbeda dengan studi Pfaller dkk⁵ yang mendapatkan hasil 16% *C. glabrata* resisten terhadap flukonazol dan 60% isolat yang resisten flukonazol tersebut ternyata resisten pula terhadap vorikonazol. Oleh karena itu perlu dilakukan uji kepekaan jamur terhadap antijamur jika didapatkan *C. krusei* dan *C. glabrata* sebagai penyebab kandidemia pada pasien.

Penelitian ini memiliki kelemahan antara lain jumlah sampel yang terbatas karena kasus kandidemia yang cukup jarang, data hasil kultur tidak selalu dicatat/ disimpan di semua bangsal perawatan di RSCM dan jumlah antijamur yang diperiksa kepekaannya hanya empat obat dan belum mencakup antijamur golongan ekhinokandin.

Kesimpulan

Kandidemia di RSCM disebabkan oleh *Candida albicans* dan *Candida non albicans*. Setiap tahun spesies penyebab kandidemia didominasi oleh *Candida tropicalis*, *Candida albicans*, dan *Candida parapsilosis* dengan kecenderungan peningkatan kasus *Candida tropicalis* sejak tahun 2013. Pola kepekaan *Candida* penyebab kandidemia di RSCM dari 71 isolat yang diuji didapatkan hasil 86% spesies *Candida* peka terhadap flukonazol, 99% peka vorikonazol, 97% peka amfoterisin B dan 100% peka terhadap flusitosin.

Saran

Perlunya dilakukan pencatatan berkala data infeksi terkait rumah sakit khususnya kejadian kandidemia di seluruh ruangan perawatan, perlunya monitoring

pola kepekaan jamur dan penyusunan kebijakan atau pedoman penggunaan antijamur berdasarkan monitoring hasil uji kepekaan.

Ucapan Terima kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Direktur RS Cipto Mangunkusumo, Kepala Bagian Penelitian RS Cipto Mangunkusumo, Kepala Instalasi Farmasi RS Cipto Mangunkusumo, Kepala Bagian Rekam Medik RS Cipto Mangunkusumo, seluruh staf laboratorium mikrobiologi klinik FKUI yang telah banyak membantu penulis melakukan penelitian di RS Cipto Mangunkusumo.

Daftar Rujukan

1. Vincent J. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA* 2009;302.
2. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, et al. Epidemiology and Outcomes of Candidemia in 2019 Patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance Registry. *Clinical Infectious Diseases* 2009;48:1695-703.
3. Leroy O, gangneux J-P, Montravers P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in france (2005-2006). *Crit Care Med* 2009;37:1612-18.
4. Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence* 2014;5:161-9.
5. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* Species to Fluconazole and Voriconazole as Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion. *Journal of Clinical Microbiology* 2010;48:1366-77
6. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. *Candida* Bloodstream Infections: Comparison of Species Distributions and Antifungal Resistance Patterns in Community-Onset and Nosocomial Isolates in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 2008-2009. *Antimicrobial Agent and Chemotherapy* 2011;55:561-6.
7. Mahon C, Lehman D, Manuselis G. *Textbook of diagnostic microbiology*. 4th ed 2011.

8. Bassetti M, Mikulska M, Viscoli C. Bench-to bedside review: Therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit *Critical Care* 2010;14.
9. Wahyuningsih R, Rozaliyani A, Jannah S, Amir I, Prihartono J. Kandidemia pada neonatus yang mengalami kegagalan terapi antibiotik. *Majalah Kedokteran Indonesia* 2008;58.
10. Kanafani ZA, Perfect JR. Resistance to Antifungal Agents: Mechanisms and Clinical Impact. *Clinical Infectious Diseases* 2008;46:120-8.
11. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemotherapy* 2011;55:532-8.
12. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, et al. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002–2010). *Intensive Care Med* 2014;40:1303–12