

**PROPORSI CANDIDEMIA PADA PENDERITA SEPSIS YANG  
PENYEBABNYA TIDAK TERIDENTIFIKASI DENGAN  
METODE DETEKSI OTOMATIS BACT/ALERT**

*Proportion of Candidemia in Sepsis Patients with Unidentified Causes by  
Automated BacT/Alert Detection Methods*



Oleh:

**dr. Valentine Hursepuny**

**C195201001**

Pembimbing 1:

**dr. Baedah Madjid, Sp.M.K., Subsp. Vir. (K)**

Pembimbing 2:

**dr. Firdaus Hamid, Ph.D., Sp.M.K., Subsp. Bakt. (K)**

**PROGRAM STUDI MIKROBIOLOGI KLINIK  
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
2023**

**PROPORSI CANDIDEMIA PADA PENDERITA SEPSIS YANG  
PENYEBABNYA TIDAK TERIDENTIFIKASI DENGAN  
METODE DETEKSI OTOMATIS BACT/ALERT**

**Karya Akhir**

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis**

**Program Studi Mikrobiologi Klinik**

**Disusun dan diajukan oleh**

**VALENTINE HURSEPUNY**

**Kepada**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS MIKROBIOLOGI KLINIK  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**

**2023**

**KARYA AKHIR****PROPORSI CANDIDEMIA PADA PENDERITA SEPSIS YANG  
PENYEBABNYA TIDAK TERIDENTIFIKASI DENGAN METODE  
DETEKSI OTOMATIS BACT/ALERT**

Disusun dan diajukan oleh :  
**VALENTINE HURSEPUNY**  
Nomor Pokok : C195201001

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis  
Pada Tanggal 15 Juni 2023  
Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui  
**Komisi Penasehat**

Pembimbing Utama



dr. Baedah Madjid, Sp.MK., Subsp. Vir.(K)

Pembimbing Anggota



dr. Firdaus Hamid, Ph.D., Sp.MK., Subsp. Bakt.(K)

Kepala Program Studi  
Mikrobiologi Klinik UNHAS

**Prof. dr. Mochammad Hatta, Plt.D., Sp.MK.,  
Subsp. Bakt. (K)**  
NIP. 19570416 198503 1 001

Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS

**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGH., Sp.GK.**  
NIP. 19680530 199603 2 001

## PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Valentine Hursepuny

Nomor Pokok : C195201001

Program Studi : Mikrobiologi Klinik

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Proporsi Candidemia pada Penderita Sepsis yang Penyebabnya Tidak Teridentifikasi dengan Metode Deteksi Otomatis BacT/Alert" ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, dan bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 12 Mei 2023



Yang menyatakan,

VALENTINE HURSEPUNY

## UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas kasih-Nya sehingga tesis dengan judul “Proporsi Candidemia pada Penderita Sepsis yang Penyebabnya Tidak Teridentifikasi dengan Metode Deteksi Otomatis BacT/Alert” dapat terselesaikan dengan baik. Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya juga saya sampaikan kepada:

1. Kedua orang tua atas segala doa dan dukungan selama menempuh pendidikan.
2. dr. Baedah Madjid, Sp.M.K., Subsp. Vir. (K) sebagai penasehat utama yang telah membimbing dan mengarahkan penulis dalam penyusunan tesis ini.
3. dr. Firdaus Hamid, Ph.D., Sp.M.K., Subsp. Bakt. (K) selaku Sekretaris Program Studi Mikrobiologi Klinik dan juga selaku anggota penasehat yang telah membimbing dan mengarahkan dalam penyusunan tesis ini.
4. Prof. dr. Moch. Hatta, Ph.D, Sp.M.K., Subsp. Bakt. (K) selaku Ketua Program Studi Mikrobiologi Klinik dan juga selaku tim penilai yang telah meluangkan waktu dan memberi saran perbaikan tesis ini.
5. Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., Sp.M.K, Subsp. Bakt. (K) selaku tim penilai yang telah meluangkan waktu dan memberi saran perbaikan tesis ini.
6. dr. Yoeke D. Rasita, M.Ked.Klin, Sp.M.K. selaku tim penilai yang telah meluangkan waktu dan memberi saran perbaikan tesis ini.
7. Para dosen dan teman-teman Prodi Mikrobiologi Klinik khususnya dr. A.R. Sultan, DMM, M.Sc, Ph.D, Sp.MK, Superbugs dan Coccobasil atas bantuan, dukungan dan dorongan semangatnya.
8. dr. Beytrihs H.G. Pattiasina dan adik-adik Gideon, Alex dan Joy atas dukungan dan motivasi yang diberikan selama menempuh pendidikan.
9. Dekan dan Civitas Akademika Fakultas Kedokteran Universitas Pattimura Ambon dr. Bertha J. Que, Sp.S, M.Kes, dr. Laura B.S. Huwae, Sp.S, M.Kes dan Ibu Yuniasih M.J. Taihuttu, S.Si, M.Sc atas dukungan yang diberikan selama ini.

Penulis persembahkan tesis ini sebagai rasa terima kasih yang tulus. Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga kami mengharapkan kritik dan saran untuk perbaikannya.

Makassar, 01 Juni 2023

Valentine Hursepuny

## ABSTRAK

VALENTINE.HURSEPUNY *Proporsi Candidemia pada Penderita Sepsis yang Penyebabnya Tidak Teridentifikasi dengan Metode Deteksi Otomatis (dibimbing oleh Baedah Madjid dan Firdaus Hamid).*

Sepsis sering disebabkan oleh spesies *Candida* dan memiliki tingkat kematian yang tinggi, selain memperpanjang rawat inap dan menaikkan biaya, yang telah meningkat dalam beberapa tahun. Penelitian ini bertujuan mengetahui proporsi *candidemia* yang tidak teridentifikasi dengan metode konvensional pada kasus sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Pendidikan Tinggi Nasional Universitas Hasanuddin Makassar. Penelitian ini menggunakan metode observatif deskriptif dengan pendekatan *Cross sectional*. Sampel penelitian ini adalah sampel darah pada pasien sepsis dengan permintaan biakan darah di Laboratorium Mikrobiologi Rumah Sakit Pendidikan Universitas Hasanuddin Makassar. Spesies *Candida* yang diidentifikasi dari darah penderita sepsis menggunakan metode *multiplex PCR*. Darah dari 113 penderita sepsis yang diperiksa menggunakan *multiplex PCR* tidak ditemukan DNA dari *Candida*. Penderita sepsis terbanyak pada usia lanjut dengan faktor risiko sepsis terbanyak dengan imunitas yang rendah. Penelitian ini menunjukkan kasus *candidemia* pada penderita sepsis tergolong rendah. Jumlah sel *Candida* yang sedikit dalam darah sehingga tidak terdeteksi dengan pemeriksaan *multiplex PCR*. Deteksi *Candida* sebaiknya lebih difokuskan ke sumber infeksi.

Kata kunci: candidemia, sepsis, spesies *candida*, deteksi molekuler



## ABSTRACT

VALENTINE HURSEPUNY. *Candidemia Proportion in Sepsis Patients with Unidentified Causes by Bact/Alert Automated Detection Method* (supervised by Baedah Madjid and Firdaus Hamid)

Sepsis is frequently caused by *Candida* species and has a high fatality rate, in addition to lengthening hospital stays and raising costs, which have increased in several years. The research aims at investigating the candidemia proportion that is not found using the traditional techniques in the sepsis patients in the Hasanuddin University Hospital, Makassar. The research used the cross-sectional design combining the descriptive observational methodology. The multiplex PCR technique was used to identify *Candida* species in the blood specimen of the sepsis patients. A total 113 of blood samples were collected for the Molecular identification of *Candida* species in the Microbiology Laboratory of the Hasanuddin University Hospital, Makassar. No *Candida* DNA was found in the blood samples from 113 blood sepsis patients using the multiplex PCR. Most of the sepsis patients were elderly, and risk factors were higher in immunosuppressed individuals. The research result indicates that the candidemia in the sepsis patients is low. This is due to the low number of *Candida* cells in the blood, which cannot be detected by the multiplex PCR. Focusing on the source of the infection will help to identify the *Candida* species.

Key-words: Candidemia, *Candida* species, sepsis, molecular assay



## DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK.....	vi
ABSTRACT .....	vii
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR ISTILAH, SINGKATAN DAN LAMBANG.....	xiii
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1. Latar Belakang .....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	2
1.3. Pertanyaan Penelitian.....	2
1.4. Tujuan Penelitian .....	2
1.4.1. Tujuan Umum .....	2
1.4.2. Tujuan Khusus .....	2
1.5. Manfaat Penelitian .....	3
1.5.1. Manfaat Akademik .....	3
1.5.2. Manfaat untuk Instansi Kesehatan .....	3
1.5.3. Manfaat untuk Peneliti.....	3
1.6. Ruang Lingkup .....	3
1.7. Kebaruan Penelitian .....	3
<b>BAB II PEMBAHASAN.....</b>	<b>4</b>
2.1. <i>Candidemia</i> .....	4
2.1.1. Definisi <i>Candidemia</i> .....	4
2.1.2. Epidemiologi <i>Candidemia</i> .....	4
2.1.3. Faktor Risiko <i>Candidemia</i> .....	5
2.1.4. Etiologi <i>Candidemia</i> .....	6
2.1.5. Karakteristik Spesies <i>Candida</i> .....	7
2.1.6. Patomekanisme <i>Candidemia</i> .....	11
2.1.7. Manifestasi Klinik <i>Candidemia</i> .....	13
2.1.8. Diagnosis Mikrobiologi <i>Candidemia</i> .....	13
2.1.9. Penatalaksanaan <i>Candidemia</i> .....	17
2.1.10. Komplikasi <i>Candidemia</i> .....	20
2.1.11. Prognosis <i>Candidemia</i> .....	21
2.1.12. Pengendalian/Pencegahan <i>Candidemia</i> .....	21
2.2. Sepsis .....	22



2.2.1.	Definisi Sepsis <i>Candidemia</i> .....	22
2.2.2.	Epidemiologi Sepsis <i>Candidemia</i> .....	22
2.2.3.	Patomekanisme Sepsis <i>Candidemia</i> .....	22
2.2.4.	Manifestasi Klinis Sepsis <i>Candidemia</i> .....	23
2.2.5.	Kerangka Pikir.....	24
BAB III KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL .....		25
3.1.	Kerangka Konsep .....	25
3.2.	Definisi Operasional.....	26
3.2.1.	Darah Penderita .....	26
3.2.2.	Spesies <i>Candida</i> .....	26
3.2.3.	Kelompok Usia Penderita .....	30
3.2.4.	Faktor Risiko .....	30
BAB IV METODE PENELITIAN .....		33
4.1.	Jenis Penelitian.....	33
4.1.1.	Tempat Penelitian (Pengambilan Data).....	33
4.2.	Populasi dan Sampel Penelitian .....	33
4.2.1.	Populasi Penelitian.....	33
4.2.2.	Subyek Penelitian .....	33
4.3.	Kriteria Subyek Penelitian.....	34
4.3.1.	Kriteria Inklusi Subyek Penelitian .....	34
4.3.2.	Kriteria Eksklusi.....	34
4.4.	Jumlah Subyek .....	34
4.5.	Alur Penelitian .....	35
4.6.	Prosedur Kerja.....	36
4.6.1.	Persiapan.....	36
4.6.2.	Pengambilan Data Usia Penderita .....	36
4.6.3.	Pengambilan Data Faktor Resiko pada Penderita .....	36
4.6.4.	Pengambilan Darah .....	38
4.6.5.	Transportasi dan Penyimpanan Darah .....	38
4.6.6.	Pemeriksaan <i>Multiplex</i> PCR pada Darah Penderita .....	38
4.7.	Alat dan Bahan Penelitian.....	43
4.8.	Cara Pengambilan dan Pengumpulan Data .....	44
4.9.	Pengolahan dan Analisa Data.....	44
4.10.	Aspek Etika Penelitian .....	44
BAB V PEMBAHASAN DAN HAMBATAN PENELITIAN.....		46
5. 2.	Pembahasan .....	49

5. 3. Hambatan Penelitian .....	51
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN .....	52
6. 1. Kesimpulan.....	52
6. 2. Saran .....	52
DAFTAR PUSTAKA.....	53
LAMPIRAN .....	58
Lampiran 1 Jadwal Pelaksanaan .....	58
Lampiran 2 Surat izin Penelitian .....	59
Lampiran 3 Etik Penelitian .....	60
Lampiran 4 Data Penelitian.....	62

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Tes Diagnosis untuk Candidemia.....	13
Tabel 2.2 Jenis spesimen dan pemeriksaan untuk diagnosis Candidemia .....	14
Tabel 2.3 Rekomendasi IDSA dan ECMID untuk Tatalaksana Candidemia .....	18
Tabel 5 1 Distribusi Penderita Sepsis yang Dirawat di RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar, Berdasarkan spesies Candida yang Diisolasi dari Darah.....	46
Tabel 5 2 Distribusi Penderita Sepsis yang Dirawat di RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar, Berdasarkan Kelompok Usia .....	46
Tabel 5 3 Distribusi Penderita Sepsis Candidemia yang Dirawat di RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar, Berdasarkan Faktor Risiko .....	47
Tabel 5.4 Hasil Kultur Darah dan Multiplex PCR Candida sp. ....	47
Tabel 5.5 Skor Candida .....	48
Tabel 6. 5 Hasil Multiplex PCR .....	72

## DAFTAR GAMBAR

<b>Gambar 2. 1</b> Pohon filogenetik menunjukkan hubungan antara <i>Candida</i> dari clade CTG dan spesies <i>Candida</i> patogen lainnya .....	7
<b>Gambar 2.2</b> Morfologi pertumbuhan <i>Candida albicans</i> . .....	8
<b>Gambar 2.3.</b> Gambaran mikroskopik <i>Candida kefyr</i> .....	10
<b>Gambar 2.4</b> Gambaran mikroskopik <i>Candida lusitanae</i> .....	11
<b>Gambar 2.5</b> Patogenesis candidiasis invasif.....	12
<b>Gambar 2.6</b> Tes molekuler untuk diagnosis infeksi <i>Candida</i> invasif.....	16
<b>Gambar 2.7</b> Pengelolaan kandidiasis invasif.....	20
<b>Gambar 2.8.</b> Gel agarose dari produk PCR primer Set 1 .....	68
<b>Gambar 2.9.</b> Gel agarose dari produk PCR primer Set 2 .....	69
<b>Gambar 2.10.</b> Gel agarose dari produk PCR primer Set 3 .....	70
<b>Gambar 2.11.</b> Gel agarose dari produk PCR primer Set 4 .....	71

## DAFTAR ISTILAH, SINGKATAN DAN LAMBANG

Singkatan/Lambang	Arti dan Penjelasan
%	Persen
°	Derajat
>	Lebih dari
<	Kurang dari
≥	Lebih dari sama dengan
±	Kurang lebih
µl	Mikroliter
AMB	Amphotericin
BAL	Brochoalveolar Lavage
BC	Blood Culture
BDG	β-D-Glucan
C	Celcius
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
cm	Sentimeter
CVC	Catheter Vena Central
DC	Sel Dendritik
DNA	Deoxyribonucleic acid
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
HAIs	Healthcare-associated infections
ICU	Intensive Care Unit
IDSA	Infectious Disease Society of America
ITS2	Internal transcribed spacer 2
MALDI-TOF-MS	Matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry
ml	Mililiter
MAP	Mean Artery Pressure
PCR	Polymerase chain reaction
PMN	Polimorfonuklear
QoE	Quality of evidence
rRNA	Ribosomal Ribonucleic acid
RSPTN	Rumah Sakit Pendidikan Tinggi Nasional
SDA	Sabouraud Dextrose Agar
SoR	Strength of recommendation

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

*Candidemia* adalah infeksi spesies *Candida* pada aliran darah yang dapat dideteksi dengan biakan darah penderita (Reiss et al., 2012, Munoz et al., 2010, Liu et al., 2017).

Insiden *candidemia* meningkat setiap tahun, beberapa studi menunjukkan bahwa *candidemia* menyebabkan angka mortalitas yang tinggi dan meningkatkan lama rawat dan biaya perawatan. Saat ini, belum ada studi di Indonesia yang meneliti tentang *Candidemia* pada usia dewasa (Kalista et al., 2017). Pada beberapa studi didapatkan prevalensi *Candidemia* berkisar antara 1% dan 8%. Karena tingginya angka mortalitas dan morbiditas *Candidemia*, setiap rumah sakit harus menentukan dan menganalisa data surveilans spesifik untuk spesies *Candida* dan kepekaan antijamur (Durdu et al., 2018, Delaloye et al., 2014). Infeksi aliran darah yang disebabkan oleh spesies *Candida* menjadi masalah kesehatan yang serius dengan angka kematian yang tinggi berkisar antara 20-49% terutama pada penderita yang tidak menerima terapi antijamur yang tepat (McCarty et al., 2021, Kalista et al., 2017).

Biakan darah menjadi metode standar baku emas untuk mengidentifikasi spesies *Candida* dan uji kepekaan antijamur. Namun, biakan darah memiliki sensitivitas yang rendah dan membutuhkan waktu pemeriksaan yang lama. Diagnosis *candidemia* membutuhkan waktu yang cepat untuk memulai terapi antijamur yang tepat. Diagnosis laboratorium *candidemia*, dengan biakan darah yang digunakan sebagai alat diagnostik untuk *candidemia*, ternyata gagal mendeteksi hingga 65% kasus. Hal ini disebabkan karena gambaran klinis *candidemia* yang tidak spesifik sehingga pemberian terapi empirik dilakukan sebelum hasil biakan darah diketahui. Dalam beberapa tahun terakhir telah dikembangkan pemeriksaan molekular yang mampu mengidentifikasi banyak spesies jamur patogen termasuk sepsis *Candida* (Moreira-Oliveira, 2005).

## 1.2. Rumusan Masalah

*Candidemia* adalah infeksi aliran darah oleh spesies *Candida* yang dapat menyebabkan komplikasi pada organ internal dan menyebabkan kematian, dengan standar baku diagnosa adalah biakan darah, ternyata memiliki sensitivitas yang rendah dan memerlukan waktu yang lama, sehingga sebaiknya identifikasi penyebab *candidemia* menggunakan metode molekular yang lebih cepat dan lebih akurat.

Berdasarkan hal tersebut di atas, maka masalah penelitian ini adalah: “Apakah *Candida* dapat diisolasi pada darah penderita sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Pendidikan Tinggi Nasional Universitas Hasanuddin Makassar?”

## 1.3. Pertanyaan Penelitian

1. Bagaimanakah distribusi penderita sepsis *candidemia* yang dirawat di RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar, berdasarkan spesies *Candida* yang diisolasi pada darah penderita?
2. Bagaimanakah distribusi penderita sepsis *candidemia* yang dirawat di RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar, berdasarkan faktor risiko *candidemia*?

## 1.4. Tujuan Penelitian

### 1.4.1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui proporsi *candidemia* dan species *Candida* penyebab pada penderita sepsis yang dirawat di Rumah Sakit Pendidikan Tinggi Nasional Universitas Hasanuddin Makassar.

### 1.4.2. Tujuan Khusus

1. Untuk mengetahui distribusi penderita sepsis yang dirawat di RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar, berdasarkan spesies *Candida* yang diisolasi pada darah penderita.
2. Untuk mengetahui distribusi penderita sepsis yang dirawat di RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar, berdasarkan faktor risiko *candidemia*.

## **1.5. Manfaat Penelitian**

### **1.5.1. Manfaat Akademik**

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan acuan untuk perkembangan ilmu pengetahuan dan penelitian selanjutnya tentang infeksi spesies *Candida* di Makassar.

### **1.5.2. Manfaat untuk Instansi Kesehatan**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan masukan bagi instansi penyedia layanan kesehatan tentang kemungkinan sepsis disebabkan oleh spesies *Candida*, pada penderita dengan penyakit komorbid. Dengan demikian bisa dibuat kebijakan diagnosis laboratorium secara molekular selain dengan cara diagnosis konvensional pada penderita sepsis dengan penyakit komorbid.

### **1.5.3. Manfaat untuk Peneliti**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan pengalaman meneliti dan menulis bagi peneliti dan sebagai rujukan bagi peneliti lain untuk melakukan penelitian selanjutnya.

## **1.6. Ruang Lingkup**

Ruang lingkup penelitian ini adalah melihat kejadian *candidemia* pada penderita sepsis dengan permintaan pemeriksaan biakan darah.

## **1.7. Kebaruan Penelitian**

Penelitian tentang *candidemia* di Indonesia masih kurang, karenanya melalui penelitian ini diharapkan dapat menghasilkan data spesies *Candida* penyebab *candidemia*.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Candidemia**

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

*Candidemia* adalah infeksi spesies *Candida* pada aliran darah yang dapat dideteksi dengan biakan darah penderita yang berisiko (Reiss et al., 2012, Munoz et al., 2010, Liu et al., 2017).

##### **2.1.2. Epidemiologi Candidemia**

Epidemiologi *candidemia* bervariasi sesuai dengan area geografis, periode waktu dan jumlah penduduk (Kim et al., 2020). Infeksi aliran darah yang disebabkan oleh spesies *Candida* meningkat selama beberapa dekade terakhir. Pergeseran infeksi spesies *Candida* terhadap spesies non-*Candida albicans* telah diamati dalam beberapa tahun terakhir. Proporsi *candidemia* yang disebabkan oleh spesies non-*Candida albicans* (59.8%) dibandingkan *Candida albicans* (45,6%). Perubahan distribusi spesies disebabkan oleh pemberian terapi azole sebelumnya terutama fluconazole (Horn et al., 2009, Fu et al., 2017; Schroeder et al., 2020). Kasus *candidemia* yang disebabkan oleh *C. parapsilosis* memiliki angka kematian terendah (23.7%) dibandingkan dengan spesies *Candida* lainnya. Kasus kematian *candidemia* dilaporkan berkisar antara 5-71% (Horn et al., 2009).

*Candidemia* dan *Candidiasis* adalah infeksi yang berkaitan dengan *healthcare-associated infections* (HAIs) yang meningkatkan morbiditas dan mortalitas (Kim et al., 2020, Antinori et al., 2016). Spesies utama yang menyebabkan *candidemia* adalah *Candida albicans*, tetapi telah menurun menjadi <50% kasus di Amerika Serikat. Peningkatan proporsi infeksi *candidemia* yang disebabkan oleh *Candida glabrata* (30% kasus) diikuti oleh *Candida parapsilosis* dan spesies non-*albicans* lainnya (Lokhart, 2014).

Insiden *candidemia* di Amerika Serikat sebanyak 9 kasus per 100.000 populasi per tahun selama tahun 2013-2017. Setiap tahunnya CDC memperkirakan 25.000 kasus *candidemia* (CDC, 2021). Studi FORECAST terhadap insiden *candidemia* dengan sepsis sebesar 1,3%. Perbedaan spesies *Candida* penyebab berdasarkan area geografis (Komori et al., 2019). Studi lainnya

didapatkan prevalensi *candidemia* berkisar antara 1% dan 8%. Tingginya angka mortalitas dan morbiditas *candidemia*, setiap rumah sakit harus menentukan dan menganalisa data surveilans untuk spesies *Candida* dan kepekaan antijamur (Durdu B, 2018). Didapatkan insiden *candidemia* pada penelitian lainnya (berkisar antara 2 dan 6,7 per 1000 kasus) 5 hingga 10 kali lipat lebih tinggi di ICU dibandingkan di bangsal. Di Amerika Serikat, *Candida* berada di urutan ketiga atau keempat sebagai mikroorganisme penyebab yang terisolasi pada biakan darah sekitar 8-10%. Di Eropa, *Candida* berada di urutan 6 dan 10 sebagai mikroorganisme penyebab yang terisolasi pada biakan darah sekitar 2-3% (Delaloye et al., 2014).

### 2.1.3. Faktor Risiko *Candidemia*

*Candida* dapat ditemukan pada kulit, vagina dan saluran cerna. Sebagian besar infeksi *Candida* bersifat oportunistik, *Candida* dapat menyebabkan infeksi bila ada gangguan sistem pertahanan tubuh *host*. *Candidemia* terjadi bila terjadi jejas pada kulit atau mukosa sehingga *Candida* menembus epitel dan memasuki aliran darah (Delaloye et al., 2014, Calderon et al., 2012). *Candidemia* menjadi perhatian dalam pengobatan *critical care* karena meningkatnya jumlah penderita dengan imunokompromais (Antinori et al., 2016, IDSA, 2016).

**Tabel 2.1 Faktor Risiko *Candidemia***

<b>Spesies <i>Candida</i></b>	<b>Faktor Risiko <i>candidemia</i></b>
<i>Candida albicans</i>	Semua populasi (neonatus, anak-anak dan dewasa) Kolonisasi <i>Candida</i> pada saluran cerna Pemberian terapi antibiotik spektrum luas Diabetes yang tidak terkontrol Operasi Nutrisi parenteral Penggunaan kateter vena sentral Neutropenia Lama rawat di rumah sakit Luka bakar Gagal ginjal yang menjalani hemodialisa Transplantasi organ
<i>Candida glabrata</i>	Diabetes Kanker Keganasan Hematologi/ penerima <i>stem cell</i> Profilaksis dengan golongan azole Usia tua Neonatus Pemberian terapi dengan kortikosteroid Neutropenia
<i>Candida parapsilosis</i>	Kondisi yang berkaitan dengan penggunaan kateter vena Neonatus

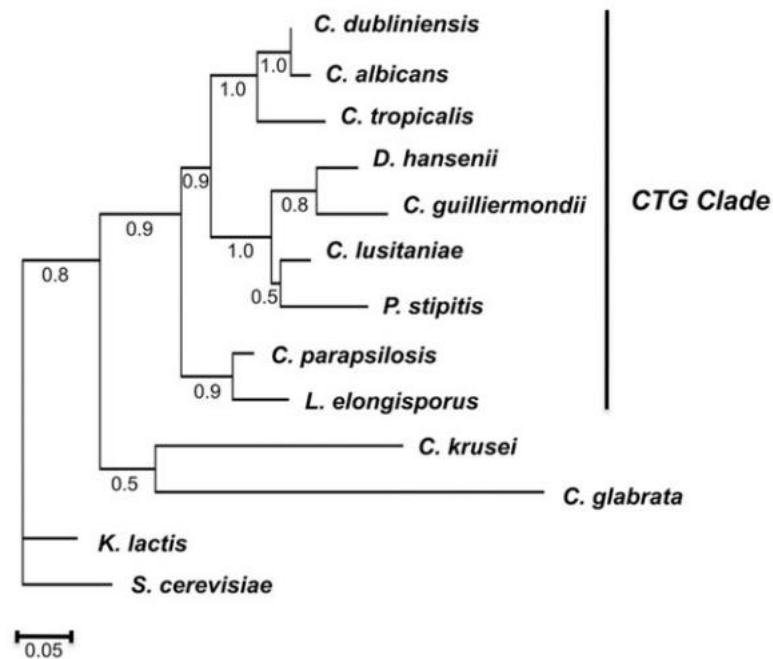
Spesies <i>Candida</i>	Faktor Risiko <i>candidemia</i>
	Penerima transplantasi Nutrisi parenteral ICU
<i>Candida krusei</i>	Profilaksis dengan golongan azole Keganasan Hematologi/ penerima <i>stem cell</i> Usia tua Neonatus Pemberian terapi dengan kortikosteroid Neutropenia
<i>Candida tropicalis</i>	Keganasan Hematologi/ penerima <i>stem cell</i> Terapi dengan kortikosteroid

**Sumber:** Horn et al., 2009, Munoz et al., 2010, Calderon et al., 2012, Antinori et al., 2016, Pappas et al., 2018, Zhang et al., 2020, Clancy et al., 2018)

#### 2.1.4. Etiologi *Candidemia*

Spesies *Candida* adalah anggota dari Kingdom Fungi, filum *Ascomycota*, kelas *Hemiascomycota*, dan ordo *Saccharomycetales*. Ditemukan lebih dari 150 spesies *Candida* yang diketahui; namun, hanya 15 spesies yang menyebabkan infeksi: *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei*, *Candida guilliermondii*, *Candida lusitaniae*, *Candida dubliniensis*, *Candida pelliculosa*, *Candida kefyr*, *Candida lipolytica*, *Candida inconspicua*, *Candida rugosa*, dan *Candida norvegensis* (Smith et al., 2019, Calderon et al., 2012, Yapar et al., 2014, Ciurea et al., 2020).

*Candidemia* paling sering disebabkan oleh *C. albicans*. Namun, terjadi peningkatan kasus infeksi oleh spesies non- *Candida albicans*, terutama *Candida glabrata* dan *Candida parapsilosis* (Calderon et al., 2012). Lebih dari 90% kasus *candidemia* disebabkan oleh *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, dan *Candida krusei* (Vijayaet al., 2012, Antinori et al., 2016, IDSA, 2016). Beberapa spesies *Candida* seperti *Candida guilliermondii*, *Candida pelliculosa*, *Candida lipolytica*, *Candida dubliniensis*, juga dilaporkan sebagai salah satu penyebab *candidemia* (Liu et al., 2017).



**Gambar 2. 1** Pohon filogenetik menunjukkan hubungan antara *Candida* dari *clade* CTG dan spesies *Candida* patogen lainnya

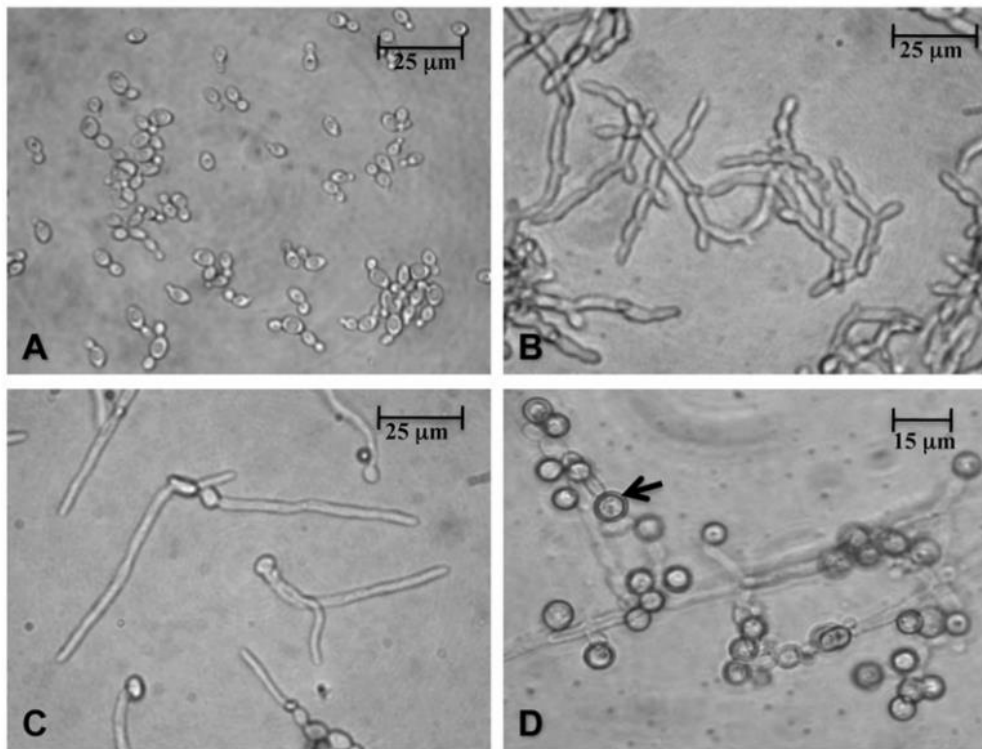
Sumber: Calderon, 2012.

## 2.1.5. Karakteristik Spesies *Candida*

### 1. *Candida albicans*

*Candida albicans* ditemukan di permukaan mukosa mulut, usus, vagina dan kulit (Calderone et al., 2012).

- a. **Mikroskopik.** Gambaran mikroskopik berupa hifa sejati, pseudohifa, klamidiospora; blastospora berkelompok di sekitar hifa (Nadeem SG et al., 2010, Campbell et al. 2013).
- b. **Gambaran Koloni.** Gambaran koloni berwarna putih sampai krem dengan permukaan halus; kadang tampak kusam pada media *Sabouraud dextrose agar* (SDA). Gambaran koloni pada CHROMAgar *Candida* berwarna kehijauan (Nadeem SG et al., 2010, Campbell et al. 2013).



**Gambar 2.2** Morfologi pertumbuhan *Candida albicans*; A) Sel Jamur, B) Pseudohifa, C) Hifa, D) klamidiospora.

**Sumber:** Calderone et al., 2012

## 2. *Candida glabrata*

*Candida glabrata* ditemukan pada rongga mulut. Infeksi HIV/AIDS dan penggunaan terapi immunosupresif, profilaksis dengan golongan azole, pembedahan dan penggunaan kateter urin atau vascular berkaitan dengan infeksi *Candida glabrata* (Calderone et al., 2012, Kojik et al., 2004).

- a. **Mikroskopik.** Gambaran mikroskopik berupa blastospora bentuk bulat hingga oval, tanpa pseudohifa (Nadeem SG et al., 2010; Campbell et al., 2013).
- b. **Gambaran Koloni.** Gambaran koloni besar berwarna putih pucat dengan permukaan halus pada media *Sabouraud dextrose agar* (SDA). Koloni pada CHROMAgar *Candida* berwarna putih (Nadeem SG et al., 2010; Campbell et al., 2013).

## 3. *Candida krusei*

*Candida krusei* dapat di temukan di saluran cerna. Infeksi *Candida krusei* berkaitan dengan pemberian profilaksis golongan azole dan, bersama dengan *Candida tropicalis* pada kasus neutropenia dan keganasan hematologi yang membutuhkan transplantasi sumsum tulang (Calderone et al., 2012, Kojik et al., 2004).

- a. **Mikroskopik.** Gambaran mikroskopik berupa pseudohifa dan blastospora dengan bentuk lonjong (Nadeem SG et al., 2010, Campbell et al. 2013).
- b. **Gambaran Koloni.** Gambaran koloni berwarna putih dengan permukaan halus pada media SDA. Koloni pada CHROMAgar *Candida* berwarna merah muda (Nadeem SG et al., 2010, Campbell et al. 2013).

#### 4. ***Candida parapsilosis***

*Candida parapsilosis* dapat ditemukan pada kulit dan kuku yang menyebabkan kandidosis *superficial*. *Candida parapsilosis* dapat ditemukan dari berbagai sumber lingkungan (tanah, air tawar, air laut, dan tanaman) dan serangga. *Candida parapsilosis* juga dapat ditemukan pada tangan petugas kesehatan, penggunaan perangkat medis seperti kateter intravena, nutrisi parenteral serta perangkat prostetik (Calderone et al., 2012, Campbell et al., 2013, Kojik et al., 2004).

- a. **Mikroskopik.** Gambaran mikroskopik berupa pseudohifa dan blastospora bentuk bulat atau oval (Nadeem SG et al., 2010, Campbell et al. 2013).
- b. **Gambaran Koloni.** Gambaran koloni berwarna krem dengan permukaan halus pada media SDA. Koloni pada CHROMAgar *Candida* berwarna putih (Nadeem SG et al., 2010, Campbell et al. 2013).

#### 5. ***Candida tropicalis***

*Candida tropicalis* menyebabkan infeksi pada pasien dengan neutropenia dan keganasan hematologi. Infeksi secara endogen dari flora normal, kemungkinan besar dari saluran cerna, meskipun dapat terjadi akuisisi nosokomial (Calderone et al., 2012).

- a. **Mikroskopik.** Gambaran mikroskopik berupa hifa sejati dan pseudohifa; blastospora berkelompok disepanjang hifa (Nadeem SG et al., 2010, Campbell et al., 2013).
- b. **Gambaran Koloni.** Gambaran koloni berwarna putih sampai krem dengan permukaan halus pada media SDA. Koloni pada CHROMAgar *Candida* berwarna biru keunguan dengan tepi berwarna merah muda (Nadeem SG et al., 2010, Campbell et al. 2013).

#### 6. ***Candida guilliermondii***

*Candida guilliermondii* menginfeksi kuku yang menyebabkan onikomikosis atau infeksi *superficial* jarang menyebabkan infeksi jamur invasif (Pfaller MA et al., 2006). *Candida guilliermondii* berkaitan dengan infeksi di perawatan kesehatan dan

menunjukkan penurunan sensitivitas terhadap antijamur seperti flukonazole, amphotericin B dan echinocandin.

- a. **Mikroskopik.** Gambaran mikroskopik berupa pseudohifa dan blastospora berbentuk lonjong (Campbell et al. 2013).
- b. **Gambaran koloni.** Gambaran koloni berwarna putih sampai krem dengan permukaan halus kadang kasar pada *glucose peptone agar* (Campbell et al. 2013).

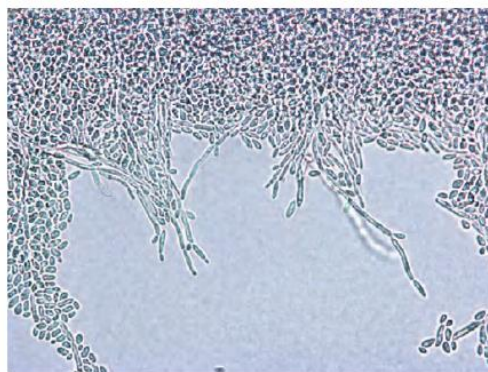
### 7. *Candida dubliniensis*

Gambaran mikroskopik dan koloni *Candida dubliniensis* mirip dengan *Candida albicans* (Campbell et al. 2013).

### 8. *Candida kefyr*

*Candida kefyr* jarang menyebabkan infeksi pada manusia (Campbell et al. 2013).

- a. **Mikroskopik.** Gambaran mikroskopik berkelompok dengan pseudohifa dan blastospora yang memanjang (Campbell et al. 2013).
- b. **Gambaran koloni.** Gambaran koloni berwarna putih sampai krem dengan permukaan halus pada *glucose peptone agar* (Campbell et al. 2013).



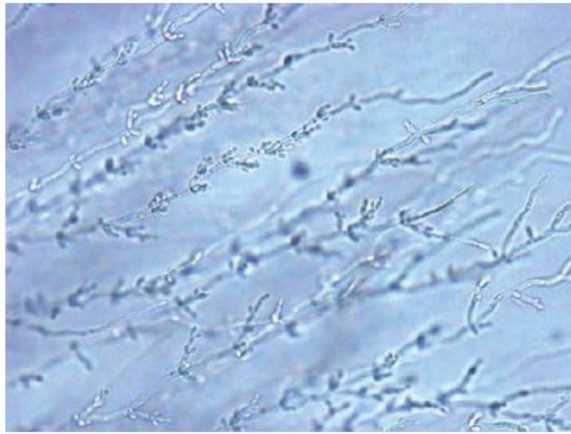
**Gambar 2.3.** Gambaran mikroskopik *Candida kefyr*.

**Sumber:** Campbell et al. 2013.

### 9. *Candida lusitanae*

*Candida lusitanae* jarang menyebabkan infeksi pada manusia. Spesies ini berkaitan dengan kekebalan terhadap amphotericin B (Campbell et al. 2013).

- a. **Mikroskopik.** Gambaran mikroskopik berupa pseudohifa memanjang, bercabang dan blastospora berbentuk oval (Campbell et al. 2013).
- b. **Gambaran koloni.** Gambaran koloni berwarna putih sampai krem dengan permukaan halus pada *glucose peptone agar* (Campbell et al. 2013).



**Gambar 2.4** Gambaran mikroskopik *Candida lusitanae*  
**Sumber:** Campbell et al. 2013.

## 10. *Candida auris*

*Candida auris* ditemukan pertama kali tahun 2009 di Jepang. *Candida auris* menurunkan efektivitas banyak antijamur. Penyebaran *Candida auris* yang cepat dengan mortalitas yang tinggi sehingga menyebabkan wabah. Sebanyak 93% infeksi *C. auris* kebal terhadap flukonazole; 35% terhadap amphotericin B, 7% terhadap echinocandin, 41% terhadap beberapa antijamur, dan 4% ekstensif. Wabah *Candida auris* yang pernah dilaporkan terjadi di Asia (seperti Jepang, India dan Pakistan), Inggris, Spanyol, Kolombia, Venezuela, Panama dan Amerika Serikat, dan terus bertambah (Cortegiani A et al., 2018, Pappas PG et al., 2018). Pemeriksaan yang dilakukan untuk mengidentifikasi *Candida auris* sulit membedakannya dengan spesies *Candida* lain (Castro LA et al., 2019).

## 11. *Candida haemulonii*

*Candida haemulonii* complex jarang menginfeksi aliran darah. Secara genotip terdiri dari dua spesies yaitu *Candida haemulonii* dan *Candida duobushaemulonii* (Kumar A et. al, 2016, Gomez-Gaviria M et al., 2022). *Candida haemulonii* memiliki kesamaan dengan *Candida auris*, keduanya kebal terhadap obat antijamur. Sebanyak 29% isolate mengidentifikasi *Candida auris* sebagai *Candida haemulonii* menggunakan Vitek. Hal ini menjadi tantangan dalam mendiagnosa *Candida haemulonii* secara akurat dan tepat (Coles et al., 2020).

### 2.1.6. Patomekanisme Candidemia

*Candida* ditemukan pada kulit dan mukosa, yang dapat menyebabkan infeksi oportunistik dan berbagai macam infeksi (Smith et al., 2019). *Candida* dapat

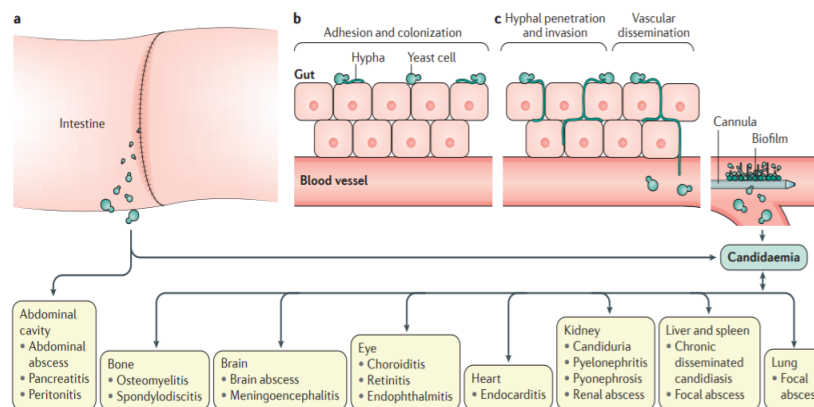


menembus lapisan epitel apabila terjadi luka pada kulit atau mukosa, sehingga *Candida* dapat masuk ke aliran darah dan menyebabkan infeksi yang mengancam nyawa (Calderon et al., 2012).

Gangguan microbiota mukosa dan atau melemahnya sistem imun, spesies *Candida* dapat bertransisi dari komensal menjadi oportunistik yang berkaitan dengan induksi faktor virulensi. Beberapa keadaan utama yang dapat menyebabkan infeksi yang invasif pada manusia, antara lain:

### 1. Iatrogenik misalnya penggunaan antibiotik spektrum luas jangka panjang dan atau berulang.

Penggunaan antibiotik spektrum luas akan menekan pertumbuhan bakteri di usus yang menyebabkan terganggunya keseimbangan mikroorganisme yang menjadi tempat pertumbuhan spesies *Candida* yang akan meningkatkan risiko terjadinya infeksi *Candida* dalam darah (Calderon et al., 2012, Pappas et al., 2018).



**Gambar 2.5** Patogenesis candidiasis invasif. *Candida* ditemukan pada permukaan mukosa (50-70%). a) Kerusakan pada pertahanan usus, misalnya setelah operasi saluran cerna, *Candida* dapat menyebar ke rongga perut secara langsung dan masuk ke aliran darah menyebabkan *candidemia*. b) Sel jamur sebagai organisme komensal yang tidak menyebabkan penyakit. c) Respon imun yang menurun dapat meningkatkan pertumbuhan jamur di usus dan aliran darah yang dapat menyebabkan infeksi oportunistik di berbagai organ.

**Sumber:** Pappas et al., 2018

### 2. Gangguan pertahanan tubuh tuan rumah.

Kemoterapi dan terapi kortikosteroid jangka panjang dapat menginduksi terjadinya neutropenia, yang merusak sistem imun bawaan. Hal ini akan mempermudah invasi *Candida* ke aliran darah dan organ-organ seperti otak, jantung, hati, limpa (Calderon et al., 2012, Pappas et al., 2018).

### 2.1.7. Manifestasi Klinik *Candidemia*

*Candidemia* bersifat akut dan kronis (Zhang et al., 2020, Smith et al., 2019). Gejala klinis pada *candidemia* bersifat non-spesifik seperti demam, nyeri perut, mual, dan muntah (Liu et al., 2015). Syok septik dapat terjadi akibat kegagalan sirkulasi akut yang ditandai dengan hipotensi arteri yang persisten (tekanan arteri sistolik < 90 mm Hg, MAP < 60 mm Hg, atau reduksi tekanan darah sistolik > 40 mm Hg) setelah pemberian vasopresor dan resusitasi cairan yang adekuat (Guzman et al., 2011).

### 2.1.8. Diagnosis Mikrobiologi *Candidemia*

Beberapa teknik pemeriksaan telah dikembangkan selama lima decade terakhir untuk mengidentifikasi *Candida* pada spesimen klinis. Pemeriksaan yang dilakukan antara lain *germ tube test*, *chromogenic test*, uji enzimatik, uji imunologi (identifikasi antigen atau antibodi) dan uji fermentasi. Pemeriksaan ini ternyata tidak cukup sensitif untuk memberikan hasil yang akurat, sehingga terlambat dalam memulai terapi antijamur (Smith et al., 2019).

**Tabel 2.1 Tes Diagnosis untuk *Candidemia***

Tes Diagnostik	<i>Candidemia</i>	Keterangan
Biakan Darah	Positif pada 70-80% kasus	Standar Baku Emas
1-3-β-D-Glucan	Sensitivitas 68%	Penanda infeksi jamur kecuali untuk <i>cryptococcosis</i> dan <i>zygomycosis</i>
Mannan Ag/ antibodi anti-mannan	Sensitivitas 59%, spesifisitas 97%	Mannan yang tinggi untuk <i>Candida glabrata</i> dan <i>Candida tropicalis</i> Cut off untuk Ag ≥ 125 pg/ml; antibody ≥ 10 AU/ml
T2 MR <i>Candida</i>	Sensitivitas 91.1%; spesifisitas 92.3%; Sensitivitas 92.3% <i>Candida albicans</i> / <i>Candida tropicalis</i> ; 94.2% <i>Candida parapsilosis</i> ; 88.1 <i>Candida glabrata</i> / <i>Candida krusei</i>	Sangat cepat (waktu deteksi dan identifikasi spesies <i>Candida</i> ± 1 jam)
<i>Polymerase chain reaction</i>	Sensitivitas 90%	Diagnosis <i>candidemia</i> membutuhkan waktu 3 hari Mortalitas berkaitan dengan hasil yang positif

Sumber: Antinori S, 2016

#### a. Spesimen

Pengambilan spesimen darah untuk deteksi *Candida* harus diambil dalam keadaan steril (Pappas et al., 2016).

**Tabel 2.2 Jenis spesimen dan pemeriksaan untuk diagnosis *Candidemia***

Tes Diagnosis	Spesimen	Kelebihan	Kekurangan
Biakan Jamur	Darah	Identifikasi spesies dan uji kepekaan	Waktu deteksi 2-3 hari Sensitivitas kurang, jika jumlah volume dan botol untuk biakan jamur kurang
Deteksi antigen Mannan dan antibodi antimannan	Serum atau plasma (EDTA) atau cairan cerebrospinal	Uji antibodi dan antigen secara bersamaan akan meningkatkan sensitivitas diagnosis	Kolonisasi (banyak daerah tubuh yang tidak steril biakan positif untuk <i>Candida</i> dan/atau dengan pertumbuhan dalam biakan semi-kuantitatif) dapat menyebabkan positif untuk tes darah
Deteksi $\beta$ -D-glucan	Serum atau plasma (EDTA)	Penanda pan-fungal	Tidak dapat membedakan antara <i>Candida</i> dengan jamur lainnya Menyebabkan positif palsu
PCR	Darah (EDTA)	Tes cepat	Mahal Tidak dapat mendeteksi semua jenis spesies

Sumber: Pappas et al., 2018

#### b. Biakan

Setelah pengambilan dan transportasi darah, darah kemudian di inokulasi pada media untuk biakan jamur (*Sabouraud Dextrose Agar* (SDA), atau *Potato Dextrose Agar* (PDA), *Fluoroplate candida*, *Yeast Potato Dextrose* (YPD) agar, CHROMagar, agar *Corn meal-Tween 80* dan media sintesis Lee) dan diinkubasi pada suhu 37°C dan 22°C. Identifikasi *Candida* secara fenotipik membutuhkan waktu selama 24-48 jam dan meningkat hingga 72 jam untuk menentukan spesies *Candida* dengan *germ tube* negatif (Yaman et al., 2012, Tamo et al., 2020).

Biakan darah merupakan standar baku emas untuk mendeteksi *Candida* dalam darah, namun sensitivitasnya rendah (50%) yang membutuhkan waktu identifikasi sampai 5 hari atau lebih. Biakan darah yang dikombinasi dengan metode pemeriksaan yang lain (uji deteksi antigen, antibodi anti-mannan, atau BDG, dan PCR) dapat membantu diagnosa *candidemia* lebih tepat (Pappas et al., 2016).

### c. Diagnosis Immunologis

#### 1) Uji Antigen

*Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) digunakan untuk mendeteksi mannan dari spesies *Candida*. Serum 1,3- $\beta$ -D-glukan (BDG) digunakan sebagai penanda diagnostik untuk infeksi jamur invasif. Mannan dan BDG banyak ditemukan pada dinding sel *Candida* sehingga menjadi target paling baik untuk pengujian ini (Pappas et al., 2018). Sensitivitas dan spesifisitas BDG bervariasi, mulai dari 57% hingga 97%, dan dari 56% hingga 93%. Pada kasus infeksi, sensitivitas BDG adalah 79,1% (95% CI, 68,9-86,7%) dan spesifisitas 87,7% (95% CI, 82,4-91,6%). Analisa pada 11 studi, sensitivitas BDG untuk infeksi *Candida* sebesar 75% (Delaloye et al., 2014).

#### 2) Uji Antibodi Anti-mannan

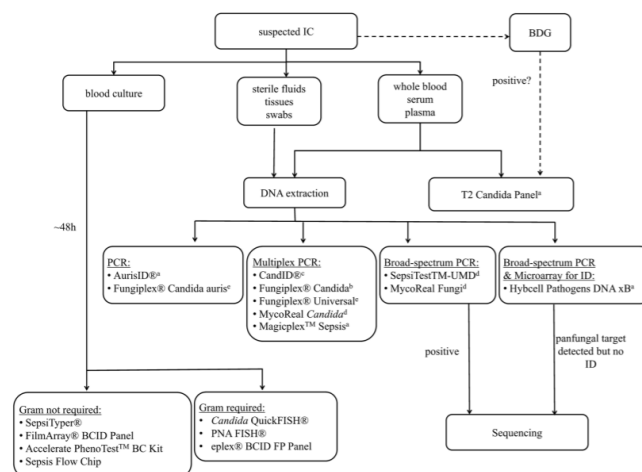
Antibodi anti-mannan adalah salah satu pemeriksaan yang dilakukan untuk diagnosis *invasive candidiasis*. Namun, sensitivitasnya kurang pada penderita yang mengalami gangguan sistem imun. Hasil positif pada pemeriksaan ini sulit membedakan antara infeksi akut dengan infeksi sebelumnya (Pappas et al., 2018). Sensitivitas uji antibodi anti-mannan sebesar 59% (95% CI, 54-65) dan spesifisitas 83% (95% CI, 79-97). Sensitivitas uji antibodi anti-mannan lebih tinggi untuk *Candida albicans* daripada *Candida glabrata* atau *Candida tropicalis* (Delaloye et al., 2014).

### d. Diagnosis Molekular

#### 1) *Polymerase Chain-Based* untuk Deteksi *Candida*

Teknik amplifikasi molekul dapat mendeteksi dan mengidentifikasi secara cepat dan langsung sejumlah kecil DNA jamur yang ada pada sampel klinis tanpa perlu biakan sebelumnya. Tes ini menarik untuk mendiagnosis *candidemia*, terutama yang tidak teridentifikasi dengan biakan. Penanda DNA *Candida* yang berbeda seperti gen 5.8S rRNA, gen 18S rRNA, gen subunit rRNA kecil, *noncoding internal transcribed spacer* (ITS) gen rRNA, dan gen lanosterol demethylase digunakan dalam amplifikasi PCR untuk mendeteksi spesies *Candida*. Teknik ini bertujuan untuk membedakan antara *Candida albicans* dengan spesies lainnya melalui amplifikasi PCR dari gen 5.8S rRNA diikuti oleh enzim DNA immunoassay dengan probe oligonukleotida spesifik *C. albicans*. *Real-time* PCR dikembangkan untuk

identifikasi yang cepat dan akurat dari berbagai spesies *Candida* yang lebih sensitif dan waktu yang cukup singkat. Metawally dkk mengadopsi *real-time* PCR di mana gen rRNA kompleks digunakan sebagai urutan target untuk amplifikasi yang membedakan antara strain *Candida* yang sensitif dan kebal terhadap flukonazole. Teknik ini mampu mengidentifikasi spesies *Candida* yang paling sering ditemui dalam biakan darah seperti *C. albicans*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, dan *C. krusei* dalam waktu <3 jam. Innings dkk mengidentifikasi delapan spesies *Candida* seperti *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. famata*, *C. dubliniensis*, dan *C. guilliermondii*, dalam biakan darah, dengan memperkuat gen RNaseP RNA urutan RPR1. Kombinasi dari kedua metode tersebut cukup membantu mengidentifikasi spesies *Candida* pada penderita sepsis, terutama yang sedang menjalani perawatan di rumah sakit. Dua gen PCR rRNA yang tersedia secara komersial untuk identifikasi spesies *Candida* yang kemudian dilanjutkan dengan sekuensing gen (Kabir et al., 2013, Pappas et al., 2016, Tamo et al., 2020). Spesifisitas pemeriksaan PCR pada sampel darah sebesar 90% (Avni et al., 2011).



**Gambar 2.6** Tes molekuler untuk diagnosis infeksi *Candida* invasif. BDG: beta-D-glukan; *whole blood*, b) *whole blood*, plasma dan serum, c) plasma dan *bronchoalveolar lavage* (BAL), d) berbagai sampel klinis, e) DNA yang diekstraksi.

**Sumber:** Cortegiani et al., 2018

Sensitivitas dan spesifisitas untuk *candidemia* sebesar 95% dan 92%. Sebanyak 82% spesies *Candida* yang sama teridentifikasi baik dengan biakan maupun PCR. Sensitivitas biakan darah jika digabungkan dengan pemeriksaan PCR sensitivitasnya menjadi 98%. Deteksi dengan metode PCR lebih cepat bila dibandingkan dengan metode pemeriksaan konvensional, sehingga pemberian

terapi antijamur bisa lebih cepat diberikan. Sayang sekali belum semua laboratorium melakukan identifikasi jamur dengan metode PCR dan sebagian hanya untuk tujuan penelitian (Delaloye et al., 2014).

## **2) DNA *Microarray* untuk deteksi *Candida***

Metode *microarray* oligonukleotida, probe spesifik yang ditargetkan ke *internal transcribed spacer 2* (ITS2) digunakan untuk hibridisasi dengan DNA jamur. Teknik ini cukup sensitif untuk membedakan berbagai jamur patogen pada tingkat spesies dan dapat mendeteksi minimal 15 pg DNA/mL dalam sampel. Metode ini sangat sensitif untuk mendeteksi *C. albicans* dalam sampel 10 sel/mL. Identifikasi cepat mikroba pada infeksi aliran darah, DNA-*microarray-based Prove-it Sepsis assay* mempunyai sensitivitas 98-99%, tes ini membutuhkan waktu <3 jam dari ekstraksi DNA hingga diagnosis infeksi aliran darah. DNA *microarray* dengan variannya yang berbeda akan sangat membantu untuk deteksi *Candida* yang cepat dan akurat sehingga lebih baik dibandingkan dengan biakan darah konvensional (Kabir et al., 2013).

## **e. MALDI-TOF-MS untuk deteksi *Candida***

*Matrix-assisted laser desorption ionization time of flight mass spectrometry* (MALDI-TOF-MS) digunakan untuk identifikasi mikroorganisme (bakteri dan jamur) secara cepat dan akurat. MALDI TOF-MS menjadi alat pemeriksaan di laboratorium klinis dan semakin banyak digunakan. Teknik ini dapat menganalisa dan mengidentifikasi molekul yang berukuran besar seperti asam nukleat, karbohidrat dan lemak. Yaman dkk menemukan sekitar 95% isolat yang diidentifikasi dengan benar menggunakan VITEK 2 dan MALDI-TOF MS. Spesies *Candida* yang paling sering diisolasi pada aliran darah seperti *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* dan *C. krusei*. Identifikasi spesies *Candida* menggunakan MALDI TOF-MS berhasil mengidentifikasi semua *Candida* dan terbukti menjadi metode identifikasi yang cepat, andal, dan hemat biaya, terutama untuk spesies *Candida* (Yaman et al., 2012, Kabir et al., 2013, Lima-Neto et al., 2014).

### **2.1.9. Penatalaksanaan *Candidemia***

Yang perlu dilakukan pada pengelolaan *candidemia*, adalah:

- a. Mengontrol sumber infeksi dengan mengeliminasi fokus infeksi seperti melepas kateter, perangkat prostetik (alat pacu jantung atau *prosthetic joint*) dan pengambilan bahan yang terinfeksi seperti drainase cairan peritoneum, cairan pleura dan/atau abses untuk identifikasi (Pappas et al., 2018).
- b. Terapi antijamur yang diberikan sejak awal sangat penting untuk keberhasilan pengobatan *candidemia*. Keterlambatan dalam pemberian antijamur dapat menyebabkan angka kematian yang tinggi pada infeksi *Candida* (Pappas et al., 2018).

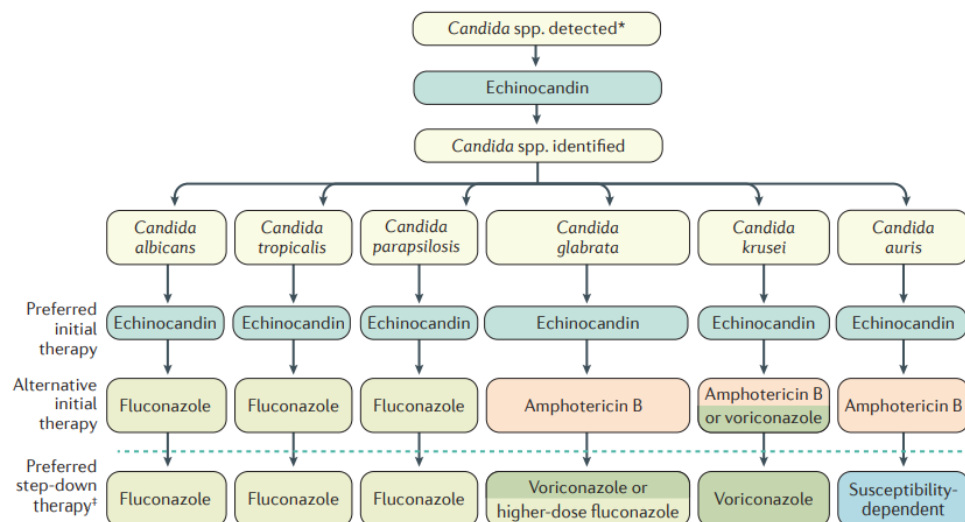
Tabel 2.3 Rekomendasi IDSA dan ECMID untuk Tatalaksana Candidemia

Gejala Klinis	IDSA 2016	ESCMID 2012
<i>Candidemia</i> non-neutropenia	Echinocandin (Caspofungin 70/50 mg, Micafungin 100 mg, Anidulafungin 200/100 mg): <i>high-quality evidence</i> Fluconazole 800 mg (12 mg/kg) 400 mg/hari; <i>high-quality evidence</i> <i>Lipid formulation</i> AMB (3-5 mg/kg/hari); <i>high-quality of evidence</i>	Echinocandin (Caspofungin 70/50 mg, Micafungin 100 mg, Anidulafungin 200/100 mg): SoR: A; QoE: I Liposomal amphotericin B 3 mg/kg/hari: SoR: B; QoE: I Voriconazole 6/3 mg/kg/hari: SoR: B; QoE: I Fluconazole 400-800 mg/hari; SoR: C QoE: I
<i>Candidemia</i> dengan neutropenia	Echinocandin (Caspofungin 70/50 mg, Micafungin 100 mg, Anidulafungin 200/100 mg): sangat direkomendasikan; <i>moderate-quality evidence</i> Fluconazole 800 mg (12 mg/kg) 400 mg/hari; <i>low-quality evidence</i>	Echinocandin (Caspofungin 70/50 mg, Micafungin 100 mg.): SoR: A; QoE: II Anidulafungin 200/100 mg; SoR: B; QoE: II Liposomal amphotericin B 3 mg/kg/hari: SoR: B; QoE: II
<i>Chronic disseminated candidiasis (hepatosplenic)</i>	<i>Lipid formulation</i> AMB (3-5 mg/kg/hari) atau echinocandin selama beberapa minggu dilanjutkan pemberian fluconazole oral 400 mg/hari; <i>low-quality of evidence</i>	<i>Lipid formulation</i> AMB selama 8 minggu SoR: A; QoE III Fluconazole selama 3 bulan; SoR: B; QoE: III
Endokarditis <i>Candidiasis</i> ; <i>native valve</i>	<i>Lipid formulation</i> AMB (3-5 mg/kg/hari) ± flusitosin 25 mg/kg 4 kali sehari atau echinocandin dosis tinggi (Caspofungin 150 mg/hari; Micafungin 150 mg/hari; Anidulafungin 200 mg/hari); <i>low-quality of evidence</i>	Liposomal amphotericin B ± flusitosin selama 6-8 minggu dilanjutkan dengan fluconazole; SoR: B; QoE: II Operasi dalam satu minggu; SoR: A; QoE: II
Endokarditis <i>Candidiasis</i> ; <i>prosthetic valve</i>	<i>Lipid formulation</i> AMB (3-5 mg/kg/hari) ± flusitosin 25 mg/kg 4 kali sehari atau echinocandin dosis tinggi (Caspofungin 150 mg/hari; Micafungin 150 mg/hari; Anidulafungin 200	Liposomal amphotericin B 5 mg/kg/hari; SoQ: B; QoE: III Operasi

Gejala Klinis	IDSA 2016	ESCMID 2012
	mg/hari); sangat direkomendasikan; <i>low-quality of evidence</i> <i>Chronic suppressive anti-fungal therapy</i> dengan fluconazole (400-800 mg/hari); <i>low-quality evidence</i>	
Osteomyelitis <i>Candidiasis</i>	Fluconazole 400 mg/hari selama 6-12 bulan atau echinocandin selama 2 minggu diikuti fluconazole 400 mg/hari selama 6-12 bulan; <i>low-quality evidence</i>	Fluconazole 400 mg/hari selama 6-12 bulan; SoR: A; QoE: II Liposomal amphotericin B 3 mg/kg/hari atau formula lipid 5 mg/kg/hari selama 2-6 minggu diikuti pemberian fluconazole 400 mg/hari selama 5-11 bulan; SoR: A; QoE: II
Korioretinitis <i>Candidiasis</i> tanpa vitritis	Fluconazole 800 mg/hari selanjutnya 400-800 mg/hari atau voriconazole 400 mg x 2/hari selanjutnya 300 mg x 2/hari selama 4-6 minggu; <i>low-quality evidence</i>	Liposomal amphotericin B 5 mg/kg/hari: SoR: B; QoE: III
Korioretinitis dengan vitritis	Fluconazole 800 mg/hari selanjutnya 400-800 mg/hari atau voriconazole 400 mg x 2/hari selanjutnya 300 mg x 2/hari selama 4-6 minggu + injeksi intravitreal (AMB deoxycholate 5-10µg/0.1 ml <i>sterile water</i> atau voriconazole 100µg/0.1 mL <i>sterile water</i> ) <i>low-quality evidence</i>	Liposomal amphotericin B 5 mg/kg/hari + injeksi intravitreal (AMB deoxycholate 5-10µg/0.1 ml <i>sterile water</i> ) SoR: A; QoE: II Liposomal amphotericin B 5 mg/kg/hari + injeksi intravitreal (voriconazole 100µg/0.1 mL <i>sterile water</i> ) SoR: B; QoE: III
<i>Central nervous system candidiasis</i>	Liposomal AMB 5 mg/kg ± flusitosin 25 mg/kg 4 kali per hari diikuti oleh fluconazole 400-800 mg/kg/hari;	Liposomal AMB 3 mg/kg + flusitosin 150 mg/hari selama 10 minggu diikuti fluconazole 3 mg/kg/hari selama 5 minggu Liposomal AMB 3 mg/kg/hari + fluconazole 6 mg/kg/hari selama 4 minggu

Sumber: Antinori et al., 2016





Gambar 2.7 Pengelolaan kandidiasis invasif. Untuk *candidemia*, total durasi terapi adalah: 14 hari dari biakan darah negatif pertama. \*Spesies yang belum diketahui. Terapi *step-down* untuk flukonazole biasanya didasarkan pada pada MIC yang rentan terhadap flukonazole (<2 $\mu$ g/ml untuk *C. albicans*, *C. parapsilosis* dan *C. tropicalis* dan <32 $\mu$ g/ml untuk *C. glabrata*) dan keadaan klinis yang stabil. Flukonazole dosis tinggi terdiri dari: 12mg/kg per hari.

Sumber: Pappas et al., 2018

### 2.1.10. Komplikasi *Candidemia*

Infeksi spesies *Candida* pada jantung, ginjal, tulang, dan organ internal yang merupakan komplikasi dari *candidemia* (CDC, 2021). Komplikasi *candidemia* tersering berupa infeksi endoftalmitis *candidiasis*, endokarditis *candidiasis*, dan osteoartikular *candidiasis*.

#### a. Endoftalmitis *Candida*

Endophthalmitis *Candida* adalah infeksi endogen di mana organisme mencapai ruang posterior mata yang menyebar secara hematogen. Endoftalmitis endogen oleh infeksi *Candida* pada pasien dengan *candidemia* berkisar antara 0-45%. Oleh sebab itu, setiap pasien dengan *candidemia* dengan immunosupresi maupun immunokompeten berisiko mengalami endoftalmitis (Khan et al., 2007). Infeksi dapat bermanifestasi sebagai korioretinitis dengan perluasan ke vitreus, yang dapat menyebabkan vitritis. Koroid dan retina sangat vaskular jika dibandingkan dengan vitreous. Pembuluh darah kompartemen dipisahkan dari struktur intraokular oleh penghalang darah-okular. Dengan demikian, infeksi terlokalisasi pada lapisan chorioretinal vaskular dapat diobati dengan cara yang berbeda dan lebih mudah

daripada infeksi yang melibatkan vitreous, yang berada di luar *barrier* (Kauffman et al., 2015).

### **b. Endocarditis *Candida***

Endokarditis *Candida* merupakan salah satu komplikasi dari *candidemia*. Penggunaan alat jantung, pemakaian katup prostetik dan prosedur lainnya berperan dalam meningkatkan insiden endokarditis *candida* (Mamtani et al., 2020). Meskipun telah dilakukan penggantian katup dan pemberian terapi antijamur jangka panjang, endokarditis *candidiasis* menyebabkan kematian yang cukup tinggi. Sekitar <2% endokarditis merupakan kasus yang jarang ditemukan dalam beberapa decade terakhir. Komplikasi ini dapat muncul berminggu-minggu hingga berbulan-bulan setelah perawatan di ICU, dan berkaitan dengan pembedahan jantung (Kauffman et al., 2015).

### **c. Osteoartikular *Candida***

Osteomielitis *Candida* meningkat dalam beberapa tahun terakhir, berkaitan dengan jaringan tulang dan sendi. Isolasi *Candida* pada kasus ini dapat dilakukan dari sampel jaringan tulang, jaringan dan sendi synovial atau perangkat logam dengan tindakan operasi atau biopsy (Miller et al., 2014). Mekanisme penyebaran terjadi secara hematogen. Sebagian besar kasus *candidemia* menginfeksi tulang belakang dan pinggang bagian bawah. Tulang dada dan tulang rusuk yang terinfeksi sebagai akibat dari infeksi pada saat dilakukan prosedur bedah thorax (Kauffman et al., 2015).

#### **2.1.11. Prognosis *Candidemia***

Prognosis *candidemia* secara keseluruhan sangat buruk dengan tingkat kematian kasus selama 30 hari sebesar 49% dan tingkat kematian kasus satu tahun sebesar 64%. Mortalitas penderita tanpa penyakit utama yang mendasari *candidemia* kondisinya lebih baik dibandingkan dengan penderita yang memiliki komorbid (Berdal et al., 2014).

#### **2.1.12. Pengendalian/Pencegahan *Candidemia***

##### **a. Cuci tangan untuk mencegah semua jenis infeksi**

Tenaga kesehatan mempraktikkan cuci tangan yang baik dan pemeriksaan *medical device* yang terpasang secara berkala untuk menilai adanya tanda-tanda infeksi (Pappas et al., 2018).

b. **Profilaksis antijamur**

Profilaksis antijamur perlu diberikan untuk penderita risiko tinggi *Candidemia* (ATS, 2019). Profilaksis antijamur untuk *candidemia* dengan faktor risiko di ICU tampaknya tepat, tetapi tidak meningkatkan kelangsungan hidup (Pappas et al., 2018).

## **2.2. Sepsis**

### **2.2.1. Definisi Sepsis *Candidemia***

Sepsis adalah disfungsi organ yang mengancam jiwa yang disebabkan disregulasi respon tubuh terhadap infeksi (WHO, 2020, Putra, 2019; Guzman et al., 2011).

### **2.2.2. Epidemiologi Sepsis *Candidemia***

Sepsis paling banyak disebabkan oleh bakteri, namun dalam beberapa tahun terakhir insidens sepsis meningkat pada infeksi jamur, terutama spesies *Candida* (Reiss et al., 2012). Kematian akibat sepsis yang disebabkan oleh spesies *Candida* lebih tinggi dari infeksi *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* atau *Escherichia coli* (Calderon et al., 2012).

Tatalaksana sepsis yang tidak tepat menyebabkan syok sepsis, *multiple organ failure* hingga kematian (WHO, 2020). Sepsis berat dan syok septik menyebabkan kematian di unit perawatan intensif secara global, berkisar antara 30-50% (Kollef et al., 2012). Sebanyak 8-10% penyebab syok septik disebabkan oleh infeksi *Candida*. Syok septik dengan *candidemia* menyebabkan kematian yang tinggi sebesar 54-66%. Infeksi daerah perut merupakan salah satu sumber penyebab sepsis dan syok sepsis pada *Candidemia* (Basseti et al., 2020).

### **2.2.3. Patomekanisme Sepsis *Candidemia***

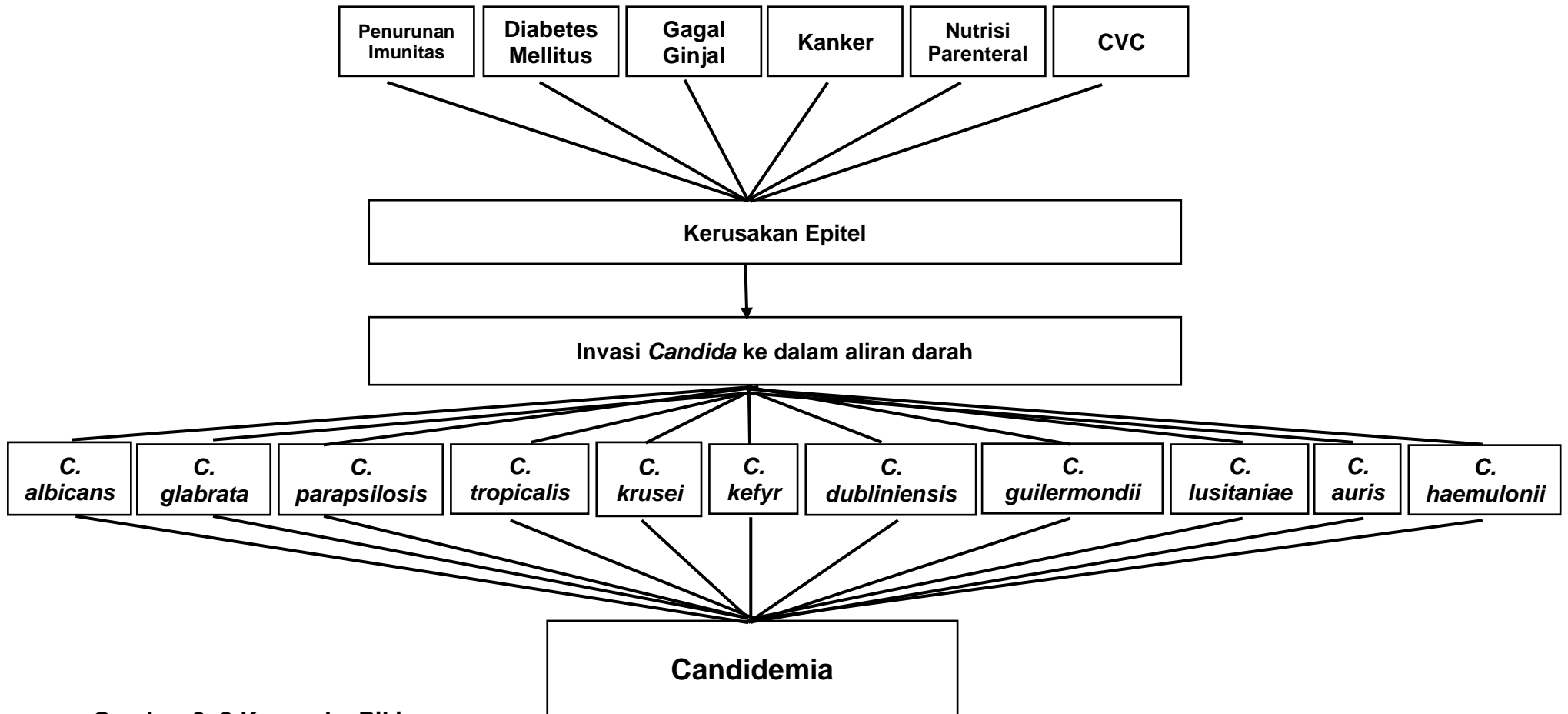
Faktor virulensi *Candida* yang berperan dalam proses patogenesisnya, seperti bentuk sel jamur/ hifa, ekspresi adhesin dan invasin, tigmotropisme, pembentukan biofilm, pergantian fenotipik, dan sekresi enzim hidrolitik. Hal-hal lain yang memungkinkan perlekatan sel epitel mukosa dan kulit yang rusak memudahkan invasi ke aliran darah. Cole dkk, yang dirujuk oleh Basseti et al., 2018,

menunjukkan bahwa pada *candidemia* terjadi perubahan integritas epitel mukosa, gangguan imunitas mukosa (terutama neutrofil), dan kolonisasi mukosa saluran cerna. Setelah mencapai aliran darah, spesies *Candida* mengaktifkan respon imun bawaan yang meliputi: kekebalan protektif serta respons terhadap *Candida* yang secara klinis menginduksi terjadinya sepsis dan syok septik. Bagian permukaan dari *Candida* memicu induksi ketiga jalur aktivasi komplemen (terutama C3a dan C5a) berperan terhadap terjadinya sepsis. Sel polimorfonuklear (PMN) berperan dalam respon imun bawaan terhadap *Candida*. Sel PMN membunuh sel jamur dengan melakukan opsonisasi; menyerang secara oksidatif maupun non-oksidatif dengan disregulasi respon inflamasi yang menyebabkan sepsis yang berbeda dari sepsis yang diinduksi oleh bakteri (Basseti et al., 2018; McCarty et al., 2021).

#### **2.2.4. Manifestasi Klinis Sepsis *Candidemia***

Gambaran klinis sepsis yang disebabkan oleh infeksi jamur tidak berbeda dengan bakteri. Infeksi *Candida* pada organ (seperti peritoneum, hati, limpa, atau saluran kemih bagian atas), *intravascular access devices* dari sistem kardiovaskular, endokarditis, dan tromboflebitis septik) dan infeksi diseminata biasanya cukup parah dan menyebabkan sepsis, sepsis berat, atau syok septik (Delaloye et al., 2014). Gejala dan tanda sepsis seperti demam atau hipotermia, penurunan kesadaran, sesak napas, takikardi, tekanan darah yang rendah/ nadi teraba lemah (WHO, 2020).

### 2.2.5. Kerangka Pikir



Gambar 2. 8 Kerangka Pikir