

**Kandidemia: Pola Kepekaan *Candida*
Terhadap Flukonazol dan Vorikonazol
Serta Penelusuran Sumber Infeksi Eksogen**

TESIS

FORMAN ERWIN
NPM: 0606000112



UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
KEKHUSUSAN PARASITOLOGI
JAKARTA
DESEMBER 2008

HALAMAN PERNYATAN ORISINALITAS

**Teks ini adalah hasil karya sendiri,
Dan semua sumber, baik yang dikutip maupun dirujuk
Telah saya nyatakan dengan benar.**

Nama : Forman Erwin

NPM : 0606000112

Tanda Tangan:



Tanggal : 17 Desember 2008

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh

Nama : Forman Erwin
NPM : 0606000112
Program Studi : Ilmu Biomedik Kekhususan Parasitologi
Judul : **Kandidemia: Pola Kepekaan *Candida* Terhadap Flukonazol dan Vorikonazol Serta Penelusuran Sumber Infeksi Eksogen**

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Magister Biomedik pada Program Studi Ilmu Biomedik Kekhususan Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Prof. Dr. dr. Retno Wahyuningsih, MS., SpParK

(*R. Wahyuningsih*)

Pembimbing II : Dra. Ridhawaty Sjam, MS, DAP&E

(*RSJ*)

Penguji I : Dra. Mulyati, MS

(*Mulyati*)

Penguji II : dr. Sulistia Gan, SpFK

(*Sulistia Gan*)

Penguji III : dr. Anis Karuniawati, SpMK, PhD

(*Anis Karuniawati*)

Ditetapkan di: Jakarta

Tanggal : 17 Desember 2008

Mengetahui

Ketua Program Studi Ilmu Biomedik

(*Septelia Inawati Wanandi*)

DR.rer.physiol. dr. Septelia Inawati Wanandi

KATA PENGANTAR

Puji syukur kupakanatkan kehadiran Tuhan Yesus Kristus karena atas kemurahan hati-Nya segala kerja ini dapat diselesaikan. Penulisan ini merupakan salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister Ilmu Biomedik (M. Biomedik) pada Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Kuberterimakasih kepada Dekan FKUI, Ketua program Ilmu Biomedik Dr. rer. Physiol. dr. Septelia Inawati W dan Dra. Hendry Astuti, MS, sebagai ketua kekhususan Parasitologi beserta seluruh jajarannya yang telah menerimaku untuk menempuh pendidikan lanjut.

Lewat tulisan ini, ijinan kusampaikan rasa hormat dan terimakasih kepada Prof. DR. dr. Retno Wahyuningsih, MS. SpParK yang menjadi Pembimbing utama bidang Akademik selama masa kependidikan serta kepada Dra. Ridhawaty Sjam, MS, DAP&E sebagai Pembimbing pendamping yang atas kebijakan, kepandaian, kesabaran dan kemurahan hati beliau berdua telah membimbing, menginspirasi dan memungkinkan aku menyelesaikan kerja ini. Kepada mereka aku berutang ilmu serta betapa bangganya aku pernah dan akan selalu menjadi seorang murid dari guru yang hebat.

Juga kuucapkan terimakasih kepada Prof. Dr. Saleha Sungkar, MS, DAP&E, SpParK sebagai kepala Departemen Parasitologi FKUI beserta seluruh dosen pengajar dan staf dan terhadap guru sekaligus rekan kerja beserta staf di Bagian Parasitologi FK UKI atas bantuan dan dukungan selama pelaksanaan pendidikanku. Selain itu, juga bantuan dari Bpk. Ir. Maruli Gultom, ketua Ikatan Alumni UKI, melalui Bpk. Johny Dermawan, Presiden Direktur PT. Toyota Astra Tbk. dan Yayasan Toyota Astra (YTA) yang memungkinkanku mendapatkan dana Beasiswa Bantuan Pendidikan YTA. Ijin dan motivasi dari pimpinan UKI dan FKUKI juga tidak kulupakan.

Terimakasihku juga untuk dukungan dan bantuan rekan kerja di Unit pelayanan 24 jam (dr. Dermawan, dr. Meitha, dr. St. Maimunah, zr. Rosadah, zr. Yayah, zr. Septi, zr. Tri, br. Adam, zr. Anggi dan zr. Dika), rekan-rekan

Bidan Rumah Bersalin beserta staf dan drg. Bambang Sugiri, Pimpinan Puskesmas Kecamatan Cilincing.

Selain itu juga aku bersyukur atas sahabat yang Tuhan berikan selama pendidikan di FKUI: Janno, Adah, Dwi, Halim, Freggy, Vita, Rudina, Esy, Angela, Murni, Fikri, Bu Yus, Mas Robby, Pak Heru, Bang Zulham, Kak Tena, kak Marina, Pak Hario, Ocha, Cici, Ika, Kokom dan lainnya yang tidak dapat disebut satu per satu, terimakasih atas kebaikan kalian.

Kuucapkan terimakasih atas dukungan, dorongan, kepercayaan dan kasih-sayang dari istriku, dr. Yunita Siagian br. Tambunan dan anakku, Reo Faith Maestro Almanzo Siagian yang senantiasa menguatkan dan memotivasiku melalui masa-masa sulit ini, mereka berdua adalah *hidup bagi hidupku serta nafas bagi nafasku*; betapa aku bersyukur memiliki kalian dalam hidupku. Adanya dukungan dari keluarga besar Siagian dan Tambunan juga telah sangat membantu.

Seperti ada ungkapan yang mengatakan '*tiada gading yang tak retak*' maka kusadari bahwa kerja ini masih jauh dari sempurna namun kuberharap segala yang kukerjakan ini boleh menjadi titik kecil dalam khazanah ilmu pengetahuan untuk kebesaran dan kemuliaan namaNya.

Jakarta, Desember 2008

Penulis

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Forman Erwin
NPM : 0606000112
Program Studi : Pasca Sarjana Ilmu Biomedik
Departemen : Parasitologi
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Non eksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Kandidemia: Pola Kepekaan *Candida* Terhadap Flukonazol dan Vorikonazol Serta Penelusuran Sumber Infeksi Eksogen

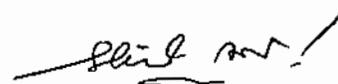
beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : 17 Desember 2008

Yang Menyatakan



(Forman Erwin)

ABSTRAK

Nama : Forman Erwin Siagian
Program Studi : Ilmu Biomedik Kekhususan Parasitologi
Judul : Kandidemia: Pola Kepekaan *Candida* Terhadap Flukonazol dan Vorikonazol Serta Penelusuran Sumber Infeksi Eksogen

Kandidemia merupakan salah satu bentuk kandidosis sistemik. Prevalensinya meningkat dalam dasawarsa terakhir karena meningkatnya populasi pasien imunokompromis akibat berbagai sebab seperti prosedur kedokteran modern. Penelitian ini meneliti tentang spesies *Candida* penyebab kandidemia, pola kepekaan *Candida* terhadap flukonazol dan vorikonazol dengan metode difusi cakram serta sumber infeksi eksogen di lingkungan perawatan Perinatologi RSUPN-CM. Dari 187 sampel darah diperiksa dan dibiak, 95 positif (prevalensi 50,8%) dan berhasil diisolasi sebanyak 109 spesies *Candida*. Spesies yang dominan adalah *C. tropicalis*. Pola kepekaan *Candida* spp terhadap flukonazol lebih beragam dibanding vorikonazol. Belum ditemukan sumber infeksi eksogen di lingkungan rumah sakit.

Kata kunci: Kepekaan *Candida*, kandidosis, imunokompromis, sumber infeksi

ABSTRACT

Name : Forman Erwin Siagian
Study Program : Biomedic Science (Majoring in Parasitology)
Title : Candidemia : Susceptibility Pattern of *Candida spp.* against Fluconazol and Voriconazol with evaluation to determine exogenous sources of Infection

Candidemia is one of the clinical feature of systemic candidosis. Its prevalence increasing rapidly in the last decade due to increased number of immunocompromised population. Thus study is aimed to determine the species of *Candida* that caused candidemia, its susceptibility pattern against fluconazol and voriconazol using disk diffusion method and with evaluation to determine exogenous sources of infection on perinatology ward RSUPN-CM. 95 out of 187 blood samples were positif (prevalence 50,8%) with number of *Candida spp.* Isolated were 109. *C. Tropicalis* was the predominant species. Susceptibility pattern against fluconazol is more variable comparing to voriconazol. No exogenous sources of infection found.

Key words: *Candida* susceptibility, candidosis, immunocompromised, source of infection

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI ILMIAH	vi
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR DIAGRAM	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
1. PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang Masalah	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Hipotesis	4
1.5 Kerangka konsep	4
1.6 Manfaat Penelitian	6
2. TINJAUAN PUSTAKA	7
2.1 Pendahuluan	7
2.1.1 Morfolologi dan karakteristik <i>Candida</i> spp.....	7
2.1.2 Patogenitas <i>Candida</i> spp	8
2.2 Kandidemia sebagai salah satu bentuk kandidosis sistemik.....	11
2.2.1 Sumber infeksi endogen.....	12
2.2.2 Sumber infeksi eksogen.....	14
2.2.3 Gejala klinis	15
2.2.4 Pengobatan kandidemia	15
2.2.5 Uji Kepekaan <i>Candida</i> spp.	18
2.2.5.1 Metode uji kepekaan yang dikembangkan NCCLS ...	20
2.2.5.2 Metode difusi cakram	20
2.2.5.3 Uji Kepekaan <i>in vitro</i> <i>Candida</i> spp. Terhadap obat - antijamur	22
3. METODE PENELITIAN	26
3.1 Desain Penelitian	26
3.2 Tempat dan Waktu Penelitian	26
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	26
3.3.1. Populasi.....	26
3.3.2. Sampel.....	27
3.4 Cara Pengumpulan Sampel	28
3.4.1 Sampel untuk uji kepekaan	28
3.4.2 Sampel untuk kerokan kuku an kulit tenaga medis	28
3.4.3 Sampel untuk <i>swab</i> peralatan medis	28

3.5 Alat dan Bahan	29
3.5.1 Alat	29
3.5.2 Bahan	29
3.6 Cara kerja.....	30
3.6.1 Isolasi <i>Candida</i> dari penderita kandidemia	30
3.6.2 Pemeriksaan kerokan kuku dan kulit tenaga medis	30
3.6.3 Isolasi jamur dari peralatan medis dan penunjang lain	31
3.6.4 Prosedur uji kepekaan dengan metode difusi cakram	32
3.7 Analisis data	36
4. HASIL PENELITIAN	37
4.1 Karakteristik Penderita berdasarkan bangsal/asal Rumah sakit	37
4.2 Karakteristik Populasi penelitian dan Isolat	38
4.3 Identifikasi spesies	39
4.4 Hasil uji Kepekaan Isolat <i>Candida</i> spp. Terhadap flukonazol dan vorikonazol	40
4.5 Upaya pencarian sumber Infeksi Eksogen Kandidemia	52
4.5.1 Kerokan kuku dan kulit tangan tenaga medis	52
4.5.2 Swab Peralatan Medis dan penunjang lain	52
5. PEMBAHASAN	54
6. KESIMPULAN DAN SARAN	63
6.1 Kesimpulan	63
6.2 Saran	63
DAFTAR PUSTAKA	64
LAMPIRAN	69

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Standar Intepretasi berdasrkan diameter zona hambat pertumbuhan dan konsentrasi hambat minimum untuk <i>Candida</i> spp	21
Tabel 2.2 Rekomendasi kendali mutu rentang diameter zona hambat pertumbuhan	22
Tabel 2.3 Kepekaan <i>Candida</i> spp. Terhadap beberapa obat antijamur	23
Tabel 2.4 Pola kepekaan <i>Candida</i> spp. Terhadap beberapa obat antijamur.....	24
Tabel 3.1 Derajat kepekaan isolat bersdasarkan diameter zona hambat pertumbuhan oleh flukonazol dan vorikonazol	35
Tabel 3.2 Renntang diameter zona hambat pertumbuhan <i>C. albicans</i> dan <i>C. parapsilosis</i>	36
Tabel 4.1 Asal sampel darah positif kandidemia yang diperiksa	38
Tabel 4.2 Distribusi jumlah penderita berdasarkan klasifikasi usia	38
Tabel 4.3 Jenis infeksi berdasarkan klasifikasi usia penderita	39
Tabel 4.4 Dsitribusi jenis infeksi berdasarkan spesies penyebab	40
Tabel 4.5 Hasil uji kepekaan terhadap flukonazol dan vorikonazol	41
Tabel 4.6 Hasil pemeriksaan Kerokan kuku dan kulit tangan tenaga medis ...	52
Tabel 4.7 Hasil pemeriksaan teradap peralatan medis / penunjang lain	53
Tabel 5.1 KHM flukonazol terhadap isolat klinis <i>Candida</i> spp. (Clancy <i>et al</i>)	59

DAFTAR GAMBAR

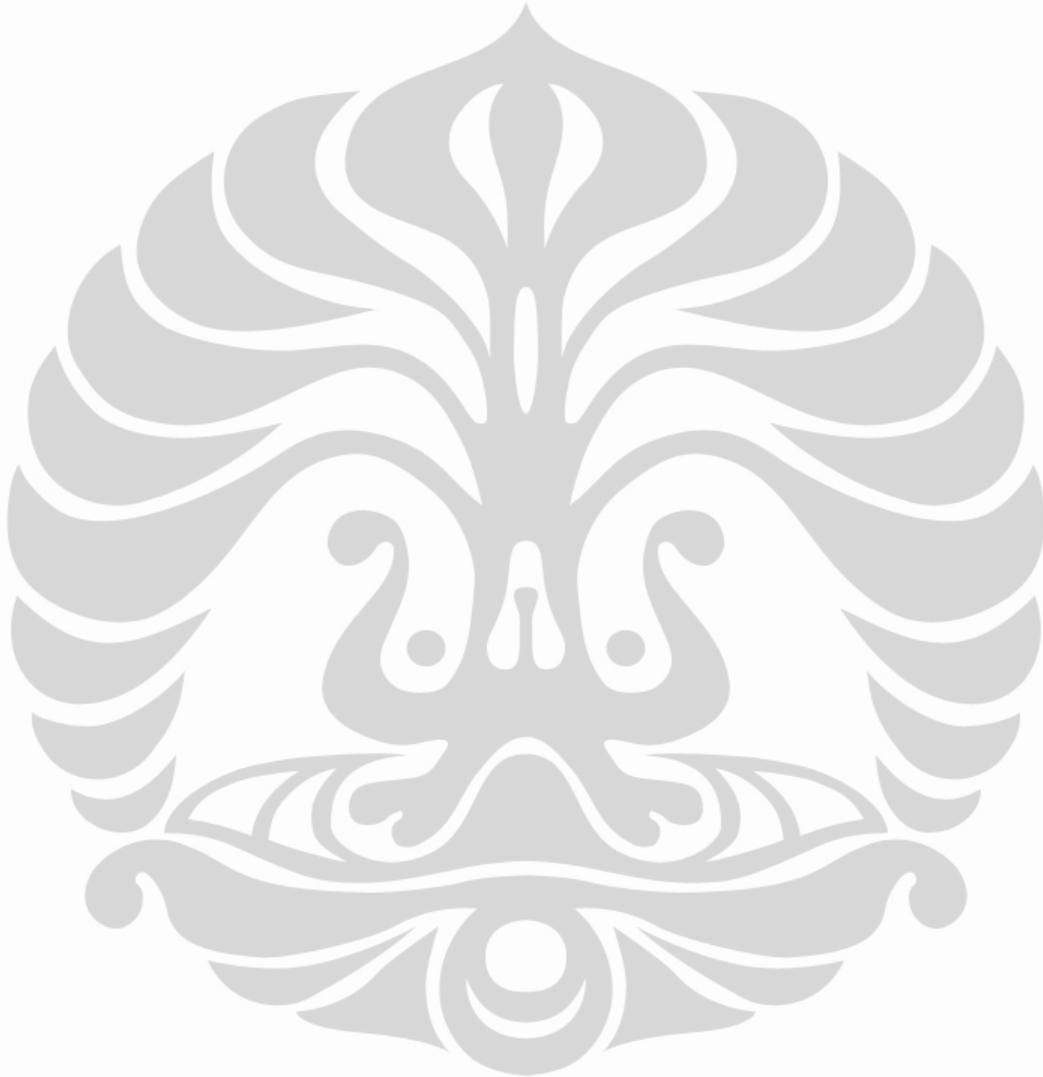
Gambar 2. 1 Blastospora dan pseudohifa <i>Candida</i> spp. Pada sediaan sekret vagina	7
Gambar 2 .2 Proses kolonisasi pada patofisiologi kandidosis	9
Gambar 2. 3 Diagram skematik yang menggambarkan sejumlah faktor virulensi yang berperan dalam patogenitas <i>Candida</i> spp ...	10
Gambar 2. 4 Struktur Kimia Vorikonazol	16
Gambar 3.1 Inokulasi pada medium agar Mueller Hinton	33
Gambar 3.2 Cakram Uji diletakkan diatas permukaan agar Mueller Hinton	34
Gambar 3.3 Hasil Inokulasi pada agar Mueller Hinton setelah 24 Jam	34
Gambar 3.4 Komputer dengan <i>software</i> dan pemindai elektronis Biomic produksi Gilles scintific Inc.	35

DAFTAR DIAGRAM

Diagram 1.1 Alur Penelitian	5
Diagram 2.1 Analisis terhadap penelitian mengenai sumber kandidemia..	13
Diagram 2.2 Distribusi <i>Candida</i> spp berdasarkan diameter zona hambat pertumbuhan terhadap flukonazol dan vorikonazol	25
Diagram 4.1 Spesies <i>Candida</i> penyebab kandidemia	39
Diagram 4.2 Hasil Uji kepekaan <i>Candida</i> terhadap flukonazol	41
Diagram 4.3 Pola kepekaan jamur terhadap vorikonazol berdasarkan spesies	42
Diagram 4.4 Distribusi frekuensi isolat jamur berdasarkan KHM oleh flukonazol	43
Diagram 4.5 Distribusi frekuensi isolat jamur berdasarkan KHM oleh vorikonazol	44
Diagram 4.6 Distribusi rerata frekuensi ZHP <i>Candida</i> oleh flukonazol	45
Diagram 4.7 Distribusi Frekuensi CHP <i>Candida</i> oleh vorikonazol	46
Diagram 4.8 Distribusi nilai median ZHP <i>Candida</i> spp. Oleh flukonazol berdasarkan spesies	47
Diagram 4.9 Distribusi nilai median ZHP <i>Candida</i> spp. Oleh vorikonazol berdasarkan spesies	48
Diagram 4.10 Hubungan antara diameter ZHP dengan KHM oleh flukonazol	49
Diagram 4.11 Hubungan antara diameter ZHP dengan KHM oleh vorikonazol	50
Diagram 4.12 Distribusi rerata ZHP <i>Candida</i> oleh flukonazol berdasarkan klasifikasi usia	51
Diagram 4.13 Distribusi rerata ZHP <i>Candida</i> oleh vorikonazol berdasarkan klasifikasi usia	51

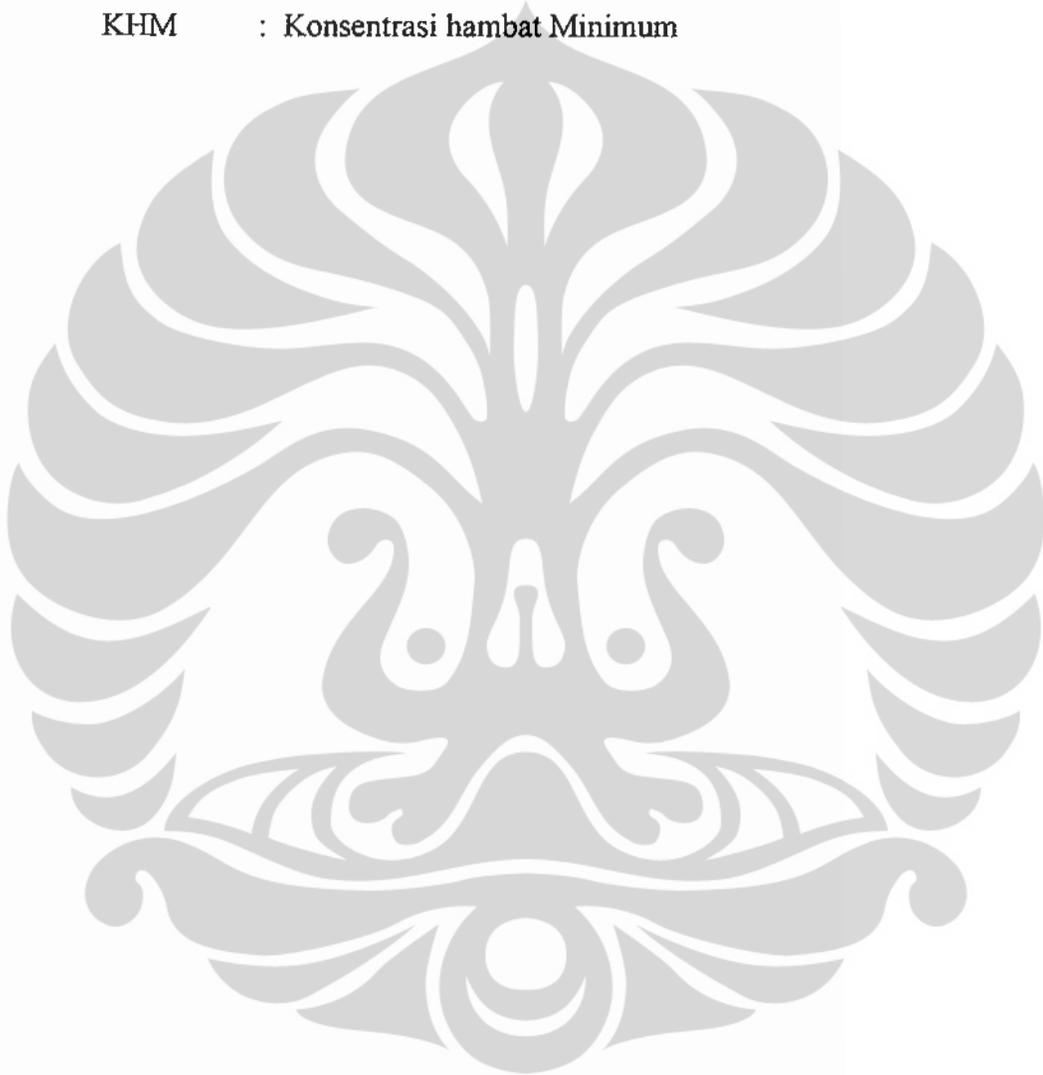
DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Daftar riwayat hidup	70
Lampiran 2 Draft Artikel Majalah Kedokteran Indonesia	72
Lampiran 3 Data rekapitulasi hasil pemeriksaan uji kepekaan	87
Lampiran 4 Keterangan lolos kaji etik penelitian	91



DAFTAR SINGKATAN

Spp.	: spesies
DA	: Sabouraud Dekstrose Agar
MHA	: Mueller Hinton Agar
ZHP	: Zona Hambat Pertumbuhan
KHM	: Konsentrasi hambat Minimum



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG MASALAH

Candida spp. adalah penyebab kandidosis, suatu infeksi jamur yang paling sering ditemukan pada manusia. *Candida* dapat menyebabkan infeksi superfisial maupun sistemik. Kandidosis superfisial umumnya disebabkan oleh *Candida albicans* sedangkan kandidosis sistemik memiliki penyebab lebih beragam. *C. albicans* sebagai penyebab terbanyak kandidosis sistemik mulai tergeser oleh *Candida non Candida albicans* seperti *Candida tropicalis* dan *Candida glabrata* yang makin sering diisolasi dari pasien kandidosis sistemik.^{1,2} Kandidemia merupakan bentuk kandidosis sistemik yang paling sering ditemukan dan ditandai dengan ditemukannya jamur *Candida* spp dalam darah penderitanya.

Sumber infeksi kandidosis sistemik dapat berasal dari dalam tubuh atau endogen dan dari luar tubuh atau eksogen. Pada individu imunokompeten, *Candida* ditemukan secara komensal di kulit, saluran cerna dan saluran napas bagian atas.^{2,3} Keadaan tersebut dapat menjadi sumber infeksi endogen. Sumber infeksi eksogen dapat berasal dari kulit penderita kandidemia sendiri atau dari kuku tangan tenaga medis yang merawat pasien.^{4,5} Karenanya, kandidosis sistemik digolongkan sebagai salah satu bentuk infeksi nosokomial.⁶

Akhir-akhir ini terjadi peningkatan prevalensi kandidemia karena bertambahnya kelompok pasien imunokompromi, pemberian antibiotik yang intensif, neonatus dengan berat badan lahir rendah, kemoterapi intensif, transplantasi organ serta penggunaan peralatan medik invasif seperti kateter dan selang infus.^{2,3,7}

Peningkatan prevalensi kandidosis sistemik tidak diikuti oleh ketersediaan obat antifungal. Khazanah pengobatan kandidosis sistemik sangat terbatas. Amfoterisin B dan derivat azol terutama flukonazol merupakan obat pilihan bagi kandidosis sistemik.^{1,7,8} Amfoterisin B merupakan obat lini pertama infeksi jamur sistemik karena memiliki aktifitas fungisidal yang sangat baik dan hampir tidak pernah dilaporkan resistensi. Pemberian amfoterisin B merupakan penyelamat jiwa (*life saving*). Kekurangannya adalah cara pemberian yang relatif rumit, rentang dosis yang sempit dan mempunyai banyak efek samping. Karena itu, amfoterisin B hanya

diberikan dalam waktu terbatas kemudian diteruskan dengan derivat azol terutama flukonazol.⁹ Flukonazol mempunyai efek samping rendah dan cara pemberiannya lebih mudah.¹⁰

Dalam beberapa tahun terakhir mulai dilaporkan kasus kegagalan pengobatan (resistensi) terhadap flukonazol. Resistensi *Candida* terhadap flukonazol meliputi resistensi primer dan sekunder. Resistensi primer terjadi pada spesies/galur *Candida* yang memiliki gen *Multiple Drug Resistance* (MDR) sehingga obat-obat antijamur yang memiliki target yang sama/hampir sama tidak mampu bekerja. Contoh resistensi primer ditemukan pada spesies *Candida krusei* dan beberapa galur *Candida glabrata* yang pernah diisolasi dari pasien di Amerika Serikat.¹¹ Resistensi sekunder terjadi pada galur *Candida* yang pada awalnya masih dapat diatasi oleh obat-obat antijamur namun kemudian akibat paparan berulang terhadap obat-obat antijamur dalam jangka panjang memungkinkan galur *Candida* tersebut mengalami mutasi pada target kerja spesifik obat sehingga obat tidak lagi efektif.^{2,10} Contohnya pada sebagian galur *C. glabrata* yang masih bersifat sensitif namun dalam dosis pemberian sangat tinggi.¹¹

Golongan triazol yang lebih baru adalah vorikonazol.¹² Vorikonazol diketahui memiliki spektrum aktivitas antijamur yang luas. Uji *in vitro* memperlihatkan obat tersebut efektif terhadap spesies *Candida* yang sudah resisten terhadap flukonazol.^{8,9,13}

Metode difusi cakram M44-P merupakan metode uji kepekaan berbasis agar terbaru yang dikembangkan *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI).¹⁴ Tujuan pengembangannya untuk melakukan studi epidemiologi global *Candida* tentang kepekaan terhadap flukonazol dan vorikonazol menggunakan perangkat lunak BIOMIC produksi Gilles *Scientific Inc.*^{14,15}

Di Indonesia data tentang kepekaan *Candida* terhadap obat masih sangat terbatas.¹⁶ Pola kepekaan *Candida* terhadap antifungal di Jakarta / Indonesia penting untuk diketahui karena pola kepekaan berbeda secara geografis, sehingga data yang telah tersedia tidak sepenuhnya dapat digunakan.^{8,17} Ketersediaan data tentang pola kepekaan *Candida* terhadap flukonazol dan vorikonazol serta diketahuinya sumber infeksi eksogen dilingkungan ruang perawatan intensif rumah sakit akan membantu

tatalaksana pasien kandidosis sistemik yang saat ini jumlahnya makin meningkat.^{18,19}

1.2 RUMUSAN MASALAH

1. Meningkatnya prevalensi kandidemia telah mendorong penggunaan flukonazol secara luas. Hal itu diduga menyebabkan pergeseran pola penyebab kandidemia dari *C. albicans* ke spesies *Candida* non *C. albicans*.
2. Vorikonazol diharapkan dapat menjadi alternatif flukonazol untuk pengobatan kandidemia
3. kandidemia sebagai bentuk kandidosis sistemik yang paling banyak ditemukan merupakan kelainan klinis yang dapat bersifat nosokomial.^{4,5,6,21} Beberapa penelitian telah menyebutkan adanya peran tenaga medis dalam transmisi eksogen

1.3 TUJUAN PENELITIAN

Tujuan umum:

1. untuk mengetahui data mengenai kandidemia
2. untuk mengetahui data mengenai kepekaan *Candida* spp terhadap obat antijamur
3. untuk mengetahui sumber infeksi eksogen di lingkungan rumah sakit

Tujuan Khusus:

1. untuk mengetahui prevalensi kandidemia
2. untuk mengetahui jenis spesies penyebab kandidemia
3. Untuk mengetahui pola kepekaan isolat klinis *Candida* spp terhadap flukonazol menggunakan metode difusi cakram
4. Untuk mengetahui pola kepekaan isolat klinis *Candida* spp terhadap vorikonazol menggunakan metode difusi cakram
5. membandingkan pola kepekaan isolat klinis *Candida* spp terhadap kedua jenis obat
6. untuk mengetahui apakah kuku tangan tenaga medis yang merawat pasien dengan kandidemia neonatus dikolonisasi oleh *Candida* spp

7. untuk mengetahui apakah peralatan medis yang digunakan sebagai penyokong perawatan pasien dengan kandidemia neonatus dikolonisasi oleh *Candida* spp

1.4 HIPOTESIS

Berdasarkan perumusan masalah dan tujuan penelitian diatas, maka dirumuskan hipotesis sebagai berikut:

1. Pola kepekaan isolat klinis *Candida* spp terhadap obat antijamur flukonazol dan vorikonazol berbeda
2. vorikonazol dapat digunakan pada terapi kandidosis sebagai alternatif pengganti flukonazol pada isolat klinis yang resisten atau kurang sensitif
3. tenaga medis serta peralatan medis yang dipakai merawat pasien dengan kandidemia dapat berperan dalam transmisi sebagai sumber infeksi eksogen di lingkungan rumah sakit

1.5 KERANGKA KONSEP

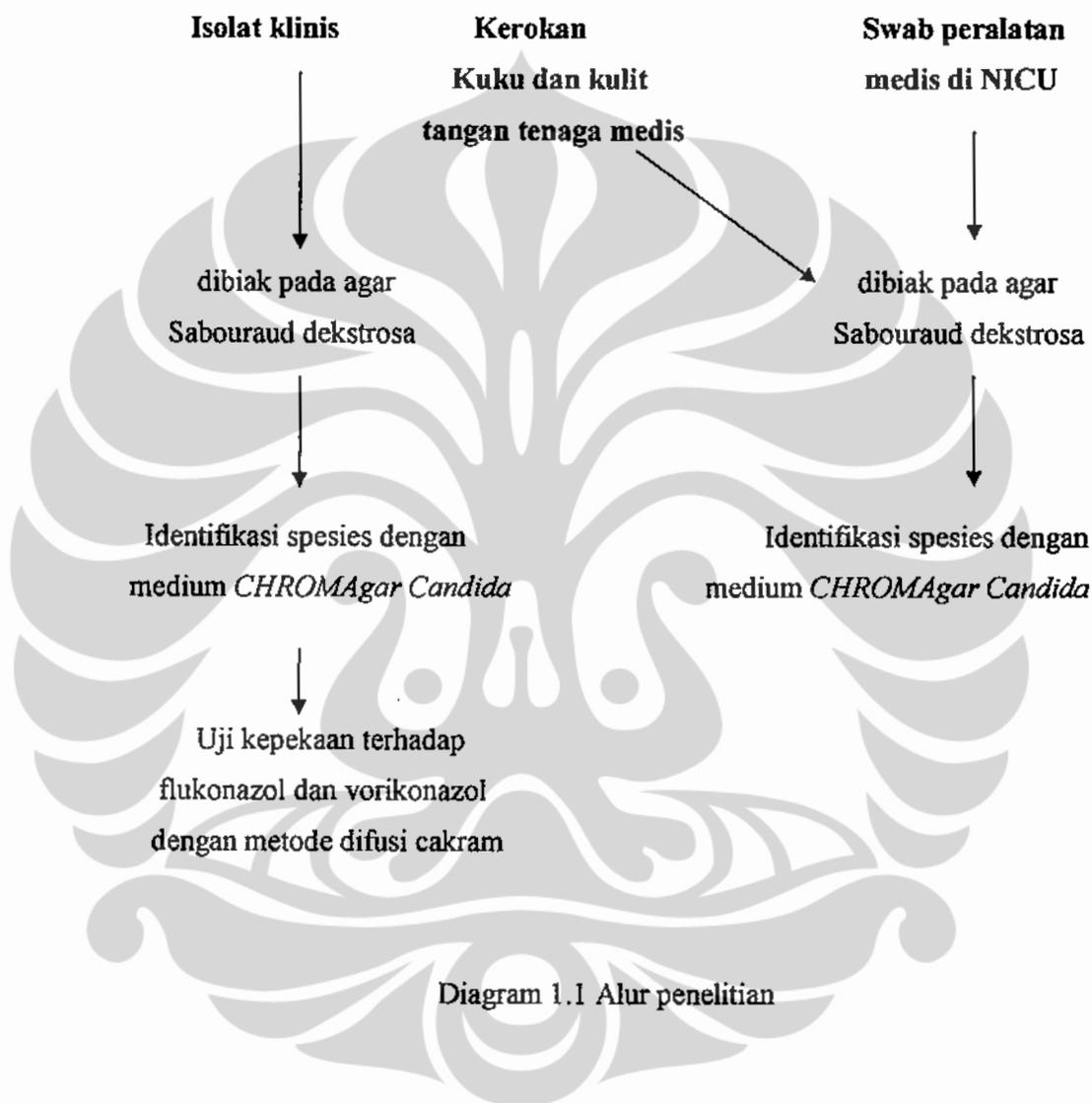
Pola kepekaan isolat klinis *Candida* terhadap obat antijamur berbeda-beda tergantung pada spesies, asal anatomis, lokasi geografis, asal bangsa perawatan, usia penderita, riwayat status imun serta riwayat pengobatan dengan obat antijamur sebelumnya.^{1,7,8,11,20}

Penelitian prospektif yang dilakukan Pappas *et al*¹⁹ menunjukkan angka mortalitas pada penderita dewasa dan anak-anak yang dirawat dengan diagnosis kandidemia dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya spesies yang menginfeksi, lama perawatan serta jenis tindakan medis yang dilakukan (misalnya pembedahan, kemoterapi, pemasangan kateter vena sentral, pemberian obat golongan steroid dan sitostatika) dan riwayat pemberian obat antijamur sebelumnya. Semua hal diatas dikenal sebagai faktor resiko. Berdasarkan analisis multivariat, faktor resiko itu secara signifikan mempengaruhi angka morbiditas dan mortalitas penderita.^{9,19}

Pemberian obat antijamur sebagai profilaksis dalam upaya mencegah infeksi jamur pada populasi penderita imunokompromi kemudian ditengarai menjadi salah

satu penyebab perubahan pola epidemiologi dan kepekaan isolat klinis *Candida* terhadap obat antijamur.⁷

Berdasarkan teori diatas, disusun suatu bagan alur penelitian sebagaimana dapat dilihat pada Gambar 1.1



1.6 Manfaat penelitian:

Manfaat akademis penelitian ini ialah:

Dengan menyelesaikan penelitian ini diharapkan dapat:

1. mengetahui prevalensi dan jenis spesies penyebab kandidemia

2. mengetahui pola kepekaan *Candida* spp terhadap flukonazol dan vorikonazol
3. mengetahui sumber infeksi eksogen pada kandidemia di lingkungan ruang perawatan intensif rumah sakit.

Manfaat klinis penelitian ini ialah:

1. Dengan mengetahui pola kepekaan isolat klinis *Candida* spp. terhadap flukonazol dan vorikonazol dapat membantu menentukan jenis pengobatan yang paling efektif terhadap kandidemia
2. Dengan mengetahui pola kepekaan isolat klinis *Candida* spp. terhadap flukonazol dan vorikonazol dapat membantu upaya surveilans dan epidemiologi infeksi jamur *Candida* spp
3. Dengan mengetahui ada tidaknya kesamaan spesies *Candida* yang mengkolonisasi kuku/tangan tenaga medis serta peralatan medis dengan isolat klinis maka dapat diupayakan pencegahan transmisi *Candida* spp

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II. I Pendahuluan

II. I. I. Morfologi dan Karakteristik *Candida* spp.

Infeksi jamur dapat mengenai berbagai organ baik superfisial maupun profunda / sistemik. *Candida* spp merupakan jenis jamur penyebab infeksi yang paling banyak ditemukan pada manusia.² Sebagai saprofit di kulit, saluran cerna maupun saluran napas manusia, *Candida* dapat menimbulkan infeksi pada keadaan imunokompromis.³

Candida adalah khamir berbentuk bulat atau oval berukuran 2-5 μm x 3-6 μm hingga 2-5,5 μm x 5-28,5 μm , tergantung pada umur koloni. Caranya memperbanyak diri dengan bertunas (*budding*) membentuk blastospora dan hifa semu (*pseudohyphae*). Selain itu, jamur itu juga mampu membentuk hifa sejati. Hifa semu sebenarnya merupakan rangkaian blastospora yang juga dapat bercabang. Atas dasar itu *Candida* disebut menyerupai ragi (*yeast-like*). *Candida* tidak membentuk simpai dan tidak berpigmen serta mudah tumbuh pada medium dengan variasi konsistensi, nutrisi dan pH yang beragam.²



Gambar 1. Blastospora dan pseudohifa *Candida* spp. pada sediaan sekret vagina

Candida jamur oportunistis yang dapat hidup sebagai saprofit dalam tubuh manusia. Bila ada faktor resiko, jamur tersebut dapat berubah sifat menjadi patogen dan menimbulkan penyakit yang disebut kandidosis.

Genus *Candida* memiliki spesies yang telah berhasil diidentifikasi. Spesies yang paling sering menyebabkan penyakit adalah *Candida albicans*, Selain itu dapat pula disebabkan oleh *Candida* non-*albicans* seperti *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. dubliniensis*.^{19,21,22} Kelainan yang ditimbulkan berupa infeksi superfisial maupun sistemik. *C. albicans* umumnya menyebabkan kandidosis superfisial sedangkan kandidosis sistemik memiliki penyebab lebih beragam. *C. albicans* sebagai penyebab terbanyak kandidosis sistemik mulai tergeser oleh *Candida* non *albicans* seperti *Candida tropicalis* dan *Candida glabrata* yang dilaporkan makin sering diisolasi dari pasien kandidosis sistemik.^{1,2}

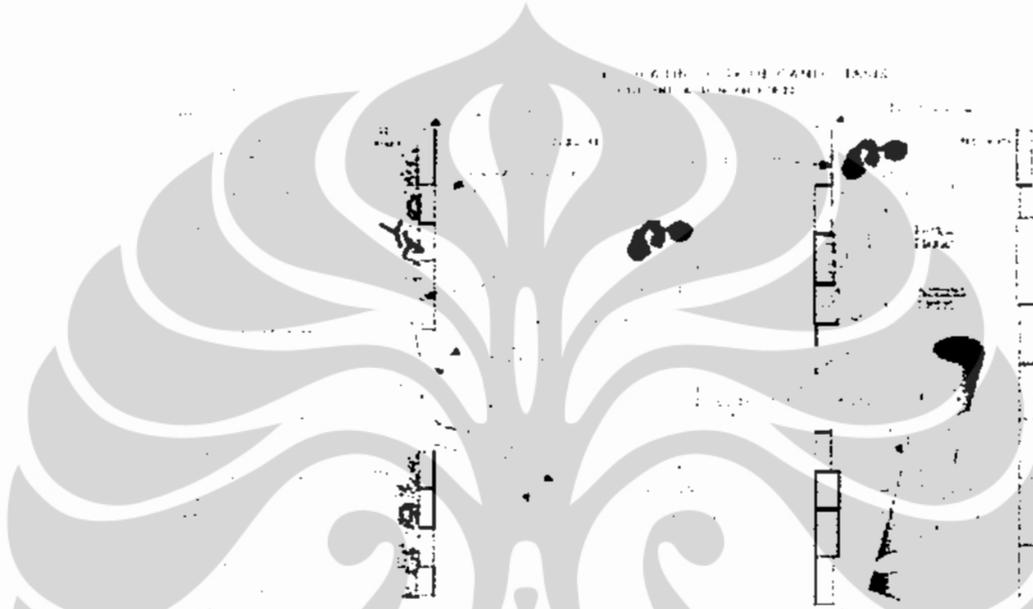
II. I. 2. Patogenitas *Candida* spp.

Patogenitas *Candida* ditentukan oleh faktor virulensi yang berbeda pada tiap spesies. Selain itu kemampuannya dalam menyebabkan infeksi dipengaruhi oleh faktor lingkungan dan pejamu.² Karakteristik biologis yang berperan dalam penentuan faktor virulensinya diatur oleh gen yang dipengaruhi lingkungan.

Perubahan sifat dari saprofitik menjadi patogen didasari oleh kemampuan *Candida* melakukan perubahan fenotipik yang memungkinkan penetrasi ke jaringan pejamu yang lebih dalam. Caranya melakukan melekat pada sel epitel pejamu yang dilanjutkan dengan produksi enzim yang bersifat lisis.^{2,24} Kedua proses itu terkait dengan variasi morfologis *Candida*. Artinya dengan transisi dimorfik, melalui perubahan bentuk dari bentuk blastospora menjadi filamen, *C. albicans* meningkatkan kemampuan untuk melekat dan sekresi enzim proteinase.^{3,24}

Perlekatan pada sel epitel pejamu menjadi tahap awal yang penting dalam proses invasi setelah proses kolonisasi.²³ Galur yang mampu melekat paling kuat pada sel pejamu memiliki patogenitas yang tinggi. *C. albicans* memiliki kemampuan melekat paling kuat, disusul *C. tropicalis* dan *C. parapsilosis*.² Gen yang diketahui berperan dalam proses perlekatan diantaranya *adhesin like sequence (ALS)* yang menyandi *cell surface adhesion glycoprotein (x-agglutinin)* dan *HWP-1* yang

menyandi *cell surface adhesion glycoprotein* (x-agglutinin) dan *HWP-1* yang menyandi protein *Hwp1*.^{2,18} Proses perlekatan itu sendiri dipengaruhi adesi pada dinding sel *C. albicans* yang akan mengenali protein-protein spesifik di permukaan sel inang dengan menghasilkan komponen permukaan seperti mannan, khitin, mannoprotein dan lektin.^{18,23,24} Bentuk pseudohifa dipercaya merupakan bentuk yang dihasilkan *Candida* spp dalam proses invasif ke jaringan yang lebih dalam.²³

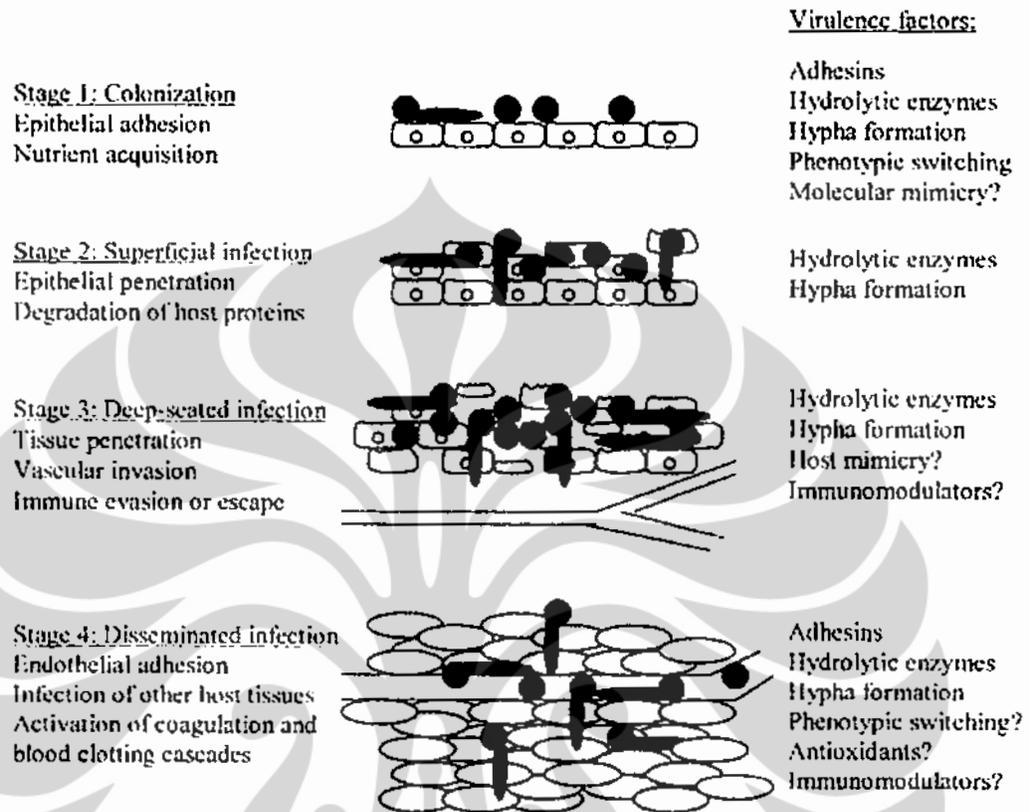


Gambar 2. Proses kolonisasi pada patofisiologi kandidosis²⁴

Kemampuan jamur bertahan dan berproliferasi tergantung pada pula pada faktor hospes. *C. albicans* sebagai bagian dari mikroorganisme normal saluran cerna dapat berubah sifat menjadi patogen karena modifikasi dalam mekanisme pertahanan pejamu. Hal itu secara sekunder menyebabkan perubahan perilaku jamur.^{23,24} Perlekatan jamur pada sel endotel diikuti proses internalisasi jamur oleh sel endotel.²⁴ Pada permukaan mukosa, sel *Candida* berbagi sumber nutrisi dengan organisme komensal lain.

Dalam tubuh pejamu, terdapat beberapa sawar alamiah yang saling terkait dalam usaha mempertahankan integritas jaringan.²⁵ Sebagai contoh adalah jaringan kulit intak yang dilindungi sel keratin dan permukaan mukosa usus. *Candida* dibungkus oleh musin yang mengandung *secretory* IgA serta sejumlah bakteri flora normal usus, yang meskipun bermultiplikasi akan tetap dalam keadaan

tenang/kurang aktif.²⁴ Interaksi dengan musin serta status imunitas lokal mukosa merupakan faktor yang menentukan perilaku / agresivitas jamur *Candida*.²⁵



Gambar 3. Diagram skematik yang menggambarkan sejumlah faktor virulensi yang berperan dalam patogenitas *Candida* spp.³

Sedikit modifikasi pada permukaan mukosa lokal sudah cukup memicu proses patogenik. Hal ini dikenal sebagai faktor iatrogenik atau faktor resiko seperti pemberian antibiotik spektrum luas dosis tinggi jangka panjang, kortikosteroid, kemoterapi, pembedahan, transplantasi organ, keganasan serta pemasangan kateter dan dialisis.^{19,24} Kebanyakan faktor iatrogenik itu menyebabkan disintegritas permukaan jaringan dan gangguan mekanisme pertahanan sistem kekebalan.²⁴

Faktor lingkungan yang mempengaruhi patogenitas *Candida* adalah seperti suhu, pH, tekanan osmotik, konsentrasi Fe dan Ca.^{2,23} Kemampuan untuk beradaptasi terhadap perubahan lingkungan memfasilitasi kemampuan *Candida* untuk bertahan dalam situasi lingkungan yang tidak mendukung pertumbuhannya.

II. 2. Kandidemia sebagai salah satu bentuk Kandidosis Sistemik

Peningkatan kasus kandidosis sistemik terjadi akibat peningkatan populasi penderita imunokompromi yang menjalani perawatan intensif dengan pemasangan alat-alat medis seperti selang infus, *oro/nasogastric tube* atau kateter vena sentral serta prosedur rutin kedokteran modern seperti intubasi dan pemasangan salir yang sifatnya invasif, pemberian sitostatika dan antibiotik spektrum luas dosis tinggi dalam jangka panjang dan sebagainya.^{2,5,6,18,20,21}

Bentuk kandidosis sistemik yang paling sering dijumpai adalah kandidemia. Meski berbeda, beberapa peneliti menyamakan istilah kandidemia dan kandidosis sistemik karena keduanya sulit dibedakan.² Menurut Rex dan Vazquez (yang dikutip dari Rozaliyani²), kandidosis sistemik yang menyerang organ dalam seringkali juga mengalami diseminasi melalui darah dalam pembuluh darah. Kandidemia dapat merupakan bentuk dari kandidosis sistemik atau hasil diseminasi dari sumber infeksi ditempat lain seperti saluran cerna atau kateter.

Prevalensi kandidemia dalam beberapa tahun terakhir meningkat tajam dan dapat terjadi pada semua umur. Studi epidemiologis di berbagai rumah sakit di Amerika Serikat menunjukkan *Candida* sebagai mikroorganisme penyebab infeksi darah nosokomial peringkat keempat, setara dengan delapan persen dari keseluruhan infeksi darah nosokomial.⁶ Sedikitnya setengah dari populasi tersebut merupakan pasien yang dirawat diruang perawatan intensif dengan berbagai sebab.^{18,20} Di Amerika Serikat, angka kematian kasar akibat kandidemia mencapai 40% per tahun, persentase itu setara dengan jumlah 2800-11.200 kasus kematian.⁶ Infeksi *Candida* dalam darah seringkali berakhir pada kematian dengan angka kematian yang disebabkan oleh kandidemia sebagai penyulit suatu penyakit justru seringkali lebih besar dibanding penyakit yang dasar.⁶

Kasus kandidemia di Indonesia belum banyak dilaporkan. Rozaliyani² pada tahun 2004 melaporkan prevalensi kandidemia mencapai 62, 96% dari 52 neonatus yang diteliti dengan profil spesies penyebab didominasi *Candida tropicalis*. Selain itu, Wahyuningsih¹⁸ melaporkan tujuh dari 16 penderita yang dirawat di ruang perawatan intensif kemudian mengalami kandidosis sistemik dan sebagian besar diantaranya tidak mampu mengatasi infeksi tersebut.

Kandidemia biasanya terjadi pada penderita dengan keadaan imunokompromis yang memudahkan timbulnya infeksi jamur diantaranya berupa faktor resiko diabetes mellitus, trauma, netropenia, pemasangan alat medis invasif, pembedahan, dialisis, transplantasi, neonatus dengan prematuritas, pengobatan dengan antibiotik spektrum luas dosis tinggi, antijamur sistemik, nutrisi parenteral, kortikosteroid, kemoterapi, radioterapi, siklosporin serta obat imunosupresan lainnya.¹⁹

Sejauh ini, sumber infeksi bagi kandidemia masih menjadi perdebatan. Beberapa ahli percaya bahwa sumber infeksi berasal dari endogen sementara pendapat yang berbeda menganggap sumber infeksi justru berasal dari kulit orang lain yaitu tenaga medis yang merawat pasien dibangsal.³

II. 2. 1. Sumber Infeksi Endogen

Sumber infeksi endogen kandidemia dipercaya bersal dari khamir yang terlebih dahulu mengkolonisasi saluran cerna. Kebanyakan organisme yang mengkolonisasi reservoir alamiah endogen berasal eksogen dengan mekanisme yang belum jelas benar.²³

Peran kolonisasi saluran cerna menjadi vital dalam diseminasi kandidemia atau kandidosis sistemik.^{26,27} Translokasi dari saluran cerna ke lokasi ekstraintestinal diawali dengan disintegrasi permukaan mukosa.²⁶ Pada hewan coba, jejas fisik pada epitel saluran cerna akibat perubahan hemodinamik menyebabkan atrofi yang mendasari terjadinya pasasi.^{3,24} Kerusakan epitel saluran cerna akibat perubahan hemodinamik terjadi melalui dua jalur berbeda. Yang pertama, oklusi total menyebabkan jejas hipoksia. Sedangkan yang kedua, dalam kondisi minim perfusi akibat obstruksi tersebut, jejas histologis substansial pada saluran cerna terjadi pascareperfusi.²⁶

Karakteristik vili intestinal, terutama pada bagian puncaknya, unik karena sensitif terhadap jejas reperfusi / iskemia. Hal itu terjadi karena anatomi anyaman pembuluh arteriovenosa yang unik sehingga bagian puncak vili lebih mudah mengalami hipoksemia daripada bagian pangkalnya. Selain hipoksemia, endotoksemia juga turut mengganggu permeabilitas sawar epitel saluran cerna.²⁶

Elias dan Annaissie³ melakukan analisis terhadap hipotesis sumber eksogen dan endogen kandidemia dengan mengumpulkan data penelitian dari database MEDLINE.

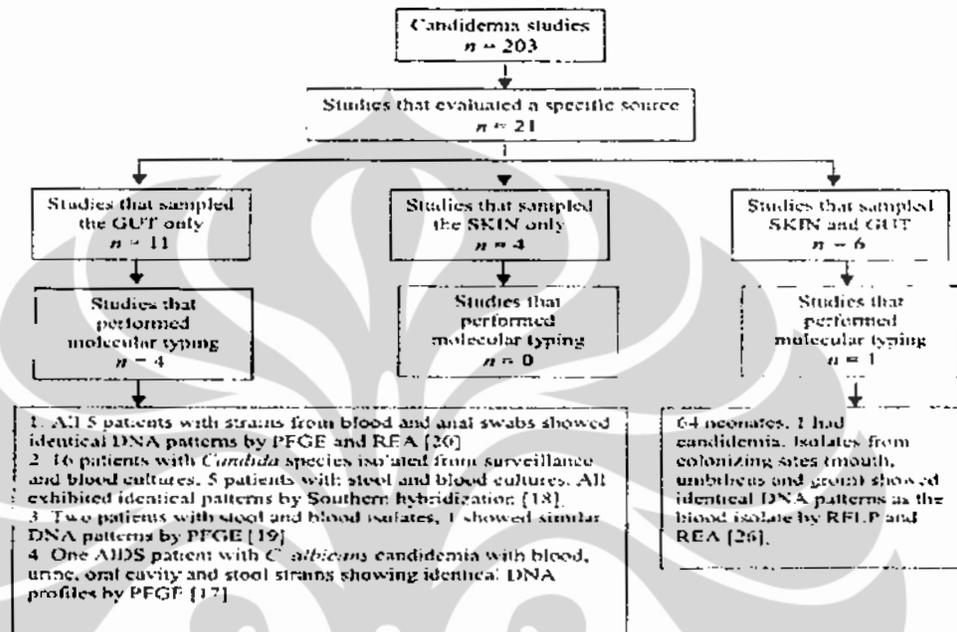


Diagram 2. 1. Analisis terhadap penelitian mengenai sumber kandidemia. PFGE, pulsed-field gel electrophoresis; REA, restriction enzyme analysis; RFLP, restriction-fragment length polymorphism.

Analisis dilakukan terhadap 203 penelitian kandidemia yang dilakukan pada rentang Januari 1966 sampai September 2000. Kedua peneliti ini menemukan 21 judul penelitian yang mengevaluasi sumber spesifik kandidemia (kulit atau saluran cerna) dan ada lima judul diantaranya yang meneliti adanya hubungan molekuler antara spesies yang ditemukan pada kulit atau saluran cerna dengan spesies yang menyebabkan kandidemia. Uji hubungan molekuler ikut dianalisis karena perbedaan genotip *Candida* yang luas. Penemuan spesies yang sama antara kolonisasi disuatu tempat dengan isolat klinis tidak berarti menunjukkan spesies tersebut yang menyebabkan infeksi dalam darah.²⁴ Densitas kolonisasi *Candida* juga dianalisis berdasarkan populasi pasien untuk menilai apakah patogenesis kandidemia berbeda diantara populasi pasien yang berbeda.³ Contohnya, pada terdapat perbedaan antara pasien dengan keganasan dan pasien dari bangsal bedah tanpa keganasan.

Hasil penelitian tersebut menemukan bahwa saluran cerna menjadi sumber penting kandidemia, sedangkan kulit sebagai sumber eksogen kandidemia tidak didukung oleh data yang memadai.³

II. 2. 2. Sumber Infeksi Eksogen

Candida mampu berproliferasi dengan cepat pada lingkungan dengan kadar glukosa tinggi serta dapat melekat kuat pada bahan prostetik karena mengandung enzim adesin.²⁷ Selain itu, *Candida* juga mampu membentuk biofilm yang berperan penting dalam infeksi. Kombinasi ketiga faktor itu berperan dalam terjadinya infeksi yang diawali dengan perlekatan *Candida* spp. pada materi artifisial seperti pada kateter intra vena.²⁸ Selanjutnya, terjadi infeksi sistemik pada neonatus prematur yang berawal dari saat menerima bantuan penyokong hidup seperti nutrisi parenteral, selang infus serta peralatan medis invasif lain yang dimasukkan lewat perantaraan kateter.⁵ Dilaporkan ledakan kasus (*outbreaks*) kandidemia *C. parapsilosis* di ruang perawatan intensif untuk neonatus tanpa didahului adanya kolonisasi atau infeksi simptomatik pada bagian tubuh lain dari neonatus yang sama.^{27,28} Hal itu menunjukkan *C. parapsilosis* memiliki akses masuk ke dalam pembuluh darah secara langsung dari sumber eksogen. *Candida* banyak terdapat di alam dan seringkali dapat diisolasi dari individu sehat tanpa gejala. Meski sumber infeksi eksogen *Candida* di lingkungan rumah sakit belum diketahui pasti namun kolonisasi *Candida* spp di kuku tangan tenaga medis sudah diketahui sejak lama. Pada beberapa kasus, transmisi tidak langsung melalui tangan perawat telah pernah diidentifikasi menjadi penyebab ledakan kasus infeksi *C. parapsilosis* melalui kateter di lingkungan ruang perawatan intensif neonatus.²⁹ Meskipun demikian, kemungkinan terjadinya kolonisasi yang mendahului proses infeksi tidak serta merta dapat diabaikan.²

II. 2. 3 Gejala Klinis

Kandidemia dibedakan menjadi empat sindroma. Yang pertama berkaitan dengan pemakaian kateter (*catheter related candidosis*), kedua kandidosis diseminata akut, kandidosis diseminata kronik (kandidosis hepatosplenik) dan kandidosis organ dalam. Meski penyebaran secara hematogen dapat terjadi pada tiap

sindroma tersebut, hanya dua yang disebut pertama yang sangat jelas berhubungan dengan kandidemia. Kandidemia pada organ dalam amat sulit dibedakan dari kandidemia karena infeksi pada organ dalam seringkali terjadi akibat diseminasi. Selain itu, kandidemia dapat merupakan representasi kandidosis sistemik atau hasil diseminasi dari sumber lain, seperti saluran cerna atau selang infus.^{2,3,6}

Kandidemia atau kandidosis sistemik memiliki beberapa tanda atau gejala yang dapat membantu menegakkan diagnosis misalnya demam yang menetap pada penderita yang telah menerima terapi antibiotik dosis adekuat. Selain itu, pada penderita sepsis dengan faktor resiko tinggi misalnya jika ditemukan demam, hipotensi, leukosistosis atau neutropenia serta perburukan fungsi organ meski telah diberi antibiotik dengan dosis memadai.^{19,21,26} Infeksi, terutama oleh *Candida*, dilingkungan perawatan intensif rumah sakit merupakan penyulit yang sering dijumpai dan menjadi penyebab tingginya angka morbiditas dan mortalitas.²¹

Sepsis pada neonatus ditandai dengan kumpulan gejala seperti suhu tubuh yang tidak stabil, letargi, *respiratory distress*, hipo/hiperglikemia, hipotoni, intoleransi makanan, *distensi* abdomen, *apnea*, kejang perfusi yang buruk, renjatan dan sebagainya.² Kandidemia neonatus terutama terjadi pada bayi yang lahir tidak cukup bulan dengan berat badan lahir rendah.^{2,29}

II. 2. 4 Pengobatan Kandidemia

Obat lini pertama dalam pengobatan kandidemia adalah amfoterisin B. Amfoterisin merupakan obat golongan polien yang dihasilkan jamur tanah golongan aktinomyces *Streptomyces nodosus*.⁹ Molekul obat ini merupakan makrolid heptaene. Sifatnya relatif tidak larut dalam air, dan namanya diambil dari sifat amfoternya yang mampu membentuk garam yang larut dalam metanol dalam kondisi asam maupun basa.⁹

Amfoterisin B bekerja dengan cara membentuk porus / saluran pada dinding ergosterol jamur sehingga menyebabkan kebocoran potasium dan komponen seluler jamur lain.⁹

Sejak ditemukan pada awal dekade '50 an, obat ini tetap menjadi pilihan utama dalam pengobatan infeksi sistemik. Amfoterisin B bersifat fungistatik dan efektif bagi banyak jenis jamur. Hanya saja, efek samping dan reaksi alergi, rentang dosis

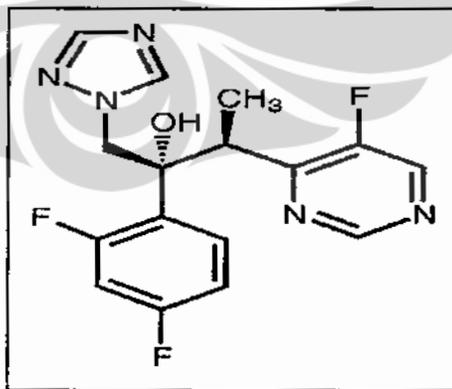
pemberian yang sempit serta cara pemberian dan penyimpanan yang relatif rumit membatasi penggunaannya.^{9,10}

Flukonazol, obat antijamur golongan triazol ditemukan lebih dahulu dari vorikonazol. Flukonazol memiliki bentuk yang unik dibanding obat lain dalam golongan ini karena ukuran molekulnya yang relatif lebih kecil dan sifatnya yang relatif lebih larut air. Mekanisme antijamur utamanya dengan menghambat enzim sitokrom P-450 jamur yang berperan dalam pembentukan ergosterol, komponen sterol utama pembentuk dinding jamur.¹⁰

Farmakokinetik obat golongan azol biasanya hampir sama. Konsentrasi puncak dalam plasma dicapai setelah 2-3 jam pemberian dengan konsentrasi puncak proporsional dengan dosis pemberian.

Obat ini tersedia dalam pemberian per oral maupun intra vena dan dapat diserap dengan baik oleh tubuh dengan efek samping yang minimal. Sifat itu menyebabkan flukonazol digunakan secara luas dikalangan klinisi. Penggunaan yang meluas itu menyebabkan terjadinya kasus kegagalan pengobatan diikuti dengan isolasi galur yang resisten.^{8,10,13}

Vorikonazol merupakan obat golongan triazol yang lebih baru. Obat ini diciptakan manipulasi susunan kimia sehingga dihasilkan senyawa dengan aktifitas antijamur yang lebih poten dengan spektrum lebih luas.¹⁰ Tersedia dalam bentuk serbuk lipofilik untuk pemberian melalui infuse, dalam bentuk tablet salut film dan ada juga bentuk serbuk untuk suspensi yang juga diberikan per oral.^{10,12} Struktur kimia vorikonazol sebagai berikut:



Gambar 4. Struktur kimia Vorikonazol

Susunan kimia vorikonazol (2R, 2S)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(5-fluor-4-pirimidinil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-butanol dengan rumus empiris kimia $C_{16}H_{14}F_3N_3O$ dengan berat molekul 349,3.^{10,12}

Farmakokinetik vorikonazol bersifat non-linear akibat proses saturasi obat dalam proses metabolismenya.¹² Keragaman farmakokinetik vorikonazol antar individual tinggi. Peningkatan dosis pemberian per oral dari 200mg tiap 12 jam menjadi 300mg tiap 12 jam meningkatkan kadar dalam darah 2.5 kali sedangkan meningkatkan dosis pemberian intra vena dari 3mg/KgBB tiap 12 jam menjadi 4mg/KgBB tiap 12 jam meningkatkan kadar dalam darah 2,3 kali.¹²

Sampling darah pada uji teraupetik pada pasien berusia 12-18 tahun menunjukkan secara farmakokinetik, pada pemberian tablet 200mg per oral didapat kadar plasma rata-rata 1,16µg/mL (rentang inter-quartile 0.85 sampai 2.14 µg/mL). Pada pemberian per infuse dengan dosis 4mgg/KgBB didapat kadar rerata plasma 1.60 µg/mL (rentang inter-quartile 0.28 sampai 2.73 µg/mL).¹²

Farmakokineitik vorikonazol sama dalam pemberian per oral maupun intra vena. Bioavailibilats vorikonazol pada pemberian per oral 96%. Konsentrasi plasma maksimum dicapai setelah 1-2 jam pemberian. Distribusi dalam tubuh menetap pada 4,6 L/kg, emnunjukkan adanya distribusi yang luas ke jaringan. Ikatan pada protein plasma 58% dan tidak tergantung kepada konsentrasi plasma.

Metabolisme vorikonazol pada hepar manusia oleh enzim sitokrom P450 misalnya CYP2C9 CYP3A4 dan terutama CYP2C19. Enzim CYP2C19 menunjukkan adanya polimorfisme genetik. Contohnya 15-20% populasi Asia memeiliki karakter metabolisme yang buruk sedangkan pada populasi Afrika sekitar 3-5%.¹⁰ Metabolit utamanya dalam bentuk N-oxide . metabolitnya hanya memiliki aktifitas antifungal yang minimal sehingga tidak berkontribusi dalam efektivitas keseluruhan vorikonazol.¹²

II. 2. 5 Diagnosis Kandidemia

Diagnosis kandidosis sistemik menjadi masalah karena rentang variasi gejala dan tanda klinis yang tidak khas dan membutuhkan pemeriksaan penunjang lain seperti pemeriksaan laboratorium, serologi, pemeriksaan pencitraan dengan *CT scan* dan jika memungkinkan dengan teknik biomolekular seperti PCR.

Donnelly pada tahun 1999, seperti yang dikutip dari Rozaliyani², menjelaskan secara ringkas cara menegakkan diagnosis kandidosis sistemik berdasarkan faktor pejamu, gambaran klinis dan hasil pemeriksaan mikologi. Diagnosis pasti (*definite*) ditegakkan bila ditemukan ketiga faktor tersebut sedangkan diagnosis *probable* bila ditemukan dua dari tiga faktor dan diagnosis *possible* bila hanya ditemukan gejala klinis saja.

Diagnosis pasti kandidemia ditegakkan jika terdapat bukti berupa hasil biakan positif dari ruang tertutup steril seperti darah. Namun biakan darah harus dua kali positif dalam waktu berbeda untuk membedakannya dengan *transient fungemia*.² Kesulitannya kadang ditemukan, penderita dengan kandidemia ternyata memberikan hasil biakan darah yang negatif.^{21,26}

II. 2. 5 Uji Kepekaan *Candida* spp.

Meningkatnya kasus kandidemia dalam dua dasawarsa terakhir tidak diikuti perkembangan pilihan jenis pengobatan yang memadai. Pemakaian obat antijamur yang tidak adekuat dalam jangka panjang menyebabkan munculnya spesies dan galur baru *Candida* yang kurang peka bahkan resisten terhadap pengobatan.³¹ Obat antijamur baru yang tersedia lebih terbatas dibandingkan dengan antibiotik. Untuk menyiasatinya, pengembangan uji kepekaan menjadi alternatif dalam menunjang keberhasilan pengobatan.

Uji kepekaan adalah metode yang digunakan untuk mengetahui kepekaan suatu jenis mikroorganisme terhadap obat. Kirby-Bauer membiak mikroorganisme pada suatu medium yang telah diinkorporasikan obat dalam kadar adekuat dan diamati kemampuan obat tersebut menghambat pertumbuhan.

Kemampuan obat menghambat pertumbuhan mikroorganisme dapat diukur dengan beberapa cara, tergantung pada jenis medium yang digunakan cair atau padat.¹⁰ Pada medium padat seperti lempeng agar, hambatan pertumbuhan biasanya membentuk suatu daerah tanpa pertumbuhan mikroorganisme yang disebut zona hambat pertumbuhan. Pengukuran zona hambat dilakukan dengan mengukur diameter zona baik secara manual dengan penggaris atau secara elektromekanik menggunakan piranti lunak komputer seperti pada metode M44-P dan M44-A yang dikeluarkan oleh *Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)*.³³ Pada medium cair

pengukuran konsentrasi hambat pertumbuhan dapat dilakukan dengan penghitungan jumlah sel dengan metode flow cytometri atau perbandingan dengan larutan kontrol BaSO₄ dengan turbiditas 0,5 McFarland yang telah ditera menggunakan spektrofotometer.^{10,33}

Manfaat melakukan uji kepekaan diantaranya, yang pertama agar dapat memprediksi keberhasilan pengobatan yang akan dilakukan, yang kedua sebagai upaya menemukan jenis obat baru yang lebih efektif, efisien dan aman, yang ketiga untuk surveilans epidemiologis terhadap pola kepekaan jamur terhadap obat.^{7,10,13,33}

Artinya semua data yang didapat dalam uji tersebut akan bermanfaat untuk menentukan jenis dan dosis pengobatan empiris, menentukan kemajuan dan efektivitas intervensi dan secara lebih global sebagai bahan pertimbangan penyusunan kebijakan untuk penggunaan obat yang rasional serta penyempurnaan metode uji kepekaan jika memungkinkan.^{13-15,31,33}

Jenis uji kepekaan yang pernah dikembangkan sampai saat ini diantaranya adalah metode uji kepekaan berbasis agar seperti yang dikembangkan oleh *the National Committee for Clinical Laboratory Standard* (NCCLS) untuk khamir (M27 dan M44) dan untuk kapang (M38), Etest (AB Biodisk, Solna, Sweden), Commercial Disk system yang dikembangkan oleh Neo-SensiTabs; Rosco Diagnostica, Taastrup, Denmark dan Diff Test oleh Diagnostics Pasteur, Paris, France.^{2,10,14,15} Metode lain berupa metode *flow cytometry* seperti yang dikembangkan oleh Rudensky *et al*³³ dan penggunaan zat pewarna dengan fluoresen. Pengukuran efek obat golongan azol secara langsung dengan cara menghitung sintesis ergosterol seperti yang dikembangkan Arthington-Skaggs *et al*. Metode alternatif lain yang kurang populer seperti yang dikembangkan Shimokawa dan Nakayama dengan menggunakan medium yang disuplementasi dengan asetat, petanda kolorimetri untuk potensi redox *Candida spp* yang dikembangkan Hawser *et al*, pengukuran konsentrasi ATP intraseluler oleh Kretschmar *et al*, pengukuran konsumsi glukosa dari medium inkubasi oleh Riesselman serta metode radiometrik dan mikroskopis langsung.³⁴

II.2.5.1 Metode Uji Kepekaan Jamur terhadap Obat Antijamur Yang Dikembangkan CLSI/NCCLS

Pada dekade awal 90'an, CLSI mengembangkan metode pengujian kepekaan jamur terhadap obat antijamur seiring dengan meningkatnya kasus kegagalan pengobatan.^{15,17} Tujuannya untuk menghasilkan metode uji yang praktis, cepat, relatif mudah dilakukan, dapat diulang (*reproducible*) dan relatif murah serta dapat diaplikasikan pada berbagai jenis obat dan golongan jamur.^{8,13,14,34}

Dengan metode itu, NCCLS menetapkan nilai ambang konsentrasi hambat minimum (KHM) untuk flukonazol yang berhubungan dengan respons pengobatan *in vivo*, terutama didasarkan pada pengalaman pengobatan pasien HIV dengan kandidosis orofaringeal yang disebabkan *C. albicans*.¹⁷ Metode M27-A telah dipakai untuk menguji kepekaan isolat klinis terhadap flusitosin, amfoterisin B, flukonazol, ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol (9UK-109-496), ravukonazol (BMS 207147), caspofungin (MK-0991), posakonazol (SCH56592) dan anidulafungin (LY303366, V-echinocandin).³⁴

II.2.5.2 Metode Difusi Cakram

Kebutuhan akan alternatif metode uji yang lebih cepat, lebih mudah, lebih murah dengan hasil yang dapat dipercaya mendorong NCCLS kembali merilis dokumen uji kepekaan khamir *Candida* spp terhadap obat antijamur menggunakan metode difusi cakram, *the Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts: Proposed Guideline (M44-P)*. Pada dokumen ini, obat yang digunakan masih terbatas pada 2 obat golongan triazol, flukonazol 25 µg dan vorikonazol 1 µg.^{8,13,14,34}

Seperti metode berbasis agar lainnya, prinsip metode ini adalah meletakkan cakram obat diatas agar yang telah terlebih dahulu diinokulasi dengan spesies organisme yang telah diketahui untuk melihat zona hambat pertumbuhan. Masing-masing spesies, bahkan galur mikroorganisme memiliki zona hambat pertumbuhan yang berbeda terhadap obat yang berbeda dan membentuk semacam pola yang dikenal sebagai pola kepekaan. Pola kepekaan isolat klinis dibagi menjadi peka/sensitif, intermediate/peka tergantung dosis dan resisten/tidak peka berdasarkan ukuran zona hambatan pertumbuhan yang ditimbulkan obat.¹⁴

Kelebihan metode ini diantaranya lebih mudah, lebih cepat dengan harga yang lebih murah. Selain itu telah terdapat parameter kendali mutu untuk flukonazol dan vorikonazol sesuai prosedur standar NCCLS.³⁴

Kriteria interpretasi hasil dapat ditentukan berdasarkan diameter zona hambatan pertumbuhan (mm) yang diukur secara elektromekanis menggunakan piranti lunak BIOMIC (Gilles Scientific, Santa Barbara, California).¹⁴

Hasil uji kepekaan bisa berupa S=*susceptible* (peka), I= Intermediate atau S-DD =*susceptible dose dependent* (peka-tergantung dosis) dan R=*resistant* (resisten).^{8,13,14,34} Interpretasi hasil uji kepekaan harus dilakukan dengan hati-hati dan hendaknya dibandingkan dengan gejala klinis yang dialami.

Untuk pengendalian mutu, spesies yang digunakan sebagai kontrol adalah *C. albicans* ATCC90028, *C. parapsilosis* ATCC22019, *C. tropicalis* ATCC 750, *C. krusei* ATCC6258.^{14,15}

Tabel 2. 1. Standar interpretasi berdasarkan diameter zona hambatan dan titik ambang Konsentrasi Hambat Minimum (KHM) untuk *Candida* spp^{14,15}

Obat	Dosis	Diameter Zona (mm)			Titik ambang KHM ($\mu\text{g/ml}$)		
		R	S-DD	S	R	S-DD	S
Flukonazol	25 μg	≤ 14	15-18	≥ 19	≥ 64	16-32	≤ 8

Tabel diatas menunjukkan kriteria interpretasi berdasarkan diameter zona hambatan pertumbuhan (mm) untuk kategorisasi taraf kepekaan *Candida* spp secara akurat terhadap flukonazol. Kategorisasi itu dikembangkan dari hasil analisis terhadap diameter zona hambatan pertumbuhan (mm) berdasarkan KHM sejumlah besar isolat klinis yang pernah diperiksa dan dilaporkan.

Hubungan KHM dengan ukuran zona hambat pertumbuhan dianalisa dalam kaitannya dengan farmakokinetika obat dalam dosis pemberian normal dan efikasi klinis pengobatan terhadap patogen spesifik.^{14,15}

Tabel 2.2 Rekomendasi kendali mutu rentang diameter Zona Hambat Pertumbuhan (mm)^{14,15}

obat	Dosis (µg)	<i>Candida</i>			
		<i>albicans</i> ATCC90028	<i>parapsilosis</i> ATCC22019	<i>tropicalis</i> ATCC 750	<i>krusei</i> ATCC6258
Flukonazol	25	28-39	22-33	26-37	
Vorikonazol	1	31-42	28-37		16-25

Rentang kendali mutu belum tersedia untuk kombinasi galur pada jenis obat tersebut akibat sangat beragamnya hasil antar laboratorium selama penelitian kendali mutu dilakukan

Untuk kendali mutu, dalam menjaga ketepatan (*precision* → *repeatability*) dan akurasi (*accuracy* → *trueness*), digunakan sejumlah galur *Candida* spp yang didapat dari sumber terpercaya yang telah diketahui pola kepekaannya. (Tabel 2).

KHM hanya akan sekedar menjadi angka dan tidak akan banyak memberikan manfaat tanpa interpretasi klinis secara benar. Dari sisi klinis, KHM tidak dapat diartikan secara langsung karena beberapa hal, diantaranya (1) KHM bukan termasuk pengukuran fisik; (2) faktor hospes juga berperan dalam menentukan hasil akhir pengobatan; (3) kepekaan *in vitro* terhadap obat antijamur tidak selalu berarti pengobatan secara *in vivo* akan berhasil; (4) resistensi *in vitro* seringkali, meski tidak selalu, berhubungan dengan kegagalan pengobatan.^{8,13-15,31,34}

II.2.5.3 Uji kepekaan *in vitro* *Candida* terhadap obat antijamur

Candida sebagai penyebab kandidosis sistemik menghasilkan pola kepekaan yang khas dalam uji kepekaan terhadap obat antijamur. Pilihan obat tergantung pada jenis spesies penyebab dan gejala klinis. Data pola kepekaan terbaru spesies *Candida* terhadap sejumlah obat antijamur ditunjukkan pada Tabel 3 dan 4.

Tabel 2.3. Kepekaan Spesies *Candida* terhadap beberapa Obat Antijamur *In vitro*¹⁴

Spesies <i>Candida</i>	Jenis obat (KHM90, µg/ml)			
	flukonazol	itrakonazol	vorikonazol	Amfoterisin B
<i>C. albicans</i>	0,5 – 1*	0,12 – 0,25*	0,06*	0,5
<i>C. glabrata</i>	16 – 64*	0,25 – 4,0*	2,0*	0,5 – 1*
<i>C. krusei</i>	64	0,5 – 2,0*	1,0*	0,25 – 0,5*
<i>C. tropicalis</i>	1 – 2*	0,06 – 0,5*	0,25*	0,25 – 0,5*
<i>C. parapsilosis</i>	1 – 2*	0,12 – 0,5*	0,12*	0,25 – 0,5*
<i>C. lusitanae</i>	2	0,25	?	≤ 1

KHM90* dianggap sebagai nilai konsentrasi hambat minimum yang mencakup 90 % populasi penelitian; ? data tidak tersedia. * data didapat dari referensi 35

Obat antijamur pilihan akan tergantung kepada spesies penyebab infeksi dan gejala klinis yang ditimbulkan. Sejauh ini *C. albicans* masih dianggap merupakan spesies yang paling peka. Pola kepekaan *C. tropicalis* dan *C. parapsilosis* hampir sama dengan KHM yang lebih tinggi untuk hampir semua jenis obat antijamur. KHM flukonazol untuk *C. glabrata* mencapai 16-64 kali lebih tinggi dari *C. albicans*. KHM flukonazol untuk *C. krusei* adalah yang tertinggi dibanding spesies *Candida* lain. Selain itu, *C. krusei* juga kurang peka terhadap amfoterisin B.³⁴ Surveilans global yang dilakukan secara aktif oleh Pfaller^{8,13,17} menyingkapkan tidak terdapat perubahan pola kepekaan *C. albicans* dan *C. glabrata* terhadap flukonazol meskipun ada kecenderungan peningkatan status resistensi diantara *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. kefyr*, *C. rugosa* dengan penurunan prevalensi yang mencolok pada *C. guilliermondii*. Prevalensi *C. krusei* yang resisten saat diuji terhadap flukonazol meningkat secara keseluruhan namun para Peneliti tidak menganjurkan uji kepekaan spesies itu terhadap flukonazol dilakukan secara rutin karena rekomendasi CLSI menyatakan *C. krusei* harus dianggap dan dilaporkan sudah resisten terhadap flukonazol secara klinis (lihat Tabel 4).^{8,13}

Tabel 2. 4. Pola kepekaan *Candida* spp. Terhadap beberapa obat antijamur¹⁵

Spesies <i>Candida</i>	Jenis obat			
	flukonazol	itrakonazol	vorikonazol	Amfoterisin B
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S-DD s/d R	S-DD s/d R	S-DD s/d R	S-DD
<i>C. krusei</i>	R	S-DD s/d R	S-DD s/d R	S-DD
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	S	S s/d R

S=susceptible (peka), R=resistant (resisten), I/S-DD=Intermediate/susceptible dose dependent (peka-tergantung dosis)

Kriteria kepekaan S-DD dimaksudkan sebagai derajat kepekaan jamur terhadap obat antijamur tergantung pada pencapaian taraf maksimal dosis obat yang masih dimungkinkan tanpa menimbulkan efek toksik bagi penderitanya.³⁴

Berdasarkan zona hambatan pertumbuhan (KHM) yang terbentuk pada uji kepekaan *Candida* terhadap flukonazol (79. 485 sampel) dan vorikonazol (75. 809 sampel), Pfaller *et al*⁸ meneliti distribusi kepekaan isolat klinis *Candida* yang berasal dari darah dan cairan tubuh steril, organ dalam, traktus genitalia, traktus respiratorius, kulit dan jaringan lunak.⁷ Isolat berasal dari 115 institusi di 34 negara dari berbagai penjuru dunia yang dikumpulkan dari antara tahun 2001 sampai 2003 menggunakan metode M44-P. uji kepekaan *Candida* terhadap flukonazol berlangsung selama 6.5 tahun (1997-2003) sementara terhadap vorikonazol sekitar dua tahun (2001-2003).¹³ Dalam tempo yang lebih singkat, persentase isolat yang resisten terhadap vorikonazol menunjukkan kecenderungan meningkat terutama pada spesies non albicans (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. rugosa* dan *C. lipolytica*) sementara pada flukonazol, taraf resistensi cenderung menetap/tidak berubah terutama pada *C. albicans* dan *C. glabrata*.^{8,13}

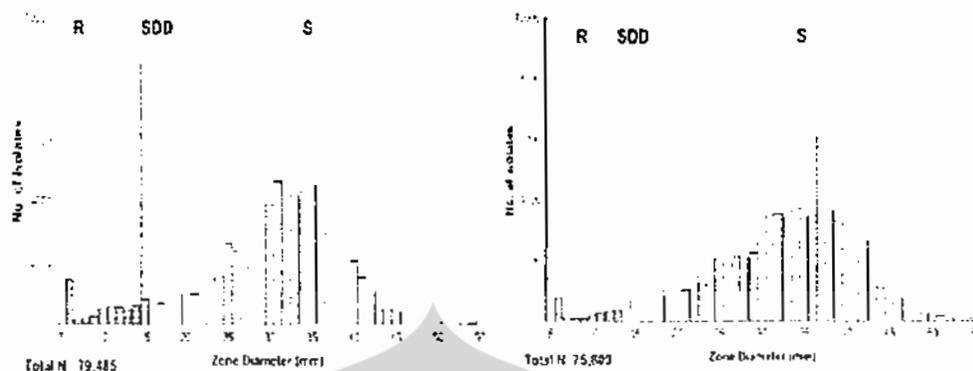


Diagram 2. 2. Distribusi *Candida* spp berdasarkan diameter zona hambatan pertumbuhan (ZHP) terhadap flukonazol (kiri) dan vorikonazol (kanan).⁴ S, ≥ 19 mm (flukonazol) dan ≥ 17 mm (vorikonazol); S-DD, 15-18 mm (flukonazol), dan 14-16 mm (vorikonazol); R, ≤ 14 mm (flukonazol) dan ≤ 13 mm (vorikonazol)

Magill *et al*³⁶ melaporkan resistensi silang pada penderita sepsis polimikroba, termasuk kandidosis intraabdominal dan hematogenik akibat *C. glabrata* pasca satu episode pengobatan dengan flukonazol tanpa riwayat pengobatan dengan triazol sebelumnya. Isolat klinis yang berasal dari pasien tersebut dengan segera mengalami resistensi silang terhadap seluruh jenis obat golongan triazol, meskipun pada awalnya sebelum pengobatan dengan flukonazol dimulai, hasil uji kepekaan menunjukkan hasil yang sensitif terhadap flukonazol, vorikonazol dan posakonazol. Hal itu menunjukkan hasil uji kepekaan belum tentu sejalan dengan *clinical outcome*, meski tidak berarti uji kepekaan tidak diperlukan.^{8,15,19,31,36}

Pfaller *et al*^{8,17} menunjukkan variasi spesies penyebab dan pola kepekaan isolat klinis *Candida* terhadap obat antijamur flukonazol dan vorikonazol berdasarkan letak geografis, bangsa tempat perawatan dan tipe spesimen klinis. Artinya, hasil uji kepekaan memiliki karakter yang berbeda-beda sehingga harus diinterpretasi dengan hati-hati dan selalu harus dibandingkan dengan gejala klinis dan *clinical outcome*, terutama untuk mencegah terjadinya kegagalan terapi.^{8,13,14,34,36}

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

III.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental untuk meneliti profil spesies penyebab dan pola kepekaan *Candida* penyebab kandidemia serta upaya mencari sumber infeksi eksogen kandidemia dengan melakukan kerokan kuku dan kulit tangan tenaga medis serta peralatan medis di lingkungan perawatan intensif neonatus RSCM.

III.2 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di laboratorium Mikologi Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FK-UI). Penelitian berlangsung antara bulan Mei 2007 sampai Januari 2008

III.3. Populasi dan sampel penelitian

III.3.1 Populasi penelitian

Populasi penelitian ini adalah penderita kandidemia yang darahnya dikirim ke laboratorium Mikologi Departemen Parasitologi FKUI. Dinyatakan sebagai kandidemia apabila satu atau lebih kultur darah positif *Candida* spp. Sebagian besar penderita kandidemia yang diperiksa adalah neonatus. Selain neonatus ada juga penderita kandidemia anak dan dewasa yang juga diperiksa meski dengan jumlah lebih sedikit. Kriteria inklusi penelitian adalah sampel darah positif kandidemia dan kriteria eksklusi adalah sample darah negatif.

Untuk meneliti sumber penularan eksogen pada penelitian ini adalah tenaga medis yang merawat neonatus dengan kandidemia di ruang perawatan intensif (NICU) RSCM.

Selain itu turut diteliti pula peralatan medis yang digunakan di ruang perawatan intensif (NICU) RSCM. NICU RSCM dipilih menjadi tempat pengumpulan sampel untuk observasi sumber infeksi eksogen karena sebagian besar isolat klinis yang menjadi subyek penelitian ini berasal dari

neonatus dengan kandidemia yang dirawat diruang perawatan intensif tersebut. Selain itu, lokasinya relatif dekat dengan Laboratorium Mikologi tempat dilakukannya penelitian sehingga mudah untuk dijangkau.

III.3.2 Sampel penelitian

Jumlah / besar sampel yang digunakan pada penelitian ini ditentukan dengan perhitungan statistik uji hipotesis terhadap 2 proporsi yaitu

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z_\alpha \sqrt{2PQ} + Z_\beta \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Keterangan:

n = besar sampel yang akan diperiksa

$Z_\alpha = 1,96$; pada $\alpha = 0,05$

$Z_\beta = 1,282$; pada $\beta = 0,1$

P_1 = Proporsi yang diinginkan (20%) = 0,2

$Q_1 = 1 - P_1 = 1 - 0,2 = 0,8$

$Q_2 = 1 - P_2 = 1 - 0,6 = 0,4$

$\Delta p = 20\% = 0,2$

$P_2 = P_1 + \Delta p = 0,2 + 0,2 = 0,4$

$P = \frac{1}{2}(P_1 + P_2) = \frac{1}{2}(0,2 + 0,4) = 0,3$

$Q = 1 - 0,3 = 0,7$

Maka hasil perhitungan besar sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini adalah:

$$\begin{aligned} n_1 = n_2 &= \frac{(Z_\alpha \sqrt{2PQ} + Z_\beta \sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(P_1 - P_2)^2} \\ &= \frac{(1,96 \sqrt{2 \cdot 0,3 \cdot 0,7} + 1,282 \sqrt{0,2 \cdot 0,8 + 0,4 \cdot 0,6})^2}{(0,2 - 0,4)^2} \\ &= \frac{(1,27 + 0,81)^2}{0,04} \\ &= 108 \text{ sampel.} \end{aligned}$$

Sedangkan untuk kerokan kuku dan kulit tangan tenaga medis serta swab peralatan medis di NICU RSCM, jumlah/besar sampel yang akan diambil tidak ditentukan dengan metode penghitungan statistik tertentu karena keterbatasan referensi dan jumlah tenaga medisnya sendiri. Sehingga untuk penelitian ini sampelnya akan diambil secara *total sampling*, yaitu seluruh tenaga medis atau peralatan medis akan diambil sampelnya.

III.4 Cara Pengumpulan sampel penelitian

III.4.1 Sampel untuk uji kepekaan

Isolat klinis jamur pada penelitian ini merupakan koleksi sub departemen Mikologi departemen Parasitologi FKUI. Isolat tersebut diisolasi dari darah penderita kandidemia neonatus, anak-anak dan juga penderita dewasa yang berasal dari beberapa rumah sakit dan laboratorium klinik di Jakarta. Dari koleksi tersebut diuji kepekaannya terhadap obat antijamur flukonazol dan vorikonazol.

Sebagai kontrol kualitas dipergunakan isolat jamur rujukan *C. albicans* ATCC 90029 dan *C. parapsilosis* ATCC 22019.

III.4.2 Sampel kerokan kuku dan kulit tenaga medis

Sampel berasal dari seluruh tenaga medis yang bekerja di ruang perawatan intensif NICU RSCM yang bersedia diambil kerokan kuku dan kulit tangan tenaga medis (ditandai dengan persetujuan lewat *informed consent* penelitian yang diambil sebelum prosedur kerokan kulit dilakukan).

III.4.3 Sampel *swab* peralatan medis dan penunjang lainnya

Sampel berasal dari swab seluruh peralatan medis yang diduga mengandung bibit *Candida*. Peralatan medis yang diambil sebagai sampel adalah hasil *swab* inkubator, bagian luar *nipple* botol susu, permukaan meja dorong tempat peralatan medis dan cairan *stock humidifier*, cairan *humidifier* yang sudah terpasang pada inkubator, sisa cairan *stock* susu formula dalam botol susu dan air keran untuk mencuci tangan.

III.5 Alat dan bahan

III.5.1 Alat

- Sengkelit steril
- Kapas lidi steril
- Tabung reaksi
- Cawan petri berdiameter 100mm
- Pipet steril
- Scalpel steril
- *Hand schoen*
- Mikroskop
- Kamar hitung *improved* Neubauer
- Larutan standar dengan turbiditas 0,5 McFarland yang dibuat menggunakan larutan yang dibuat dari campuran 0,5ml BaCl₂ 0,048 mol/L dan 99,5ml H₂SO₄ 0,18mol/L (0,36N) (1%v/v). Densitas diverifikasi dengan bantuan spektrofotometer pada panjang gelombang 625 nm menghasilkan 0,08 s/d 0,10.
- Komputer dengan piranti lunak Biomic (*BIOMIC image analysis plate reader system* ver. 5.0) produksi Gilles *scientific Inc.*, Santa Barbara, California

III.5.2 Bahan

- isolat jamur *Candida* spp
- Agar Sabouraud dekstrose dengan atau tanpa penambahan kloramfenikol / ASD +/- (Difco SDA Becton Dickinson, Sparks-MD)
- CHROMagar *Candida*(Paris)
- Agar Mueller Hinton / AMH (Becton Dickinson, Sparks-MD) + 2,5% glukosa + 0,5 µg biru metilen/ml yang dibuat sebagai berikut:
 - a. 38 g serbuk agar dilarutkan dalam 1 liter akuadest
 - b. tambahkan kedalamnya 100µL metilen biru (0,1g/20 ml akuades)
 - c. tambahkan 20 gram glukosa
 - d. Panaskan hingga larut sempurna

- e. Selanjutnya disterilisasi dengan autoklav pada suhu 121⁰C selama 15 menit, segera setelahnya diamkan hingga agak mendingin dalam *waterbath* bersuhu 45-50⁰C
- f. tuang kedalam cawan petri 100mm sebanyak 28-30 ml hingga menghasilkan lempeng agar dengan ketebalan ± 4 mm
- g. diamkan hingga menegeras dalam suhu kamar; jika tidak dipakai langsung harus disimpan dalam suhu 2-8⁰C dan terhindar dari cahaya langsung

- Akuades
- Flukonazol 25 µg (Becton Dickinson, Sparks-MD)
- Vorikonazol 1 µg (Becton Dickinson, Sparks-MD)
- *C. albicans* ATCC 90028 (sebagai *quality control*)
- *C. parapsilosis* ATCC 22019 (sebagai *quality control*)

III.6 Cara kerja

III.6.1 Isolasi Candida dari penderita dengan kandidemia

- 1 ml darah penderita neonatus/anak atau 3 ml darah penderita dewasa dibiak pada media ASD +/- (@ 4 tabung) dan diamati tiap hari. Biakan dianggap negatif jika setelah 2 minggu tidak ada pertumbuhan *Candida*
- Identifikasi spesies pada isolat *Candida* yang tumbuh dengan media CHROMagar *Candida* (Paris)^{8,13}
- Selanjutnya isolat klinis di subkultur dengan cara menanamnya pada media ASD +/- selama 24 jam. Kultur digunakan untuk pemeriksaan kepekaan jamur terhadap vorikonazol dan flukonazol dengan metode difusi cakram

III.6.2 Pemeriksaan kerokan kuku dan kulit tangan tenaga medis

III.6.2.1 Kerokan Kuku

- Bagian dalam ujung kuku tangan perawat di bangsal perawatan intensif terlebih dahulu dibersihkan dengan kapas alkohol 70%

- Selanjutnya dengan menggunakan *scalpel*, bagian bawah dan permukaan dalam kuku tangan dikerok dan ditampung dalam cawan petri steril
- Kerokan kuku dibiak pada media SDA +/- dan diamati tiap hari. Biakan dianggap negatif jika setelah 2 minggu tidak ada pertumbuhan. Jika masih terdapat sisa bahan kerokan kuku dilakukan pemeriksaan langsung dengan larutan KOH 10%

III.6.2.1 Kerokan Kulit tangan

- Bagian kulit tangan perawat di bangsal perawatan intensif terlebih dahulu dibersihkan dengan kapas alkohol 70%
- Selanjutnya dengan menggunakan *scalpel*, bagian telapak tangan, terutama disela jari, dikerok dan ditampung dalam cawan petri steril
- Kerokan kulit dibiak pada media SDA +/- dan diamati tiap hari. Biakan dianggap negatif jika setelah 2 minggu tidak ada pertumbuhan. Jika masih terdapat sisa bahan kerokan, dilakukan pemeriksaan langsung dengan larutan KOH 10%

III.6.3 Isolasi jamur dari peralatan medis atau penunjang lainnya

1. Cairan humidifier – evaporator yang sedang terpasang pada incubator di kumpulkan dalam tabung reaksi steril bertutup rapat sebanyak ± 15 mL, selanjutnya segera diproses dengan cara memusing dengan kecepatan 5000 RPM selama lima menit. Selanjutnya endapan diambil perlahan dengan pipet steril lalu ditanam pada media SDA +/- . Diamati tiap hari dan dinyatakan negatif jika setelah 10 hari tidak ada pertumbuhan. Jika ada pertumbuhan dilanjutkan identifikasi spesies menggunakan medium kromogenik CHROMagar Candida.
2. Cairan *stock* humidifier - evaporator incubator merk WIDA 1 liter
3. Sisa susu formula *stock* dalam botol
4. Air keran cuci tangan

Catatan: proses pengerjaan untuk nomor 2-4 sama dengan nomor 1 untuk bahan yang berbahan baku cair

5. Swab permukaan luar *nipple* botol susu dengan kapas lidi steril yang terlebih dahulu dicelupkan ke akuades steril lalu ditanam pada media SDA +/- . Diamati tiap hari dan dinyatakan negatif jika setelah 10 hari tidak ada pertumbuhan. Jika ada pertumbuhan dilanjutkan identifikasi spesies menggunakan medium kromogenik CHROMagar Candida.
6. swab permukaan dalam incubator terutama bagian tempat memasukkan tangan untuk merawat pasien (*hand piece*) dengan kapas lidi steril yang terlebih dahulu dicelupkan ke akuades steril lalu ditanam pada media SDA +/- . Diamati pertumbuhannya tiap hari dan dinyatakan negatif jika setelah 10 hari tidak ada pertumbuhan. Jika ada pertumbuhan dilanjutkan identifikasi spesies menggunakan medium kromogenik CHROMagar Candida.
7. swab permukaan meja dorong tempat peralatan medis dengan kapas lidi steril yang terlebih dahulu dicelupkan ke akuades steril lalu ditanam pada media SDA +/- . Diamati pertumbuhannya tiap hari dan dinyatakan negatif jika setelah 10 hari tidak ada pertumbuhan. Jika ada pertumbuhan dilanjutkan identifikasi spesies menggunakan medium kromogenik CHROMagar Candida.

III.6.4 Prosedur uji kepekaan dengan metode difusi cakram

1. Persiapan inokulum

1. Koloni berumur 24 jam disuspensikan kedalam 5 ml larutan salin.
2. Homogenisasi dengan vorteks selama 30 detik
3. Konsentrasi suspensi *Candida* disesuaikan sampai mencapai konsentrasi final 0,5 McFarland (5×10^7 sel/mL) dengan menggunakan kamar hitung *improved* Neubauer seperti untuk menghitung jumlah eritrosit dengan formula hitung sebagai berikut:

$$\frac{\sum \text{sel jamur yang dihitung}}{\text{volume suspensi } (\mu\text{l})} \times n \text{ pengenceran} \times 10^6 \text{ per l}$$

Atau sebagai alternatif yang lebih sering digunakan adalah dengan membandingkan homogenat secara visual dengan larutan standar dengan turbiditas 0,5 McFarland.

2. Inokulasi pada lempeng uji

1. Kapas lidi steril dicelupkan kedalam suspensi *Candida* lalu ditiriskan dengan menempelkan kapas lidi pada dinding tabung. Selanjutnya kapas lidi digunakan untuk inokulasi pada medium AMH.
2. Cara inokulasi ialah dengan mengusapkan kapas lidi pada seluruh permukaan agar yang steril. Tahap ini diulang dua kali sambil memutar lempeng kira-kira 60° sehingga seluruh permukaan agar terdistribusi merata.



Gambar 1. Inokulasi pada medium agar Mueller Hinton

3. Penempatan cakram uji

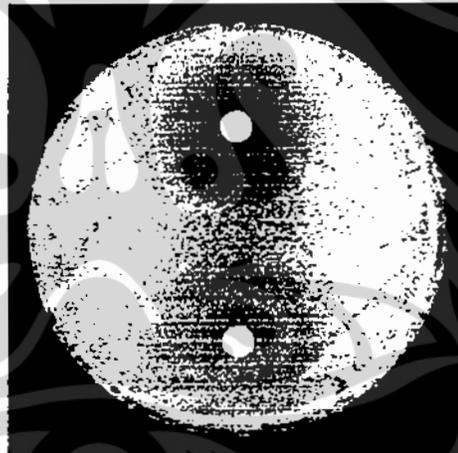
1. Cakram uji flukonazol dan vorikonazol diletakkan sedemikian rupa pada permukaan agar sehingga seluruh permukaannya melekat sempurna. Jarak antar cakram uji tidak boleh kurang dari 24 mm dihitung dari pusat ke pusat.
2. Cawan petri diletakkan terbalik dan diinkubasi dalam inkubator dengan suhu 35° C. Inkubasi harus sudah dilakukan paling lama 15 menit setelah cakram uji diletakkan pada agar.



Gambar 2. Cakram uji diletakkan diatas permukaan agar Mueller Hinton

4. Pembacaan lempeng uji dan interpretasi hasil

1. Hasil inkubasi dapat dibaca dengan bantuan *software* biomic dalam waktu 24 – 48 jam⁹



Gambar 3. hasil inkubasi setelah 24 jam

2. Dengan pemindai elektronis yang terdapat dalam *software* maka secara otomatis diameter zona hambat pertumbuhan dibaca dalam satuan mm



Gambar 4. Komputer dengan *software* dan pemindai elektronis Biomic produksi Gilles Scientific Inc.

3. Interpretasi hasil uji pola kepekaan dibagi menjadi tiga yaitu peka, intermediate atau tidak peka. Derajat kepekaan mengikuti petunjuk seperti yang terdapat pada *Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts: Proposed Guidelines*^{8,13,14}

Tabel 3. 1. Derajat kepekaan isolat berdasarkan diameter zona hambat pertumbuhan (ZHP) oleh flukonazol dan vorikonazol (mm)

Obat antijamur	dosis	ZHP (mm)		
		Peka	intermediate	Resisten
Flukonazol	25 µg	≥ 19	15 – 18	≤ 14
Vorikonazol	1 µg	≥ 17	14 – 16	≤ 13

4. Untuk kontrol kualitas maka setiap minggu dilakukan uji kepekaan pada galur kontrol *C. albicans* ATCC 90028 dan *C. parapsilosis* ATCC 22019 seperti yang terdapat pada *Method for Antifungal Disk Diffusion Susceptibility Testing of Yeasts: Proposed Guidelines*^{8,13,14} Adapun rentang diameter zona hambat untuk kontrol kualitas dapat dilihat pada tabel 2

Tabel 3. 2. Rentang diameter zona hambat pertumbuhan *C. albicans* (ATCC 90028) dan *C. parapsilosis* (ATCC 22019) oleh flukonazol dan vorikonazol (mm)

Obat	dosis	<i>C.albicans</i> ATCC 90028	<i>C.parapsilosis</i> ATCC 22019
Flukonazol	25 µg	28 - 39	22 - 33
Vorikonazol	1µg	31 - 42	28 - 37

III.7 Analisis data

Analisis data dilakukan secara elektronik dengan bantuan program SPSS *for windows* versi 12.0 meliputi analisis univariat dan bivariat.

1. Analisis univariat

Data disajikan dalam tabel distribusi frekuensi sehingga terlihat gambaran deskriptif dari semua variabel yang diteliti

2. Analisi bivariat

Analisis bivariat dilakukan untuk melihat hubungan antara dua variabel.

BAB IV HASIL PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental/ yang terdiri atas tiga bagian, yaitu (1) meneliti prevalensi dan spesies penyebab kandidemia, (2) pola kepekaan *Candida* terhadap flukonazol dan vorikonazol dan (3) mencari mencari sumber infeksi eksogen dengan memeriksa kuku dan kulit tangan tenaga medis serta peralatan medis di lingkungan perawatan intensif neonatus RSCM. Untuk kuku dan kulit dilakukan kerokan. Penelitian dilakukan sejak April 2007 sampai Januari 2008 di Departemen Parasitologi FKUI.

Populasi penelitian ini adalah penderita kandidemia, terutama neonatus, yang darahnya dikirim ke Laboratorium Mikologi Departemen Parasitologi FK UI. Sebagian besar penderita adalah neonatus yang dirawat di bangsal Perinatologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSUPN-CM karena berbagai sebab. Indikasi perawatan yang terbanyak adalah sepsis atau berpotensi sepsis. Selain itu, perawatan bagi neonatus dilakukan atas indikasi prematuritas dengan BBLR. Sedangkan dalam hal upaya penelusuran sumber infeksi eksogen kandidemia, sampelnya adalah kerokan kuku dan kulit tangan tenaga medis serta *swab* terhadap peralatan medis dan penunjang lain yang digunakan dalam merawat penderita kandidemia.

Sampel penelitian ini adalah isolat *Candida* spp yang diisolasi dari darah penderita yang dikirim ke Laboratorium Mikologi. Sebanyak 95 sampel dari 187 penderita yang darahnya diperiksa tumbuh *Candida*. Dengan demikian prevalensi kandidemia pada penelitian ini tanpa memandang usia penderita, mencapai 50,8 %.

IV.1 Karakteristik Penderita Berdasarkan Bangsal / Asal rumah Sakit

Mayoritas isolat berasal dari penderita neonatus yang dirawat di bangsal Perinatologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSUPNCM sebanyak 64 isolat (58,7%). Beberapa isolat berasal dari rumah sakit lain diantaranya dari bangsal Perinatologi RS Hermina.

Tabel 4. 1. Asal Sampel Darah positif kandidemia Yang Diperiksa

Asal Sampel	Jumlah	%
RSCM	64	58,7
RS Hermina	21	19,3
Lab Prodia	5	4,6
Lain-lain	19	17,4
total	109	100

IV.2 Karakteristik Populasi Penelitian dan Isolat

Dari darah 15 orang dewasa dihasilkan 18 isolat dan dari dari tujuh orang anak dihasilkan 9 isolat, sedangkan dari 73 neonatus dihasilkan 82 isolat sehingga dari 95 sampel darah dihasilkan 109 isolat *Candida*. (Tabel 1).

Tabel 4.2. Distribusi jumlah penderita berdasarkan klasifikasi usia

Asal Isolat	Jumlah (n)	%
Neonatus	82	76,59%
Anak	9	7,46%
Dewasa	18	15,9%
jumlah	109	100

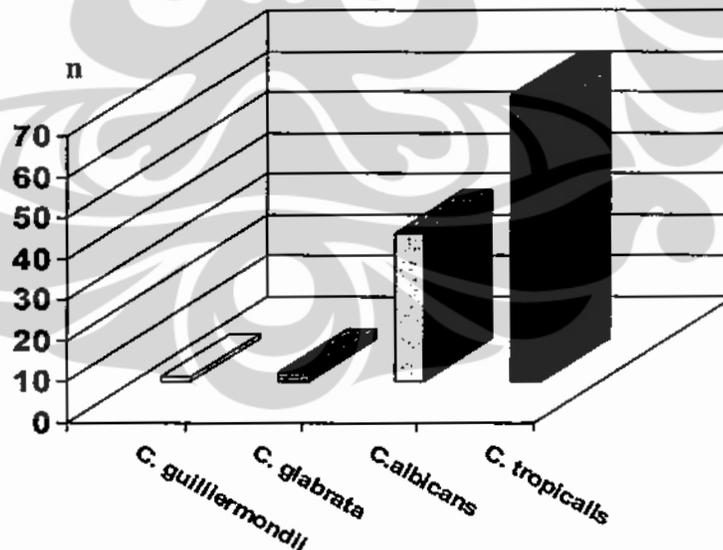
Dari sejumlah 95 sampel, 82 merupakan infeksi tunggal dan 13 merupakan infeksi campuran atau dapat disolasi lebih dari satu spesies. Sehingga jumlah seluruh isolat yang dapat diteliti adalah 109 isolat (Tabel 2). Selanjutnya isolat tersebut diidentifikasi sampai ke tingkat spesies menggunakan medium identifikasi kromogenik *CHROMagar Candida* (Paris).

Tabel 4. 3. Jenis infeksi berdasarkan klasifikasi Usia penderita

Penderita (n)	Jenis Infeksi	Jumlah	%
Neonatus (73)	Tunggal	64	67.02
	Campuran	9	9.57
Anak (7)	Tunggal	5	5.31
	Campuran	2	2.12
Dewasa (15)	Tunggal	13	13.82
	Campuran	2	2.12
	Total	95	100

IV. 3 Identifikasi spesies

Hasil identifikasi spesies terhadap isolat dari pasien dengan kandidemia berhasil mengidentifikasi empat spesies dan yang terbanyak adalah *C. tropicalis* yaitu sebanyak 70 isolat (64,2 %), diikuti oleh *C. albicans* sebanyak 36 isolat (33 %), *C. glabrata* sebanyak dua isolat (1,8 %) dn *C. guilliermondii* sebanyak satu isolat (0,9 %) yang dapat dilihat pada Diagram 1.

Diagram 4. 1. Spesies *Candida* Penyebab Kandidemia Yang Diisolasi Dari Darah

Jika diklasifikasi berdasarkan tipe infeksi (tunggal atau campuran), maka jenis spesies *Candida* yang predominan pada infeksi tunggal adalah *C. tropicalis* yang diikuti *C. albicans*, *C. glabrata* dan *C. guilliermondii* (tabel 4)

Tabel 4. 4. Distribusi Jenis Infeksi Berdasarkan Spesies penyebab

Spesies penyebab infeksi	jumlah
<i>C. guilliermondii</i>	1
<i>C. glabrata</i>	2
<i>C. albicans</i>	36
<i>C. tropicalis</i>	70
<i>C. tropicalis</i> + <i>C. albicans</i>	12
<i>C. tropicalis</i> + <i>C. albicans</i> ÷ <i>C. tropicalis</i>	1

Pada infeksi campuran, sebagian besar merupakan kombinasi antara *C. tropicalis* dan *C. albicans* yaitu sebanyak 12 penderita kandidemia. Dari satu penderita dewasa dapat diisolasi tiga spesies, yaitu *C. tropicalis*, *C. albicans* dan *C. glabrata*.

IV. 4 Hasil Uji Kepekaan isolat *Candida* spp terhadap Flukonazol dan Vorikonazol

Uji kepekaan terhadap flukonazol dan vorikonazol dilakukan dengan metode difusi cakram. Sebagai kontrol kualitas digunakan *C. albicans* ATCC 90028 dan *C. parapsilosis* ATCC 22019. Uji kualitas dilakukan tiap awal minggu dengan hasil yang konsisten. Untuk isolat yang memberikan hasil meragukan pemeriksaan diulang kembali. Pembacaan hasil dilakukan setelah 24 dan 48 yang ternyata memberikan hasil yang sama.

Hasil uji terhadap flukonazol menunjukkan lima isolat resisten (4,6%), tiga isolat bersifat S-DD (2,8%) dan sisanya 101 isolat masih sensitif (92,6%). Hasil uji kepekaan terhadap vorikonazol menunjukkan 108 isolat sensitif (99,08%) dan hanya satu isolat yang S-DD (0,92%) serta tidak satu isolat pun ditemukan resisten terhadap obat itu (Tabel 5).

Tabel 4. 5. Hasil uji Kepekaan Terhadap Flukonazol dan Vorikonazol (n= 109)

Jenis obat	Hasil uji kepekaan	Jumlah	%
Flukonazol	Sensitif	101	92,6
	S-DD	3	2,8
	Resisten	5	4,6
Vorikonazol	Sensitif	108	99,08
	S-DD	1	0,92

Hasil uji statistik *Mc Nemar-Browler test*, tidak terdapat perbedaan bermakna pada kepekaan isolat klinis *Candida* baik terhadap flukonazol maupun vorikonazol (0,082).

Diagram 2 dibawah ini menunjukkan pola kepekaan jamur terhadap flukonazol berdasarkan spesies. Seluruh isolat *C. albicans*, *C. glabrata* dan *C. guilliermondii* masih sensitif terhadap flukonazol sedangkan untuk *C. tropicalis*, tiga isolat S-DD (4,3%), lima isolat resisten (7,1%) serta 62 isolat sisanya masih sensitif (88,6%).

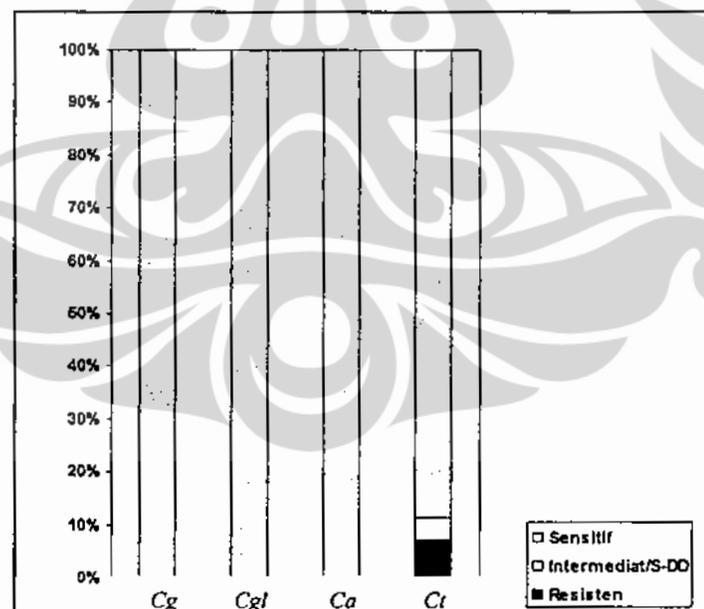


Diagram 4. 2. Hasil Uji Kepekaan *Candida* Terhadap Flukonazol. Cg=*C.guilliermondii*, Cgl= *C. glabrata*, Ca= *C. albicans*, Ct=*C.tropicalis*

Bila dilihat berdasarkan spesies maka pola kepekaan jamur terhadap vorikonazol menunjukkan bahwa seluruh *C. albicans*, *C. glabrata* dan *C. guilliermondii* masih sensitif terhadap flukonazol sedangkan untuk *C. tropicalis*, hanya satu isolat yang termasuk kedalam kategori S-DD (1,4%) sedangkan 69 isolat sisanya masih sensitif terhadap vorikonazol (98,6%) sebagaimana yang tersaji pada Diagram 3.

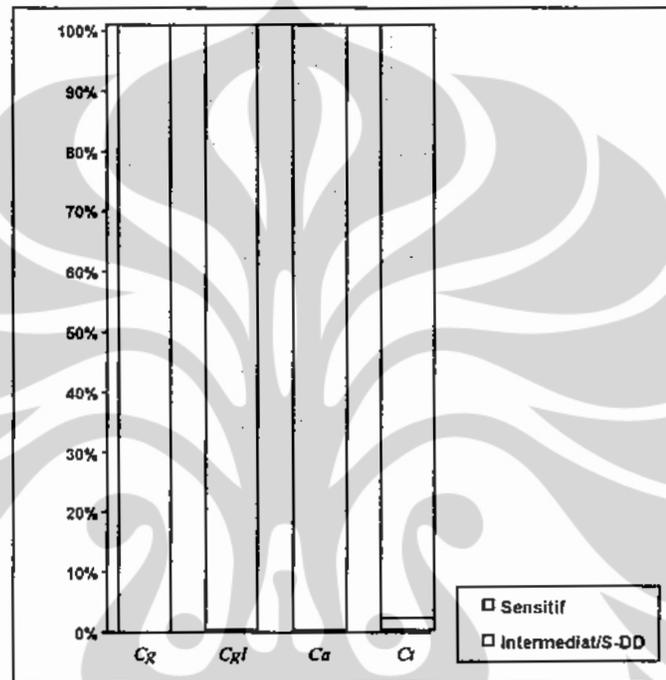


Diagram 4. 3. Pola kepekaan Jamur Terhadap Vorikonazol Berdasarkan Spesies. *Cg*= *C. guilliermondii*, *Cgl*= *C. glabrata*, *Ca*= *C. albicans*, *Ct*= *C. tropicalis*

Distribusi frekuensi isolat jamur berdasarkan nilai konsentrasi hambat minimum (KHM) flukonazol dapat dilihat pada diagram dibawah ini. KHM untuk flukonazol memiliki rentang yang luas, mulai yang terkecil <0,256 $\mu\text{g/mL}$ sampai yang tertinggi 96 $\mu\text{g/mL}$. Frekuensi isolat terbanyak berada pada KHM <0,256 $\mu\text{g/mL}$ sebanyak 29 isolat (26,6%). Sedangkan untuk konsentrasi tertinggi, yaitu 96 $\mu\text{g/mL}$, hanya dua isolat (1,8%).

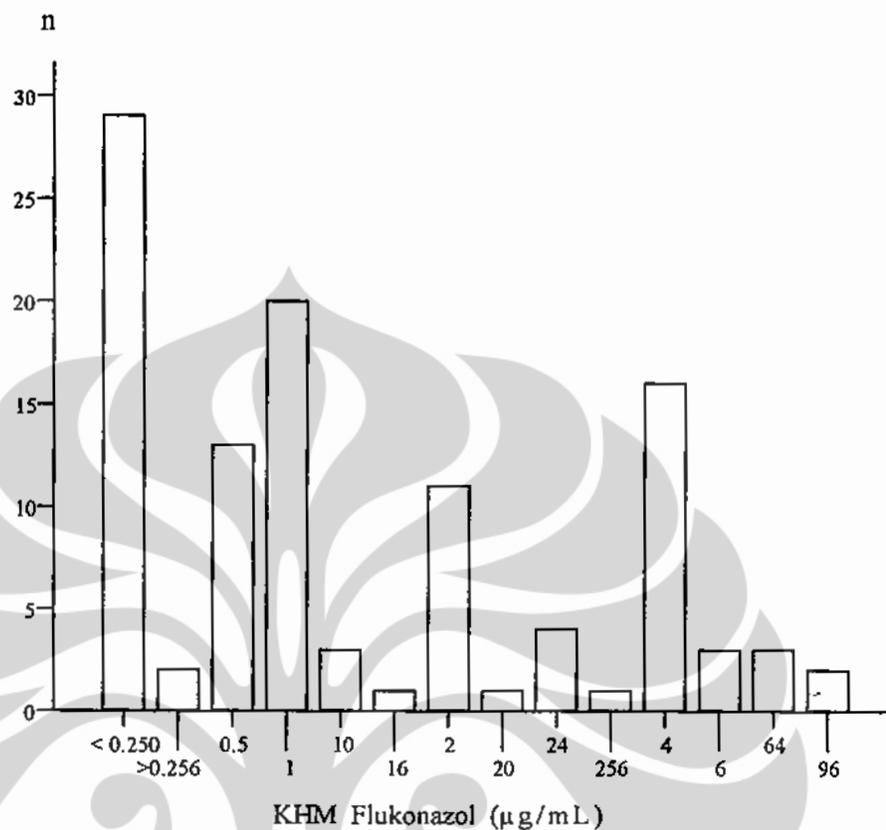


Diagram 4. 4. Distribusi Frekuensi Isolat Jamur Berdasarkan KHM Flukonazol

Konsentrasi hambat minimum (KHM) vorikonazol terhadap *Candida* terentang antara $<0,06\mu\text{g/mL}$ dan yang tertinggi adalah $2\mu\text{g/mL}$. Frekuensi isolat terbanyak berada pada KHM $0,06\mu\text{g/mL}$ sebanyak 41 isolat (37,6%) dan pada KHM tertinggi, yaitu $2\mu\text{g/mL}$, ada dua isolat (1,8%).

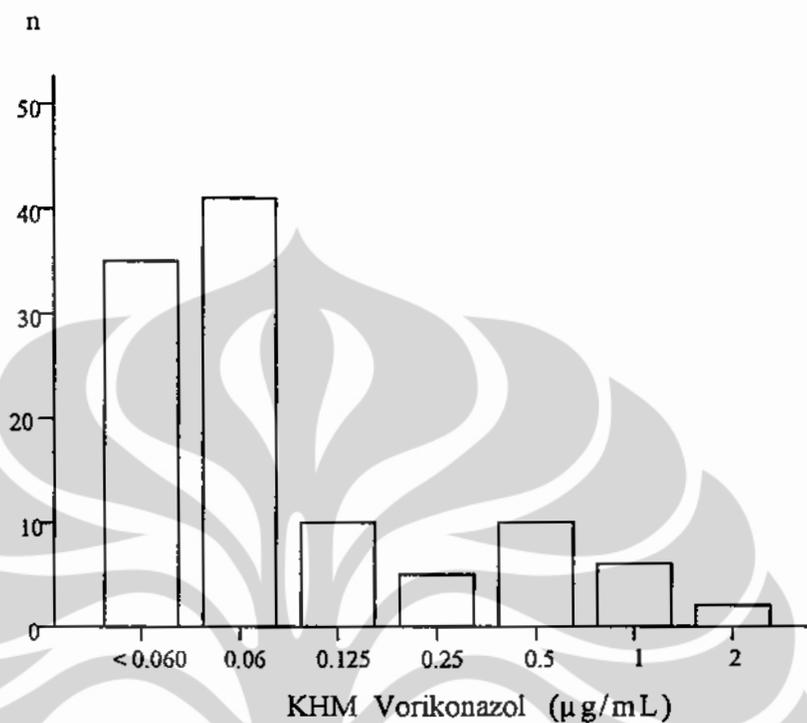


Diagram 4. 5. Distribusi Frekuensi Isolat Jamur Berdasarkan KHM vorikonazol

Hasil uji kepekaan ditinjau dari zona hambat pertumbuhan (ZHP) oleh obat (mm). ZHP *Candida* terhadap flukonazol terbentang antara 6 mm sampai 48 mm. Sebagian besar isolat memiliki ZHP pada area 35 mm (Diagram 6).

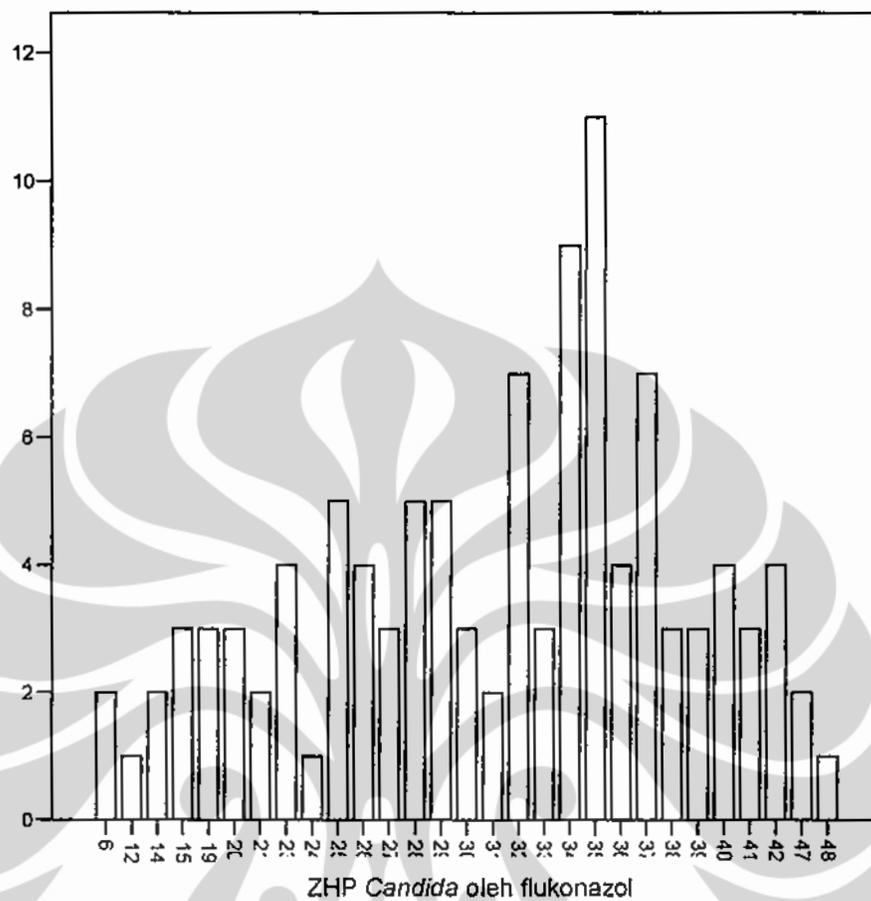


Diagram 4. 6. Distribusi Frekuensi ZHP *Candida* Oleh Flukonazol

Zona hambat pertumbuhan *Candida* oleh vorikonazol terbentang antara 16 mm sampai 50 mm. Sebagian besar isolat memiliki ZHP pada area 32, 35 dan 38 mm (Diagram 7).

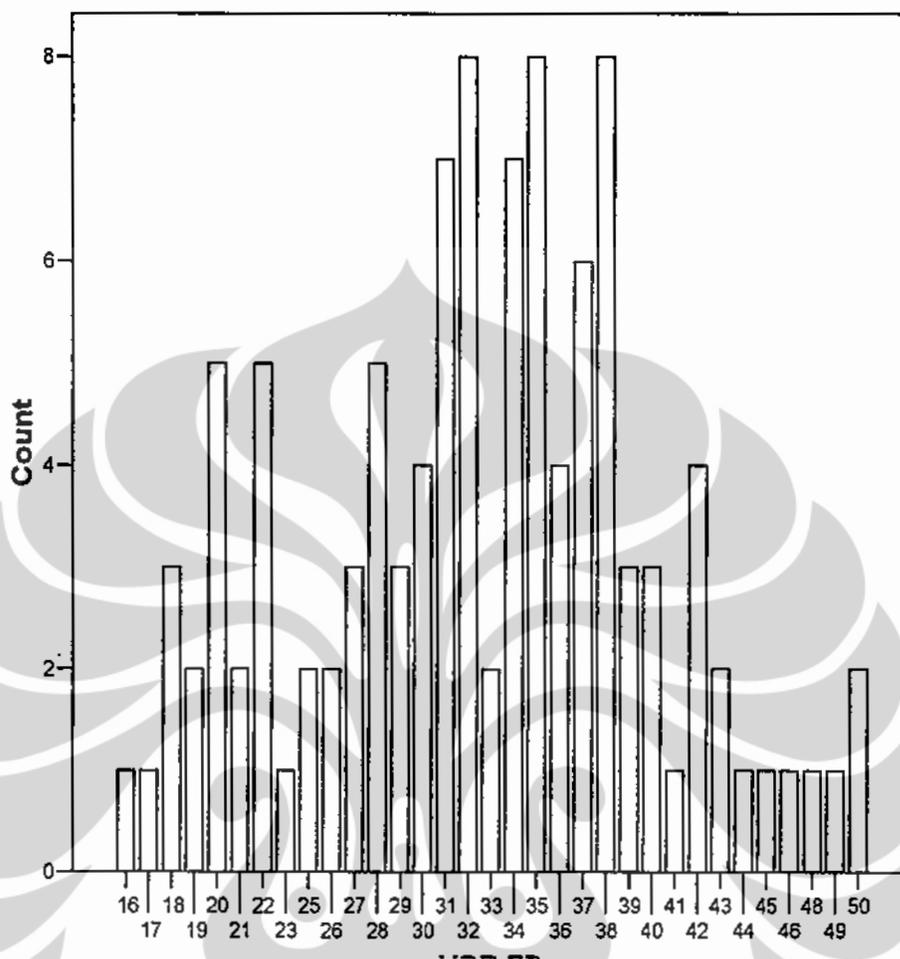


Diagram 4.7 D. Distribusi Frekuensi ZHP *Candida* oleh vorikonazol

Diagram 8 memaparkan distribusi nilai median ZHP spesies *Candida* berdasarkan obat. Nilai median ZHP flukonazol untuk *C. guilliermondii* adalah 33,89mm sedangkan untuk *C. tropicalis* adalah 29,78mm. Nilai median ZHP *C. albicans* adalah 32,4mm dan untuk *C. glabrata* adalah 31,9mm.

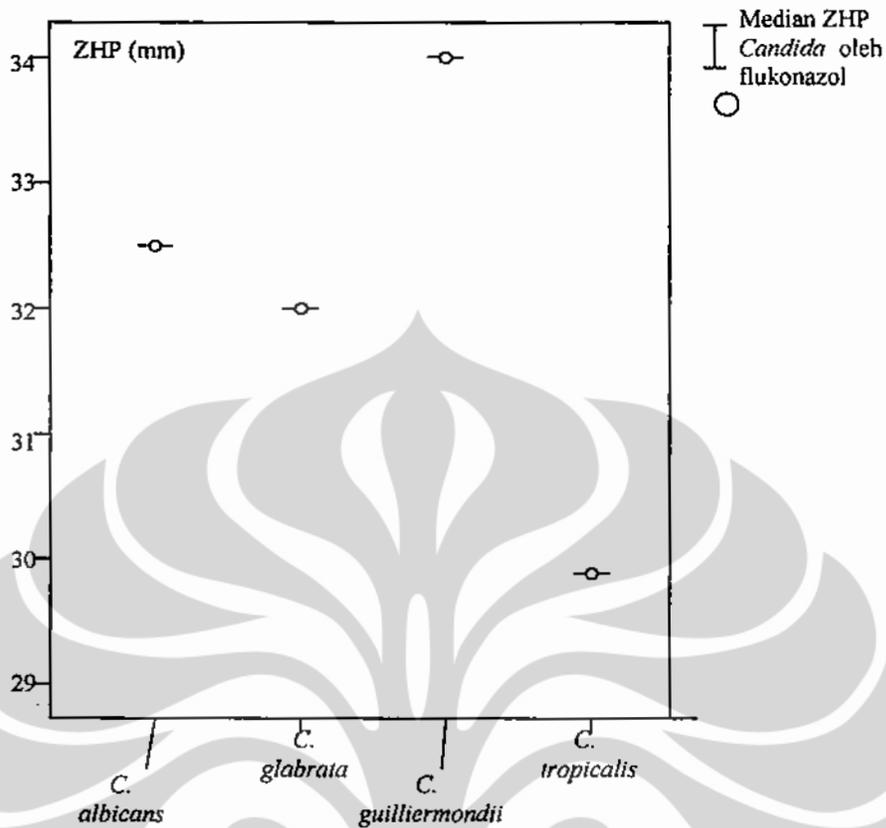


Diagram 4. 8. Distribusi nilai median ZHP *Candida* spp. Oleh Flukonazol Berdasarkan Spesies

Pada Diagram 9, terlihat nilai median ZHP untuk *C. glabrata* adalah 35,04mm dan untuk *C. albicans* 34,9mm. Nilai median ZHP *C. guilliermondii* dalam penelitian ini adalah 33,89mm sedangkan *C. tropicalis* yang terendah dengan nilai median ZHP adalah 30,88mm.

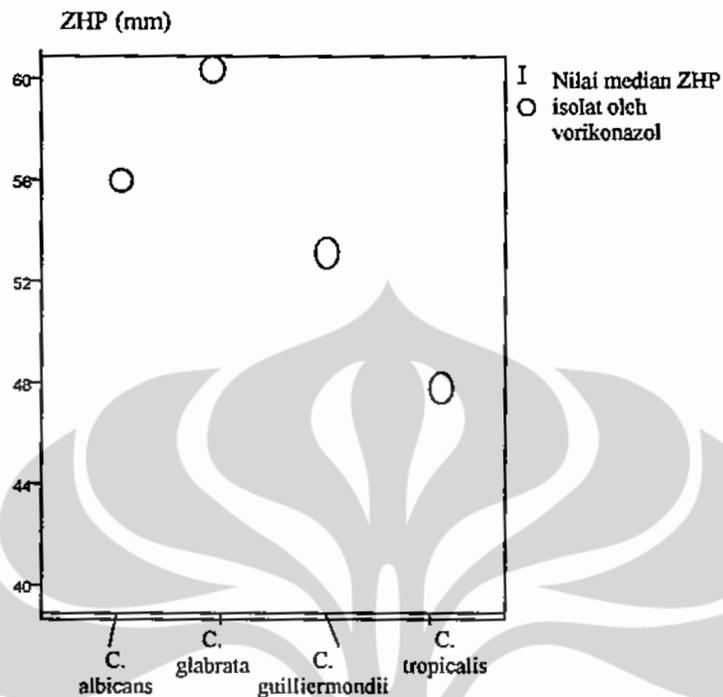


Diagram 4. 9. Distribusi Nilai Median ZHP Isolat Klinis *Candida* spp. oleh Vorikonazol Berdasarkan Spesies

Dibawah ini dipaparkan diagram zona hambat pertumbuhan dihubungkan dengan KHM terhadap flukonazol dan vorikonazol (Diagram 10 dan 11). ZHP tertinggi terjadi pada KHM flukonazol terendah ($< 0,256 \mu\text{g/mL}$) dengan mean 40,11mm sedangkan rerata ZHP terendah terjadi pada KHM tertinggi ($>256 \mu\text{g/mL}$) dengan mean 6mm. yang dapat dilihat pada Diagram 10.

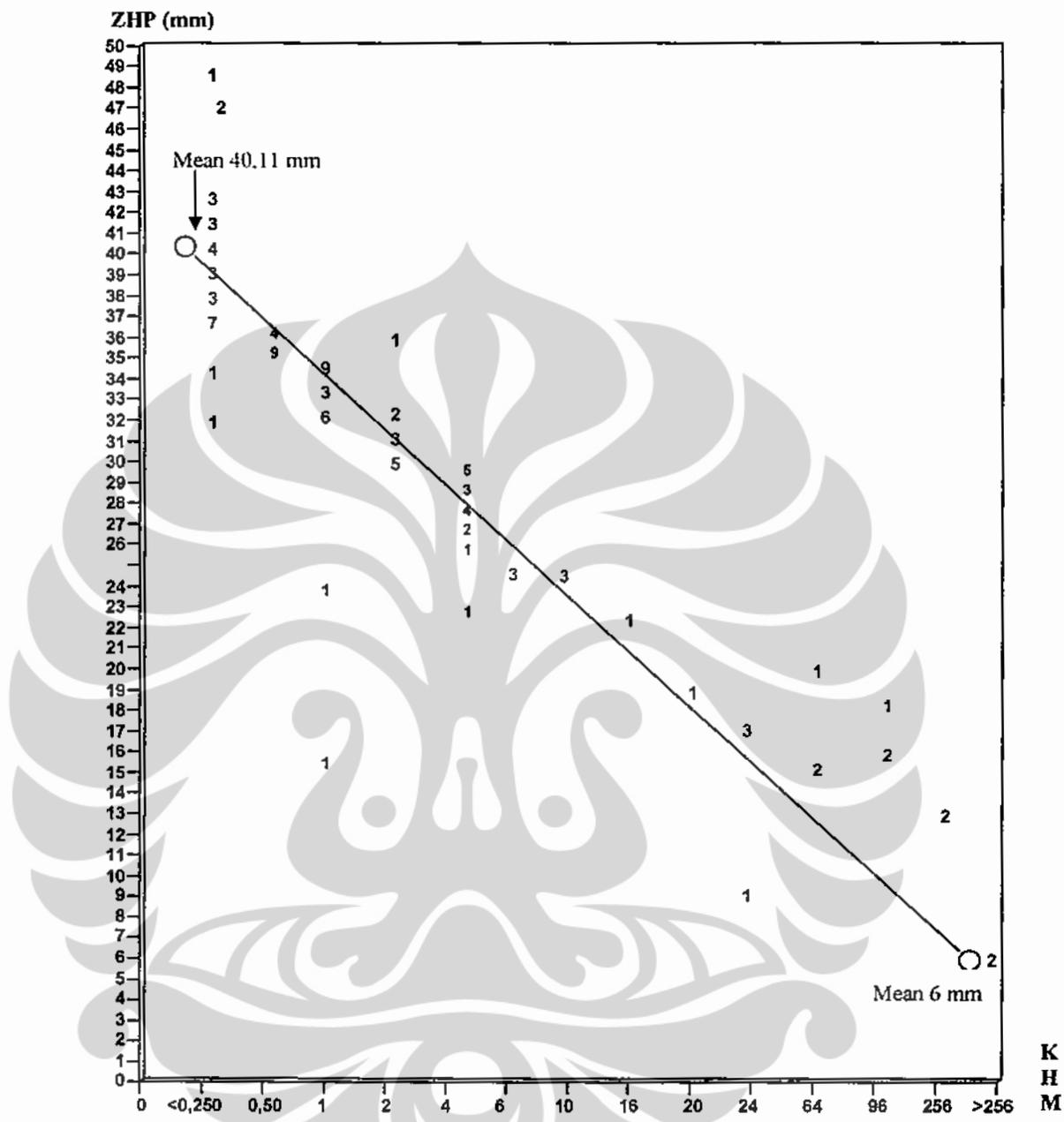


Diagram 4. 10. Hubungan antara diameter ZHP dengan KHM oleh flukonazol

Diagram 11 memaparkan hubungan zona hambat pertumbuhan dengan KHM terhadap vorikonazol. ZHP tertinggi terjadi pada KHM vorikonazol terendah ($< 0,060 \mu\text{g/mL}$) dengan mean ZHP 40,88 mm sedangkan ZHP terendah terjadi pada KHM tertinggi ($2 \mu\text{g/mL}$) dengan mean ZHP 16 mm.

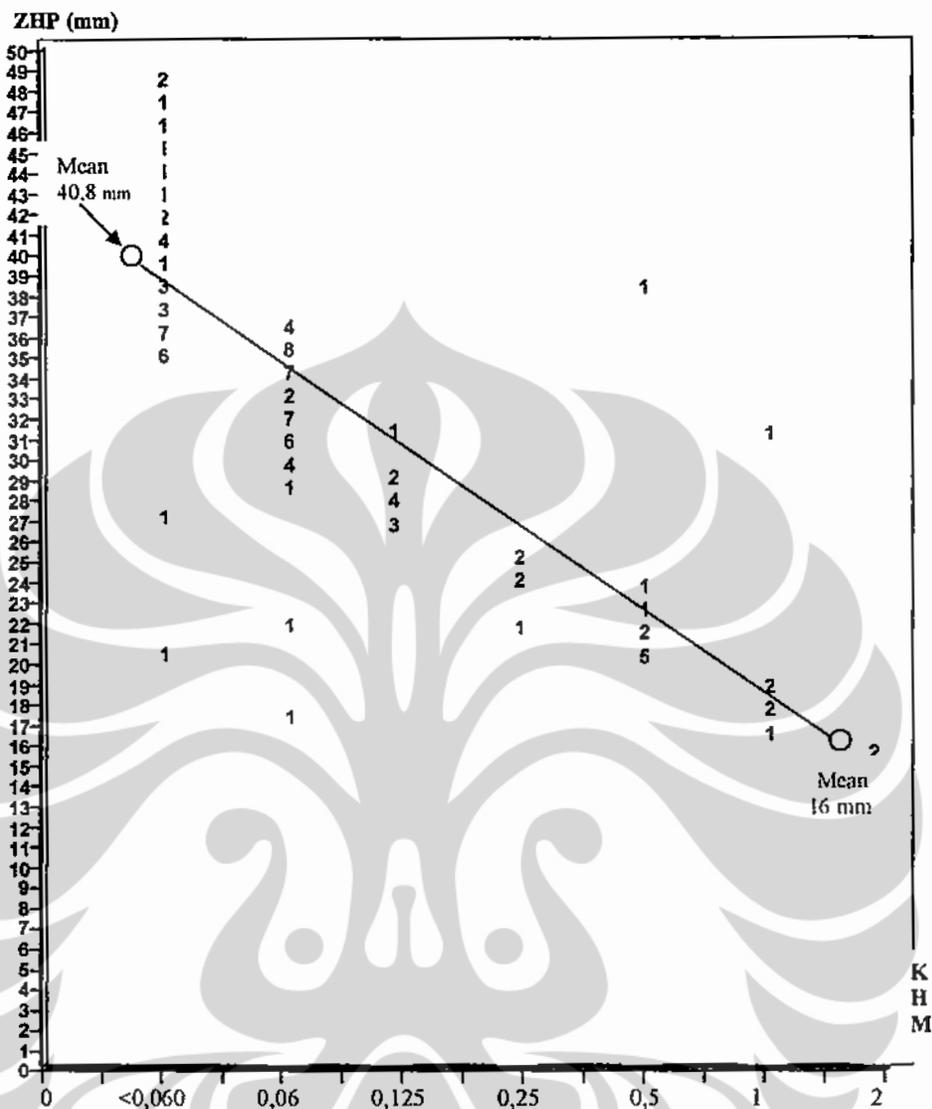


Diagram 4.11. Hubungan antara diameter ZHP dengan KHM oleh vorikonazol

Jika dilihat berdasarkan klasifikasi populasi penderita asal isolat, maka isolat yang berasal dari anak memiliki rerata ZHP isolat yang paling rendah terhadap flukonazol dan isolat yang berasal dari orang dewasa memiliki rerata ZHP isolat paling tinggi. Sementara isolat yang berasal dari bayi/neonatus berada diantara kedua asal isolat yang telah disebut sebelumnya. (diagram 12).

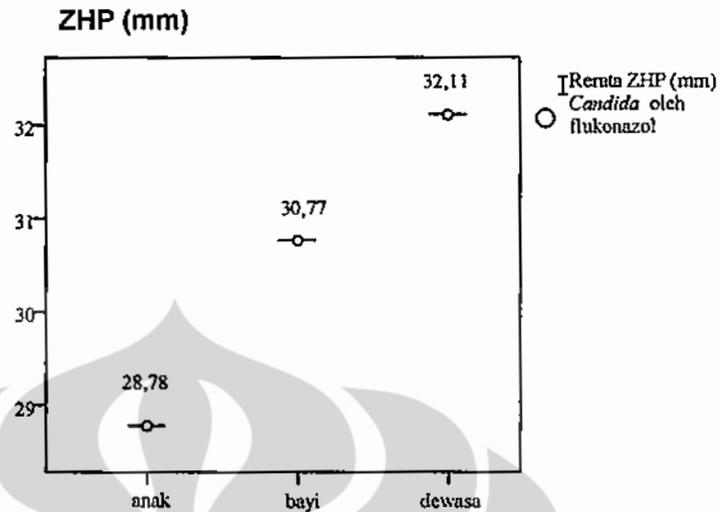


Diagram 4.12. Distribusi rerata ZHP *Candida* Oleh Flukonazol berdasarkan Klasifikasi Usia

Untuk vorikonazol, rerata ZHP isolat yang berasal dari anak juga memiliki nilai paling rendah sementara yang berasal dari orang dewasa memiliki nilai rerata ZHP tertinggi. Isolat yang berasal dari bayi/neonatus berada diantara isolat anak dan orang dewasa. Hasilnya dapat dilihat di diagram 13.

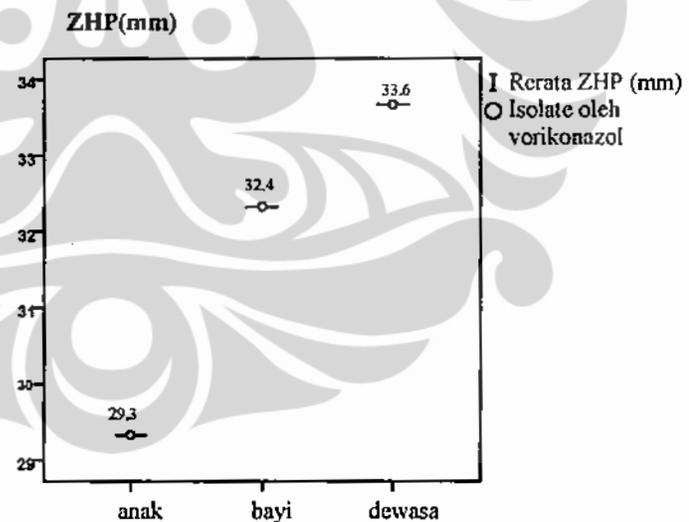


Diagram 4.13. Distribusi rerata ZHP *Candida* spp. Oleh vorikonazol berdasarkan klasifikasi usia penderita

IV. 5 Hasil Upaya Pencarian Sumber Infeksi Eksogen kandidemia

IV.5.1 Kerokan Kulit dan kuku Tangan Tenaga Medis

Pemeriksaan kerokan kuku dan kulit tangan dilakukan pada 27 orang tenaga medis di bagian Perinatologi RSUPN-CM yang terdiri atas 24 orang perempuan dan 3 orang laki-laki dengan profesi dokter PPDS dan perawat. Usia tenaga medis yang diperiksa berada pada rentang usia 21 sampai 53 tahun. Lama masa kerja diunit tersebut bervariasi dari mulai kurang dari satu bulan sampai 30 tahun.

Pemeriksaan kerokan dilakukan sepanjang bulan November 2007, dimana pada periode tersebut jumlah isolat yang berasal dari bangsal Perinatologi RSUPN-CM yang dikirim untuk diperiksa sebanyak 23 sampel dan yang positif kandidemia 9 isolat.

Hasil pemeriksaan langsung dan biakan terhadap kerokan kuku dan kulit tangan seluruh tenaga medis tersebut memberikan hasil negatif.

Tabel 4.6 Hasil pemeriksaan kerokan Kuku dan kulit Tangan Tenaga Medis

Hasil pemeriksaan	Kerokan Kuku		Kerokan Kulit Tangan	
	Langsung	Biakan	Langsung	Biakan
Positif	0	0	0	0
Negatif	27	27	27	27
Jumlah	27	27	27	27

IV.5.2 Swab Peralatan medis dan Penunjang Lain di lingkungan Perawatan Intensif Neonatologi RSUPN-CM

Selain pemeriksaan terhadap tenaga medis, turut juga dilakukan *swab* terhadap peralatan medis/ penunjang lain yang digunakan dibagian perawatan Perinatologi RSUPN-CM. Dilakukan *swab* terhadap 35 jenis peralatan diantaranya *incubator*, alas tidur, permukaan meja dorong tempat peralatan medis, cairan *humidifier* stock dan yang sudah terpakai, sisa susu formula dalam botol serta *nipple* botol susu formula serta air kran yang digunakan untuk mencuci tangan,

Hasil pemeriksaan ini menunjukkan hasil negatif terhadap seluruh pemeriksaan, baik langsung maupun biakan.

Tabel 4.7 Hasil pemeriksaan Terhadap Peralatan medis/Penunjang lain

Jenis alat	Jumlah diperiksa	Pemeriksaan Langsung		Biakan	
		Positif	Negatif	Positif	Negatif
Inkubator:					
- Terpakai	8	0	8	0	8
- Tidak terpakai	4	0	4	0	4
Alas tidur	5	0	5	0	5
Permukaan Meja	2	0	2	0	5
Cairan <i>humidifier</i> :					
- Terpakai	8	0	8	0	8
- Stok	1	0	1	0	1
Botol susu:					
- <i>Nipple</i>	2	0	2	0	2
- sisa susu	2	0	2	0	2
Air keran:					
- dalam ruangan	2	0	2	0	2
- luar ruangan	1	0	1	0	1
Jumlah	35	0	35	0	35

BAB V

PEMBAHASAN

Kandidemia sebagai salah satu manifestasi kandidosis sistemik mengalami peningkatan jumlah kasus dalam dasawarsa terakhir ini. Hal itu terjadi karena meningkatnya populasi pasien imunokompromis karena berbagai sebab seperti prosedur kedokteran modern misalnya pemasangan kateter intravena, pemberian antibiotik atau kortikosteroid jangka panjang, pembedahan atau transplantasi organ dll.^{18,20}

Di Indonesia penelitian tentang kandidemia, baik penyebab, sumber infeksi maupun pola kepekaan jamur terhadap obat masih belum banyak dilakukan sehingga data tentang hal tersebut masih terbatas.

Penelitian ini meneliti tentang penyebab kandidemia pada kelompok penderita dengan beragam latar usia (bayi, anak dan dewasa), pola kepekaan *Candida* terhadap flukonazol dan vorikonazol serta sumber infeksi eksogen.

Asal isolat yang diteliti dalam penelitian ini sebagian besar berasal dari penderita dengan sepsis atau diduga sepsis. Jumlah isolat yang berhasil dikumpulkan sejak pertengahan April 2007 sampai awal Januari 2008 sebanyak 109 isolat yang menjadi milik laboratorium Mikologi FKUI setelah selesai identifikasi spesies.

Karakteristik penderita kandidemia yang diperiksa sebagian besar merupakan neonatus yang berasal dari bangsal perawatan neonatologi RSUPN-CM dengan berbagai sebab. Berdasarkan penelitian prospektif observasional multisenter yang dilakukan Pappas *et al*¹⁹ terhadap pasien anak dan dewasa yang dirawat dengan kandidemia menunjukkan prevalensi kandidemia pada neonatus lebih besar dibanding kandidemia pada orang dewasa.¹⁹ Pada neonatus, lebih sering terdapat penyulit seperti berat badan lahir rendah (BBLR) dan segala konsekuensi yang menyertainya seperti penyakit bawaan yang sering menyertai bayi BBLR, pemberian antibiotik dosis tinggi dan penggunaan kateter intravena.^{5,6,19,21} Selain itu, jika dibandingkan dengan pasien dewasa, maka frekuensi intubasi dan pemberian makanan parenteral pada pasien neonatus lebih tinggi.^{19,43} Kolonisasi terhadap alat medis invasif (endotrakeal atau intravena) pada bayi BBLR meningkatkan resiko kandidemia.^{2,19}

Berbagai literatur diluar negeri menyatakan penyebab kandidosis sistemik masih didominasi *C. albicans* meski telah mulai terjadi pergeseran ke spesies *Candida non albicans*.^{1,6,11,19,21,23,37,39} namun dalam hal kandidemia, penyebab tersering yang ditemukan dalam penelitian ini adalah *C. tropicalis*. Temuan ini konsisten dengan hasil penelitian terdahulu oleh Wahyuningsih *et al*²⁰ ditempat yang sama.

C. tropicalis merupakan penyebab kandidemia yang banyak ditemukan pada penderita netropenia, penderita yang dirawat diruang perawatan intensif dan keganasan darah.^{20,37} Resiko infeksi oleh spesies ini meningkat jika terjadi keadaan netropenia dan mukositis, kondisi yang banyak ditemukan pada keganasan hematologi.³⁷⁻³⁹ Spesies ini cenderung menyebabkan gejala klinis yang lebih berat dengan *clinical outcome* yang lebih buruk.¹⁹ Ada konsensus, kandidemia tropikalis harus mendapat pengobatan lebih lama jika dibandingkan spesies *Candida* lain.⁴³

Dalam penelitian ini, penyebab kandidemia terbanyak setelah *C. tropicalis* adalah *C. albicans* (33%), *C. glabrata* (1,8%) dan *C. guilliermondii* (0,9%). Profil ini berbeda dengan profil hasil penelitian terdahulu yang lebih beragam (*C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae* dan *T. variable*).² Perbedaan itu terletak pada cara identifikasi spesies yang digunakan. Pada penelitian terdahulu, Mulyati *et al*² menggunakan uji asimilasi - fermentasi yang dikombinasikan dengan identifikasi morfologi secara mikroskopis dan media identifikasi kromogenik yang tentu lebih baik daripada hanya dengan medium kromogenik. Pada penelitian ini, penggunaan media kromogenik dianggap cukup memadai karena dapat mengidentifikasi enam spesies penyebab utama kandidemia yaitu *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. guilliermondii* dan *C. parapsilosis*.^{14,32,44,45}

Jika dibandingkan frekuensi penyebab kandidemia penelitian terdahulu maka didapati terjadi peningkatan frekuensi untuk *C. tropicalis* dan *C. albicans* dari 48,5% menjadi 64,2% dan dari 11,8% menjadi 33%. Untuk *C. glabrata* dan *C. guilliermondii* terjadi penurunan frekuensi, dari 4,4% menjadi 1,8% dan dari 14,7% menjadi 0,9%. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian lain yang kebanyakan menyatakan penyebab utama kandidemia adalah *C. albicans* serta

frekuensi kejadian kandidemia akibat *C. tropicalis* yang rata-rata berada diluar urutan tiga besar spesies *Candida* penyebab kandidemia.^{13,19,21,36}

Pergeseran spesies *Candida* penyebab kandidemia dari *C. albicans* menjadi *C. tropicalis* kemungkinan terjadi akibat luasnya penggunaan obat flukonazol yang diketahui sangat poten terhadap *C. albicans*; sehingga jika terjadi kompetisi *in vivo* antar spesies *Candida*, misalnya *C. albicans* dan *C. tropicalis*, maka pemberian obat golongan azol seperti flukonazol akan menyebabkan tertekannya populasi *C. albicans* sehingga *C. tropicalis* yang pada dasarnya memiliki nilai KHM lebih tinggi dari *C. albicans* menjadi lebih diuntungkan.^{2,8,13,17,19} Hasil penelitian Pfaller *et al* menunjukkan KHM flukonazol atas spesies ini jauh lebih tinggi dibanding *C. albicans*.^{8,13}

Di Amerika Serikat, pemberian profilaksis flukonazol menyebabkan penurunan frekuensi kandidemia akibat *C. tropicalis*.³⁷⁻³⁸ Bahkan absennya pemberian profilaksis flukonazol pada pasien dengan keganasan hematologi menjadi prediktor kandidemia akibat *C. tropicalis*.³⁸ Tren global juga menunjukkan peningkatan frekuensi infeksi oleh spesies ini. Dibelahan Amerika bagian utara, spesies ini menduduki peringkat keempat spesies *Candida* penyebab infeksi sistemik. Di Amerika Selatan *C. tropicalis* menduduki peringkat kedua dan lebih sering ditemukan dari *C. Glabrata*. Di Asia prevalensinya lebih tinggi dari Amerika Selatan.³⁷ Infeksi oleh spesies ini cenderung rentan menyebabkan perburukan pada *clinical outcome*.¹⁹

C. tropicalis memiliki karakter yang lebih virulen dibanding spesies *Candida* lain. Penelitian Meunier-Carpentier *et al*, (dikutip dari Abi Said *et al*³⁸) menemukan 60-80% penderita yang dalam tubuhnya dikolonisasi oleh spesies ini ternyata dikemudian hari, dalam waktu yang sangat cepat, mengalami kandidosis sistemik.³⁹ Sistem kekebalan juga berperan pada kejadian kandidemia *tropicalis*, hal itu ditunjang data penelitian yang menunjukkan spesies ini paling banyak ditemukan pada penderita keganasan dengan netropenia sebagai penyakit dasar.^{19,20,43} Spesies ini juga cenderung menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang lebih buruk pada penderitanya dibanding spesies *Candida* lain.¹⁹ Penelitian epidemiologi global oleh Pfaller *et al*⁸ menemukan jumlah isolat terbanyak *C. tropicalis* berasal dari penderita yang dirawat dibangsal perawatan intensif (ICU) untuk kasus bedah maupun anak

serta bangsal perawatan keganasan hematologi. Secara geografis, spesies ini merupakan spesies *Candida non-albicans* yang jauh lebih banyak ditemukan menjadi penyebab infeksi sistemik didaerah Asia Pasifik dibandingkan *C. glabrata* atau *C. parapsilosis*.³⁷

Selain itu, peningkatan tajam frekuensi *C. tropicalis* kemungkinan terjadi akibat pemberian antibiotik secara intensif pada fase awal demam (sepsis) yang diduga akibat infeksi bakteri sehingga menyebabkan tertekannya populasi bakteri yang menjadi bagian dari flora normal tubuh. Hal itu akan menyebabkan terganggunya keseimbangan mikroflora yang kemudian memudahkan terjadinya kolonisasi oleh jamur.^{3,38,39} Kolonisasi menjadi fase awal terjadinya invasi ke jaringan yang lebih dalam.³ Hasil survey *the National Epidemiology of Mycoses* pada pasien dibangsal perawatan intensif untuk kasus bedah menunjukkan pemberian antibiotik seperti vankomisin atau antibiotik antianaerob merupakan faktor signifikan dalam terjadinya kandidemia.^{31,38} Vankomisin memudahkan kolonisasi oleh spesies *Candida* dengan cara merubah ekologi flora normal kulit, mengeradikasi organisme gram-positif sehingga kemudian meningkatkan resiko dan potensi kolonisasi serta infeksi.^{37,38} Dengan cara yang hampir sama, antibiotik dengan aktivitas anti anaerob tinggi seperti piperacillin-tazobactam memudahkan kolonisasi spesies *Candida* dalam saluran cerna.³⁸

Selain hal di atas, hasil studi ekologi menunjukkan infeksi nosokomial oleh *Candida* sebagian juga terjadi karena transmisi horizontal melalui kontak tidak langsung antar pasien atau tenaga medis dengan pasien.^{5,26,37,38,43}

Sebanyak 86,31% penderita dalam penelitian ini mengalami infeksi tunggal dan 13,68% penderita mengalami infeksi campuran. Agaknya infeksi lebih berkaitan dengan sumber infeksi karena ragam spesies penyebab kandidemia yang berhasil diisolasi relatif kurang beragam dan hampir sama pada sebagian besar penderita. *C. tropicalis* yang merupakan spesies penyebab kandidemia paling dominan, sementara untuk infeksi campuran sebagian besar terjadi antara *C. albicans* dan *C. tropicalis*. Jumlah sampel infeksi campuran yang relatif terbatas membatasi upaya memahami karakteristik kombinasi antar spesies penyebab kandidemia sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang koinfeksi antar spesies *Candida*.

Hasil uji kepekaan *Candida* spp terhadap flukonazol dengan metode difusi cakram (Tabel 2) menunjukkan ada isolat yang resisten sebanyak 4,6% (lima isolat), tiga isolat (2,8%) S-DD dan sebagian besar (92,6%) masih sensitif. Berdasarkan spesies, seluruh isolat *C. albicans*, *C. glabrata* dan *C. guilliermondii* masih sensitif terhadap flukonazol, sedangkan dari 70 isolat *C. tropicalis*, tiga isolat S-DD (4,3%), lima isolat resisten (7,1%) serta 62 isolat sisanya masih sensitif (88,6%). Temuan ini berbeda dengan hasil surveilans global yang dilakukan Pfaller *et al*^{8,13} dimana kepekaan spesies *Candida* terhadap flukonazol sudah sangat menurun, terutama untuk spesies *Candida non albicans*. *C. glabrata* dianggap telah resisten, sementara *C. tropicalis* dan *C. parapsilosis* yang prevalensinya makin meningkat juga menunjukkan taraf kepekaan yang menurun terhadap flukonazol.^{8,13,17,28,36} Agaknya terdapat perbedaan geografis dalam kepekaan *Candida*, sebab beberapa laporan yang berasal dari Asia mendukung temuan penelitian ini.^{8,13,17,43}

Untuk vorikonazol, dari 109 isolat yang diperiksa 108 diantaranya menunjukkan hasil yang memuaskan (99,08%), dan hanya satu isolat tergolong S-DD (0,92%). Berdasarkan species, satu isolat yang S-DD untuk vorikonazol adalah *C. tropicalis* sedangkan seluruh spesies lain 100% masih sensitif. Penelitian Pfaller *et al*^{8,13} juga menunjukkan taraf kepekaan jamur terhadap vorikonazol yang lebih baik jika dibandingkan terhadap flukonazol.

Kepekaan isolat klinis *Candida* spp. berbeda berdasarkan lokasi geografis. Di Taiwan, surveilans yang dilakukan oleh Chen *et al*³⁹ selama 10 tahun menemukan hasil uji sejenis terhadap flukonazol tetap menunjukkan pola kepekaan isolat *Candida* spp. yang secara umum tidak berubah meskipun penggunaan flukonazol semakin luas.⁴⁰ Dalam penelitian tersebut juga ditemukan bahwa pola kepekaan intermedial/S-DD isolat *C. tropicalis* relatif lebih tinggi dibanding spesies *Candida* lainnya. Sementara hasil penelitian epidemiologi global yang dilakukan Pfaller *et al*⁸ menemukan, *C. tropicalis* yang menjadi penyebab 12% dari keseluruhan kasus kandidemia, justru memiliki pola kepekaan yang beragam diberbagai belahan dunia. Asia-Pasifik menjadi daerah dengan kepekaan terhadap flukonazol dan vorikonazol yang lebih peka dibanding daerah lain seperti Afrika atau Amerika. Peneliti tersebut belum dapat memberi penjelasan mengenai fenomena tersebut.

Sementara Pfaller *et al*¹³ dalam penelitian lain menemukan, kasus resistensi terhadap *C. glabrata* lebih tinggi dibanding *C. tropicalis* untuk spesies *Candida non albicans*. Temuan itu tidak sejalan dengan hasil penelitian ini, dimana seluruh spesies *C. glabrata* ternyata peka baik terhadap flukonazol maupun vorikonazol. Perbedaan itu mungkin terjadi karena galur yang diisolasi dalam penelitian ini berbeda dengan galur *C. glabrata* dari penelitian lain sehingga tipe kepekaannya juga berbeda.^{8,13,17,21,37,38} Selain itu tampaknya terdapat perbedaan pola kepekaan pada galur *C. glabrata* yang diisolasi dari daerah yang berbeda.^{8,17,38} Penelitian lain di Indonesia menunjukkan bahwa kompleks *C. glabrata* masih peka terhadap flukonazol.^{2,20}

Konsentrasi hambat minimum (KHM) flukonazol terhadap isolat *Candida* dalam penelitian ini menunjukkan rentang yang lebih lebar dibanding KHM vorikonazol, mulai dari <0,256 µg/mL sampai 96 µg/mL. Sementara untuk vorikonazol, rentangnya antara <0,06 sampai 2 µg/mL. Berdasarkan spesies, KHM flukonazol untuk *C. tropicalis* <0,256 – 96 µg/mL, *C. albicans* <0,256-64 µg/mL, *C. glabrata* 2µg/mL dan *C. guilliermondii* 1 µg/mL ; sementara KHM vorikonazol untuk *C. tropicalis* <0,06 – 1 µg/mL, *C. albicans* <0,06-2 µg/mL, *C. glabrata* <0,06 – 0,5 µg/mL dan *C. guilliermondii* 0,06 µg/mL (data tidak ditampilkan).

Clancy *et al*⁴¹ menemukan KHM flukonazol terhadap beberapa spesies *Candida spp* (*C. albicans* dan *C. glabrata*) lebih lebar jika dibandingkan dengan hasil penelitian ini.(Lihat Tabel. 1). Hanya untuk *C. tropicalis*, rentang KHM penelitian ini jauh lebih lebar.⁴⁰

Tabel 5. 1. KHM flukonazol terhadap isolat klinis *Candida spp* (Clancy *et al*⁴¹)

Species <i>Candida</i>	Jumlah isolat	KHM (µg/mL) Dalam rentang
<i>C. albicans</i>	12	0,25 - >64
<i>C. glabrata</i>	6	2 - >64
<i>C. parapsilosis</i>	5	1 - 32
<i>C. krusei</i>	4	≥ 64
<i>C. tropicalis</i>	3	0,5 – 4
<i>C. lusitaniae</i>	2	0,25 - 32

Data yang diperoleh Clancy *et al*¹ sejalan dengan hasil penelitian lain terutama yang bersifat global dengan jumlah sampel yang diperiksa sangat banyak, Untuk *Candida non albicans* terdapat kecenderungan rentang KHM flukonazol yang lebar.^{8,13,15,19,21,34,37,38,40,41}

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui hubungan antara pola kepekaan isolat klinis *Candida* spp. berdasarkan KHM. Clancy *et al*¹ menunjukkan penurunan kepekaan terhadap flukonazol *in vitro* ternyata memberikan konsekuensi dalam kegagalan pengobatan *in vivo*. Kelompok peneliti tersebut menemukan korelasi antara rasio KHM/dosis flukonazol yang dipakai dalam pengobatan kandidemia dengan respons penderita terhadap pengobatan. Temuan itu ternyata juga sejalan dengan beberapa penelitian lain yang dilakukan pada penderita kandidosis orofarings atau pada model hewan coba kandidosis diseminata.^{37,41}

Jika ZHP flukonazol dan vorikonazol penelitian ini dianalisis lebih jauh berdasarkan karakteristik usia penderita, maka hasilnya rerata ZHP flukokonazol untuk anak paling rendah (28,78 mm dengan nilai terendah 19mm dan tertinggi 36mm), untuk bayi 30,77 mm (nilai terendah 6mm dan tertinggi 48mm) dan penderita dewasa memiliki nilai rerata ZHP tertinggi (32,11 mm dengan nilai terendah 14mm dan tertinggi 47mm) Sedangkan nilai rerata ZHP vorikokonazol untuk anak paling rendah (29,33 mm dengan nilai terendah 17mm dan tertinggi 38mm), untuk bayi 32, 33 mm (nilai terendah 16mm dan tertinggi 50mm) dan penderita dewasa memiliki nilai rerata ZHP tertinggi 33,67 mm dengan nilai terendah 19mm dan tertinggi 43mm. Temuan ini tidak sejalan dengan temuan peneliti lain, kepekaan terhadap obat antijamur menurun seiring dengan bertambahnya usia.^{11,17,19} Penelitian Laupland *et al*¹¹ menunjukkan peningkatan usia menjadi salah satu faktor resiko bagi penderita kandidemia untuk mengalami resistensi terhadap obat antijamur selain adanya faktor ko-morbid lain seperti keganasan dan perawatan jangka panjang

Rerata ZHP flukonazol dan vorikonazol berdasarkan spesies menunjukkan karakteristik yang hampir sama. ZHP terendah adalah terhadap *C. tropicalis* dan tertinggi terhadap *C. guilliermondii*. Diantaranya terdapat *C. albicans* dan *C. glabrata* dan yang lebih dahulu memiliki rerata ZHP sedikit lebih tinggi. Perbedaan

penelitian ini jika dibandingkan dengan penelitian lain adalah ZHP *C. tropicalis* dalam studi ini lebih rendah dibanding spesies *Candida non albicans* lainnya. Clancy *et al*³⁴ melaporkan diantara spesies *Candida non albicans* yang diperiksa, *C. glabrata* memiliki ZHP tertinggi.

Kandidemia merupakan infeksi nosokomial.^{7,19,21,28-30} Sumber infeksi dapat berasal dari endogen maupun eksogen.^{3,43} Upaya pencarian sumber infeksi eksogen di divisi Perinatologi RSUPN-CM melalui kerokan kuku dan kulit tenaga medis serta *sampling* dengan cara swab peralatan medis/penunjang lain memberikan hasil negatif, tidak ada jamur yang berhasil diisolasi. Meskipun pada saat *sampling* kerokan dilakukan sepanjang bulan November 2007, terdapat 9 isolat positif dari total 23 sampel darah yang dikirim untuk diperiksa dari bangsal Perinatologi RSUPN-CM. Salah satu penjelasan yang memungkinkan terhadap hal tersebut adalah *universal precaution* yang telah dilakukan dengan baik oleh tenaga medis dilingkungan bangsal Perinatologi RSUPN-CM saat merawat pasien sehingga resiko transmisi dapat diminimalisir.

Hal itu tidak berarti bahwa sumber infeksi eksogen tidak ada namun ada dua kemungkinan yang menyebabkan kedua hal tersebut. Yang pertama, keterbatasan penelitian dalam hal waktu dan tenaga/sumber daya manusia membatasi upaya pencarian sehingga *sampling* yang dilakukan hanya tiga kali dalam periode yang berdekatan. Selain itu, yang kedua tidak seluruh tenaga medis yang terkait dalam perawatan pasien kandidemia bersedia untuk diperiksa. Namun patut diingat, keadaan kolonisasi oleh *Candida* pada ujung kuku bagian dalam dan kulit tangan merupakan keadaan yang dapat bertahan sangat lama sehingga dalam hal tersebut *sampling* yang terus menerus dalam jangka panjang tidak diperlukan.

Hasil negatif tidak serta-merta menghilangkan potensi sumber infeksi eksogen dilingkungan ruang perawatan di Rumah Sakit.^{4,42} Peran tenaga medis yang merawat penderita sakit berat dibangsal perawatan intensif dalam transmisi horizontal infeksi *Candida* telah dibuktikan lewat beberapa penelitian diluar negeri.⁴² Penelitian Silva *et al*⁴ yang melakukan kerokan kuku dan kulit tangan terhadap mahasiswa kedokteran disuatu universitas di Chile menunjukkan hasil yang menguatkan kecurigaan tersebut. Dalam penelitian itu, mahasiswa dibagi menjadi tiga kelompok, kelompok dasar, pre-klinik dan klinik/ko-ass. Hasilnya, total

prevalensi jamur yang berhasil diisolasi sebanyak 16%. Berdasarkan kelompok hasilnya 7 persen pada kelompok dasar, 19% pada kelompok pre-klinik dan 30% pada kelompok klinik. Artinya dalam penelitian tersebut ditemukan, meningkatnya 'bawaan' jamur pada tangan mahasiswa seiring meningkatnya status. Sementara itu diketahui bahwa mahasiswa kedokteran senior sudah mulai turut merawat pasien dibangsal perawatan rumah sakit pendidikan.



BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

VI.1. KESIMPULAN

1. Prevalensi kandidemia pada penelitian ini 50,8%
2. Penyebab utama kandidemia adalah *C. tropicalis* (*Candida* non *C. albicans*)
3. Prevalensi resistensi terhadap flukonazol sebanyak 4,6 % dan intermediate/S-DD sebanyak 2,8 %
4. Tidak ditemukan galur yang resisten terhadap vorikonazol sedangkan intermediate/S-DD sebanyak 0,92 %
5. Kepekaan *Candida* spp. terhadap flukonazol masih cukup baik (92,6 %).
6. Secara *in vitro* prevalensi sensitivitas *Candida* spp. terhadap vorikonazol lebih baik dibandingkan terhadap flukokonazol meski secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna diantara efektifitas kedua jenis obat.
7. Belum ditemukan sumber infeksi eksogen kandidemia dilingkungan bangsal perawatan Perinatologi RSUPN-CM.

VI.2. SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai:

1. Perbandingan karakteristik demografik dan klinik antara penderita yang biakan darahnya positif dengan yang negatif *Candida* spp.
2. faktor resiko klinis yang berperan dalam kandidemia
3. Berbagai akibat yang ditimbulkan kandidemia seperti lama masa perawatan, morbiditas, mortalitas dan lain-lain
4. Profil kepekaan spesies *Candida* spp lain terhadap amfoterisin sebagai obat lini pertama kandidemia
5. penelusuran sumber infeksi eksogen ditempat perawatan / lingkungan Rumah Sakit dengan cakupan yang lebih luas

DAFTAR PUSTAKA

1. Fridkin SF. The Changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1455-60
2. Rozaliyani A. Kandidemia pada neonatus dan profil resistensi *Candida* sp terhadap derivat azol. 2004. Skripsi. Universitas Indonesia
3. Nucci M, Anaissie RP. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001; 33 : 1959-67
4. Silva V, Zepeda G, Rybak ME, Febre N. Yeast carriage on the hands of medicine students. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20: 41-5
5. Lupetti A, Tavanti A, Davini P, Ghelardi E, Corsini V, Merusi I, *et al.* Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* Jul 2002; 40(7): 2363-9
6. Wenzel RP., Gennings C. Bloodstream Infections due to *Candida* species in the intensive care unit: Identifying especially high-risk patients to determine prevention Strategies. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S389-93
7. Snyderman DR. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial candida infections. *Chest (suppl)* 2003; 123:500-5s
8. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Chaturverdi V, Meis JF, *et al.* Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-Year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2007; 45 (6): 1735-45
9. Geoffrey-Playford E, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J antimicrob Chemother* 2006; 57: 628-38
10. Como J, Dismukes WE. Azole antifungal drugs. Dalam : Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD (Eds), *Clinical Mycology*. New York: Oxford University press; 2003. Hal: 64-87
11. Laupland KL, Gregson DB, Church DL, Ross T, Elsayed S. Invasive *Candida* species infections: a 5 year population-based assesment. *J Antimicrobe Chemother* 2005; 56: 532-7
12. Sabo JA, Abdel-Rahman SM. Voriconazole: a new triazole antifungal. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1032-43.

13. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselov AV, *et al.* Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study: a 6.5-Year analysis of susceptibilities of *Candida* and Other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* Dec. 2005; 43(12): 5848–59
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts: proposed guideline M44-P. 2003. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
15. ARTEMIS DISC 2006 Protocol. A global antifungal surveillance program. *in vitro* activity of Voriconazole and Fluconazole against clinical yeast isolates by disk diffusion.
16. Wahyuningsih R. Diagnosis infeksi jamur *Candida*. Dalam Reksodiputro AH, dkk (penyunting). Penatalaksanaan infeksi jamur Sistemik di Rumah Sakit dengan fokus pada kandidosis. Perhimpunan Hematologi dan Transfusi Darah Indonesia, perhimpunan Kedokteran gawat Darurat Indonesia, perhimpunan Mikologi Kedokteran Indonesia, Perhimpunan Peneliti Penyakit Tropik dan Infeksi Indonesia 2003. Jakarta. Hal: 17-27
17. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ. Variation in susceptibility of bloodstream isolates of *Candida glabrata* to fluconazole according to patient age and geographic location. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (5): 3016-21
18. Wahyuningsih R, Freisleiben HJ, Sonntag HG, Schnitzler P. Simple and rapid detection of *C. albicans* DNA in serum by PCR for diagnosis of invasive candidiasis. *J Clin Microbiol* 2000; 38(8) :3016-21
19. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, Kauffman CA, Hyslop N, Mangino JE, Chapman S, Horowitz HW, Edwards JE, Dismukes WE, for the NIAID Mycoses Study Group. A Prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37:634–43
20. Wahyuningsih R, Rozalyani A, El Jannah SM, Amir I, Prihartono J. Kandidemia pada Neonatus Yang mengalami kegagalan Antibiotik. *Maj kedok Indon* 2008; 58:110-5
21. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, *et al.* Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 21-7

22. De Pinho Resenda JC, Franco GR, Rosa CA, Hahn C, Hamdan JS. Phenotypic and genotypic identification of *Candida* spp. isolated from hospitalized patients. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 24-8
23. Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev* 2003; 67(3): 400-28
24. Senet JM. Risk factors and physiopathology of candidiasis. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14: 6-13
25. Fidel P Jr. Host defense against oropharyngeal and vaginal candidiasis: site-specific differences. *Rev Iberoam Micol* 1999; 16: 8-15
26. Solomkin JS. Pathogenesis and Management of *Candida* Infections Syndromes in Non-Neutropenic patients. In Rex JH, Meunier F (eds). *Serious Candida Infections: Risk factors, treatment and prevention selected readings: focus on Fluconazole*. 2003 pp.75-91
27. Sturtevant J, Calderone R. *Candida albicans* adhesions: biochemical aspects and virulence. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14: 90-7
28. Weems, JJ, Jr., Chamberland ME, Ward J, Willy M, Padhye AA, Solomon SL. *Candida parapsilosis* fungemia associated with parenteral nutrition and contaminated blood pressure transducers. *J. Clin. Microbiol* 1987; 25:1029-32
29. Gagneur, A, Sizun J, Vernotte E, de Parscau L, Quinio D, Le Flohic AM, Baron R. Low rate of *Candida parapsilosis*-related colonization and infection in hospitalized preterm infants: a one-year prospective study. *J. Hosp. Infect* 2001; 48:193-7
30. Wey S, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital acquired candidemia: The attribute mortality and Excess Length of stay.. In Rex JH, Meunier F (eds). *Serious Candida Infections: Risk factors, Treatment and Prevention Selected Readings: Focus on Fluconazole*. 2003 pp.99-105
31. James DA. Invasive *Candida* species Infection: the Importance of adequate empirical therapy. *J Antimicrobe Chemother* 2007; 60: 459-60
32. Tan GL, Peterson EM. CHROMagar *Candida* medium for direct susceptibility testing of yeast from blood cultures. *J Clin Microbiol* 2005; 43 (4): 1727-31
33. Rudensky B, Broidie E, Yinnon AM, Weitzman T, Paz E, Keller N, *et al*. Rapid flow-cytometric susceptibility testing of *Candida* species. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 106-9

34. Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturverdi V, Espinel-Ingroff A, *et al.* Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14 (4): 643-8
35. Sanglard D. Resistance to antifungal drugs. In : Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD (Eds). *Clinical Mycology*. New York: Oxford University press: 2003. Hal: 111-24
36. Magill SS, Shields C, Sears CL, Choti M, Merz WG. Triazole cross-resistance among *Candida* spp. : case report, occurrence among bloodstream isolates and implications for antifungal therapy. *J Clin Microbiol* 2006; 44 (2): 529-35
37. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive candidiasis: a persistent public health problem. *J Clin Microbiol* 2007; 20(1): 133-63
38. Lin MY, Carmeli Y, Zumsteg J, Flores EL, Tolentino J, Sreeramoju P, Weber SG. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: a case control study. *Antimicrobe Agent chemother* 2005; 49(11):4555-60
39. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1122-8
40. Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Stable susceptibility of *Candida* blood isolates to fluconazole despite increasing use during the past 10 years. *J antimicrobe chemother* 2003; 52:71-7
41. Clancy CJ, Yu VL, Morris AJ, Snyderman DR, Nguyen MH. Fluconazole MIC and the Fluconazole Dose/MIC Ratio correlate with therapeutic response among patients with candidemia. *Antimicrobe agent chemother*. 2005; 49 (8): 3171-7
42. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ng KP, Colombo A, *et al.* Geographic and temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*: a global assessment from the ARTEMIS DISK Antifungal surveillance. *J Clin Microbiol* 2008; 46 (3): 842-9
43. Leibovitz E. Neonatal candidosis: Clinical Picture, management controversies and consensus and new therapeutic options. *J antimicrobe chemother* 2002; 49 (suppl) S1: 69-73
44. El Jannah SM. Identifikasi isolat *Candida* dari berbagai bahan klinik dengan CHROMagar *Candida* dibandingkan metode konvensional. 2004. Tesis. Universitas Indonesia

45. Mulyati, Ridhawati, Wahyuningsih R. Identifikasi Spesies *Candida* dengan media kromogenik pada bahan klinik yang berasal dari saluran napas dan mukosa rongga mulut. Poster.; Malaysia, Indonesia, Brunei Darussalam Medical Science Conference, 24-26 July 2008. Kuala Lumpur-Malaysia



LAMPIRAN

RIWAYAT HIDUP

1. Nama Lengkap : Forman Erwin Siagian
2. NPM : 0606000112
3. Jenis Kelamin : Laki-laki
4. Tempat/Tanggal Lahir : Jakarta, 23 Mei 1977
5. Agama : Kristen Protestan
6. Status : Menikah
7. Alamat : Jl. Raya Bogor Km. 27,5 Rt 03/07 No. 4 Kel Pekayon,
Kec. Pasar Rebo Jakarta Timur
8. Email : formanerwin@yahoo.com
9. No. Telp. : 021-8443820, 08176420283
10. Pekerjaan : Staf pengajar Bagian parasitologi FK UKI
11. Alamat Instansi : Jl. Mayjen Sutoyo No. 2 Cawang Jakarta Timur
12. Riwayat Pendidikan
 - Tamat Sekolah Dasar Negeri Pekayon 01 Jakarta tahun 1988
 - Tamat Sekolah Menengah Pertama Negeri 91 Jakarta tahun 1991
 - Tamat Sekolah Menengah Umum Negeri 39 Jakarta tahun 1994
 - Selesai Profesi Dokter dari FK UKI Jakarta tahun 2002
13. Riwayat Pekerjaan
 - Tahun 2002 – sekarang : Staf pengajar tetap di bagian Parasitologi FK
UKI
 - Tahun 2004 – sekarang : Dokter Jaga Unit pelayanan 24 jam di Puskesmas
Kecamatan Cilincing , Jakarta
 - Tahun 2004 – 2006 : Dokter jaga di beberapa klinik swasta di Jakarta
dan Cikarang

14. Karya Ilmiah:

I. Karya Ilmiah yang dipublikasikan sebagai penulis utama:

1. Perubahan Imunitas Orofarings Pada pasien Terinfeksi HIV dengan kandidosis Orofarings. *Maj Kedok UKI* Maret 2008; 25 (3): 119-27
2. Faktor Virulen *Dirofilaria immitis*. *Maj Kedok UKI* Maret 2007; 25 (3): 119-27

II. Karya Ilmiah Hasil Penelitian yang dipublikasikan bukan sebagai penulis utama:

1. Subahar R, Aulung A, Widiastuti, Illahude HD, Siagian FE. Helminth dan Protozoa pada Organ Visceral Belut Sawah (*Monopterus albus*) dari beberapa Pasar Tradisional di Jakarta. Dipresentasikan di *the National Symposium on Parasitology and Tropical Disease (Theme: Recent Progresses in Parasitology Emerging and Re-emerging Infectious Disease)* . Denpasar, Bali-INDONESIA, 26 Agustus 2007
2. Wahyuningsih R, Minto R, Siagian FE, Mulyati. *Cryptococcus neoformans Isolated from Pigeon dropping (Preliminary Report)*. *Maj Kedokt Indon* Agustus 2006; 56(8): 464-7

15. Organisasi:

1. 2002 - sekarang : Anggota Ikatan Dokter Indonesia
2. 2004 - sekarang : anggota Perhimpunan Mikologi Kedokteran Indonesia

16. Beasiswa yang pernah didapat:

1. Beasiswa buku 3 Penerbit EGC -Widya Medika – Hipokrates, 1997
2. Dana Bantuan pendidikan Yayasan Toyota Astra, 2006-2008

17. Pendanaan Penelitian Tesis:

- ARTEMIS DISK – A Global Antifungal Surveillance Program

Kandidemia: Pola Kepekaan *Candida* Terhadap Flukonazol dan Vorikonazol Serta Penelusuran Sumber Infeksi Eksogen

Retno Wahyuningsih,* Forman Erwin,* Ridhawati Sjam*

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Abstrak: Kandidemia merupakan salah satu bentuk kandidosis sistemik. Prevalensinya meningkat dalam dasawarsa terakhir karena meningkatnya populasi pasien imunokompromis akibat berbagai sebab seperti prosedur kedokteran modern. Penelitian ini meneliti tentang spesies *Candida* penyebab kandidemia, pola kepekaan *Candida* terhadap flukonazol dan vorikonazol serta sumber infeksi eksogen di lingkungan perawatan Perinatologi RSUPN-CM. Dari 187 sampel darah diperiksa dan dibiak, 95 positif kandidemia (prevalensi 50,8%) dan berhasil diisolasi sebanyak 109 spesies *Candida*. Spesies yang dominan adalah *C. tropicalis*. Pola kepekaan *Candida* spp terhadap flukonazol lebih beragam dibanding vorikonazol. Belum ditemukan sumber infeksi eksogen di lingkungan rumah sakit.

Kata kunci: Kepekaan *Candida*, kandidosis, imunokompromis, sumber infeksi

Pendahuluan

Candida spp. adalah penyebab kandidosis, suatu infeksi jamur yang paling sering ditemukan pada manusia. *Candida* dapat menyebabkan infeksi superfisial maupun sistemik. Kandidosis superfisial umumnya disebabkan oleh *Candida albicans* sedangkan kandidosis sistemik memiliki penyebab lebih beragam. *C. albicans* sebagai penyebab terbanyak kandidosis sistemik mulai tergeser oleh *Candida* non *Candida albicans* seperti *Candida tropicalis* dan *Candida glabrata* yang makin sering diisolasi dari pasien kandidosis sistemik.^{1,2} Kandidemia merupakan bentuk kandidosis sistemik yang paling sering ditemukan dan ditandai dengan ditemukannya jamur *Candida* spp dalam darah penderitanya.

Sumber infeksi kandidosis sistemik dapat berasal dari dalam tubuh atau endogen dan dari luar tubuh atau eksogen. Pada individu imunokompeten, *Candida* ditemukan secara komensal di kulit, saluran cerna dan

saluran napas bagian atas.^{2,3} Keadaan tersebut dapat menjadi sumber infeksi endogen. Sumber infeksi eksogen dapat berasal dari kulit penderita kandidemia sendiri atau dari kuku tangan tenaga medis yang merawat pasien.^{4,5} Karenanya, kandidosis sistemik digolongkan sebagai salah satu bentuk infeksi nosokomial.⁶

Akhir-akhir ini terjadi peningkatan prevalensi kandidemia karena bertambahnya kelompok pasien imunokompromi, pemberian antibiotik yang intensif, neonatus dengan berat badan lahir rendah, kemoterapi intensif, transplantasi organ serta penggunaan peralatan medik invasif seperti kateter dan selang infus.^{2,3,7}

Peningkatan prevalensi kandidosis sistemik tidak diikuti oleh ketersediaan obat antifungal. Khazanah pengobatan kandidosis sistemik sangat terbatas. Amfoterisin B dan derivat azol terutama flukonazol merupakan obat pilihan bagi kandidosis sistemik.^{1,7,8} Amfoterisin B merupakan obat lini pertama infeksi jamur sistemik karena memiliki

aktifitas fungisidal yang sangat baik dan hampir tidak pernah dilaporkan resistensi. Pemberian amfoterisin B merupakan penyelamat jiwa (*life saving*). Kekurangannya adalah cara pemberian yang relatif rumit, rentang dosis yang sempit dan mempunyai banyak efek samping. Karena itu, amfoterisin B hanya diberikan dalam waktu terbatas kemudian diteruskan dengan derivat azol terutama flukonazol.⁹ Flukonazol mempunyai efek samping rendah dan cara pemberiannya lebih mudah.¹⁰

Dalam beberapa tahun terakhir mulai dilaporkan kasus kegagalan pengobatan (resistensi) terhadap flukonazol. Resistensi *Candida* terhadap flukonazol meliputi resistensi primer dan sekunder. Resistensi primer terjadi pada spesies/galur *Candida* yang memiliki gen *Multiple Drug Resistance* (MDR) sehingga obat-obat antijamur yang memiliki target yang sama/hampir sama tidak mampu bekerja. Contoh resistensi primer ditemukan pada spesies *Candida krusei* dan beberapa galur *Candida glabrata* yang pernah diisolasi dari pasien di Amerika Serikat.¹¹ Resistensi sekunder terjadi pada spesies/galur *Candida* yang pada awalnya masih dapat diatasi oleh obat-obat antijamur namun kemudian akibat paparan berulang terhadap obat-obat antijamur dalam jangka panjang memungkinkan spesies/galur *Candida* tersebut mengalami mutasi pada target kerja spesifik obat sehingga obat tidak lagi efektif.^{2,10} Contohnya pada sebagian galur *C. glabrata* yang masih bersifat sensitif namun dosis yang diperlukan sangat tinggi.¹¹

Golongan triazol yang lebih baru adalah vorikonazol.¹² Vorikonazol diketahui memiliki spektrum aktivitas anti jamur yang luas. Uji *in vitro* memperlihatkan obat tersebut efektif terhadap spesies *Candida* yang sudah resisten terhadap flukonazol.^{8,9,13}

Metode difusi cakram M44-P merupakan metode uji kepekaan berbasis agar terbaru yang dikembangkan *Clinical Laboratory Standard Institute* (CLSI).¹⁴ Tujuan pengembangannya untuk melakukan studi epidemiologi global *Candida* tentang kepekaan terhadap flukonazol dan

vorikonazol menggunakan perangkat lunak BIOMIC produksi Gilles *Scientific Inc.*^{14,15}

Di Indonesia data tentang kepekaan *Candida* terhadap obat masih sangat terbatas.¹⁶ Pola kepekaan *Candida* terhadap antifungal di Jakarta / Indonesia penting untuk diketahui karena pola kepekaan berbeda secara geografis, sehingga data yang telah tersedia tidak sepenuhnya dapat digunakan.^{8,17} Ketersediaan data tentang pola kepekaan *Candida* terhadap flukonazol dan vorikonazol serta diketahuinya sumber infeksi eksogen dilingkungan ruang perawatan intensif rumah sakit akan membantu tatalaksana pasien kandidosis sistemik yang saat ini jumlahnya makin meningkat.^{18,19}

Bahan dan Cara Kerja

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* untuk meneliti profil spesies penyebab dan pola kepekaan *Candida* penyebab kandidemia serta upaya mencari sumber infeksi eksogen kandidemia dengan melakukan kerokan kuku dan kulit tangan tenaga medis serta peralatan medis di lingkungan perawatan intensif neonatus RSCM. Penelitian dilakukan di laboratorium Mikologi Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FK-UI). Sampel penelitian untuk uji kepekaan terhadap obat antijamur adalah isolat *Candida* yang diisolasi dari penderita dengan kandidemia yang telah diidentifikasi dan menjadi koleksi milik departemen Parasitologi FKUI. Jumlah / besar sampel yang digunakan pada penelitian ini ditentukan dengan perhitungan statistik uji hipotesis terhadap 2 proporsi sebanyak 108 sampel. Sebagai kontrol kualitas dipergunakan isolat jamur rujukan *C. albicans* ATCC 90029 dan *C. parapsilosis* ATCC 22019.

Sedangkan untuk kerokan kuku tangan tenaga medis dan swab peralatan medis di NICU RSCM, jumlah/besar sampel yang akan diambil tidak ditentukan dengan metode penghitungan statistik tertentu karena keterbatasan referensi dan jumlah tenaga medisnya sendiri. Sehingga untuk penelitian ini sampelnya akan diambil secara

total sampling, yaitu seluruh tenaga medis atau peralatan medis akan diambil sampelnya yang diduga mengandung bibit *Candida*. Peralatan medis yang diambil sebagai sampel adalah inkubator, cairan *stock humidifier*, cairan *humidifier* yang sudah terpasang pada inkubator, sisa cairan *stock* susu formula dalam botol susu, bagian luar *nipple* botol susu formula dan air keran untuk cuci tangan.

Isolasi Dari Bahan Klinik dan Kerokan Kuku dan kulit serta Swab

1 ml darah dibiak pada agar Sabouraud dekstrosa dengan atau tanpa kloramfenikol (SDA +/-) dan diamati tiap hari. Biakan dianggap negatif jika setelah 2 minggu tidak ada pertumbuhan *Candida*. Untuk bahan selain darah dilakukan dengan cara yang sama dengan bahan darah dimana bahan kerokan dan swab langsung dimasukkan kedalam agar. Sebagian bahan tersebut juga diperiksa secara langsung dengan mikroskop menggunakan larutan KOH 10% untuk mencari morfologi *Candida*.

Identifikasi Spesies

Isolat *Candida* yang tumbuh diidentifikasi dengan ChromAgar *Candida* (Paris) dan secara morfologis menggunakan mikroskop jika ada keraguan. Dibawah mikroskop, morfologi *Candida* spp berupa khamir yang merupakan sel tunggal berukuran 2-5µm x 3-6 µm hingga 2-5,5 µm x 5-28,5 µm, bergantung kepada umur isolat.²

Uji Kepekaan

Selanjutnya isolat klinis di subkultur dengan cara menanamnya pada agar Sabouraud dekstrose selama 24 jam dan digunakan untuk pemeriksaan kepekaan jamur terhadap vorikonazol dan flukonazol dengan metode difusi cakram sesuai dokumen M-44P¹⁴ Sebagai kontrol kualitas dipergunakan isolat jamur rujukan *C. albicans* ATCC 90029 dan *C. parapsilosis* ATCC 22019.

Hasil

IV.1 Karakteristik Penderita Berdasarkan Bangsa / Asal rumah Sakit

Mayoritas isolat berasal dari penderita neonatus yang dirawat di bangsal Perinatologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak FKUI/RSUPNKM sebanyak 64 isolat

(58,7%). Beberapa isolat berasal dari rumah sakit lain diantaranya dari bangsal Perinatologi RS Hermina.

Tabel 1. Asal Sampel Darah positif kandidemia Yang Diperiksa di Laboratorium

Asal Sampel	Jumlah	%
RSCM	64	58,7
RS Hermina	21	19,3
Lab Prodia	5	4,6
Lain-lain	19	17,4
total	109	100

IV.2 Karakteristik Populasi Peneliti

Dari darah 15 orang dewasa dihasilkan 18 isolat dan dari dari tujuh orang anak dihasilkan 9 isolat, sedangkan dari 73 neonatus dihasilkan 82 isolat sehingga dari 95 sampel darah dihasilkan 109 isolat *Candida*. (Tabel 1).

Tabel 2. Hasil isolasi *Candida* spp dari darah penderita kandidemia

Asal Isolat	Jumlah (n)	%
Neonatus	82	76,59%
Anak	9	7,46%
Dewasa	18	15,9%
jumlah	109	100

Dari sejumlah 95 sampel, 82 merupakan infeksi tunggal dan 13 merupakan infeksi campuran atau dapat disolasi lebih dari satu spesies. Sehingga jumlah seluruh isolat yang dapat diteliti adalah 109 isolat (Tabel 2) Selanjutnya isolat tersebut diidentifikasi sampai ke tingkat spesies.

Tabel 3. Jenis infeksi berdasarkan karakteristik populasi penelitian

Penderita (n)	Jenis Infeksi	Jumlah	%
Neonatus (73)	Tunggal	64	67.02
	Campuran	9	9.57
Anak (7)	Tunggal	5	5.31
	Campuran	2	2.12
Dewasa (15)	Tunggal	13	13.82
	Campuran	2	2.12
Total		95	100

IV. 2 Identifikasi spesies

Hasil identifikasi spesies terhadap isolat dari pasien dengan kandidemia berhasil mengidentifikasi empat spesies dan yang terbanyak adalah *C. tropicalis* yaitu sebanyak 70 isolat (64,2 %), diikuti oleh *C. albicans* sebanyak 36 isolat (33 %), *C. glabrata* sebanyak dua isolat (1,8 %) dan *C. guilliermondii* sebanyak satu isolat (0,9 %) yang dapat dilihat pada Diagram 1.

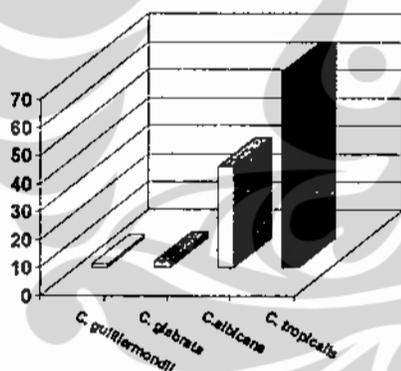


Diagram 1. Spesies *Candida* Penyebab Kandidemia Yang Diisolasi Dari Sampel Darah Penderita

Jika diklasifikasi berdasarkan tipe infeksi (tunggal atau campuran), maka jenis spesies *Candida* yang predominan pada infeksi tunggal adalah *C. tropicalis* yang diikuti *C. albicans*, *C. glabrata* dan *C. guilliermondii* (tabel 4)

Tabel 4. Jenis Infeksi Berdasarkan Karakteristik Populasi Penelitian

Spesies penyebab infeksi	jumlah
<i>C. guilliermondii</i>	1
<i>C. glabrata</i>	2
<i>C. albicans</i>	36
<i>C. tropicalis</i>	70
<i>C. tropicalis</i> + <i>C. albicans</i>	12
<i>C. tropicalis</i> + <i>C. albicans</i> + <i>C. tropicalis</i>	1

Pada infeksi campuran, sebagian besar merupakan kombinasi antara *C. tropicalis* dan *C. albicans* yaitu sebanyak 12 penderita kandidemia. Dari satu penderita dewasa dapat diisolasi tiga spesies, yaitu *C. tropicalis*, *C. albicans* dan *C. glabrata*.

IV. 4 Hasil Uji Kepekaan isolat *Candida* spp terhadap Flukonazol dan Vorikonazol

Hasil uji terhadap flukonazol menunjukkan lima isolat resisten (4,6%), tiga isolat bersifat S-DD (2,8%) dan sisanya 101 isolat masih sensitif (92,6%). Hasil uji kepekaan terhadap vorikonazol menunjukkan 108 isolat sensitif (99,08%) dan hanya satu isolat yang S-DD (0,92%) serta tidak satu isolat pun ditemukan resisten terhadap obat itu (Tabel 5).

Tabel 5. Hasil uji Kepekaan Terhadap Flukonazol dan Vorikonazol (n= 109)

Jenis obat	Hasil uji kepekaan	n	%
Flukonazol	Sensitif	101	92,6
	S-DD	3	2,8
	Resisten	5	4,6
Vorikonazol	Sensitif	108	99,08
	S-DD	1	0,92

Diagram 2 dibawah ini menunjukkan pola kepekaan jamur terhadap flukonazol berdasarkan spesies. Seluruh isolat *C. albicans*, *C. glabrata* dan *C.*

guilliermondii masih sensitif terhadap flukonazol sedangkan untuk *C. tropicalis*, tiga isolat S-DD (4,3%), lima isolat resisten (7,1%) serta 62 isolat sisanya masih sensitif (88,6%).

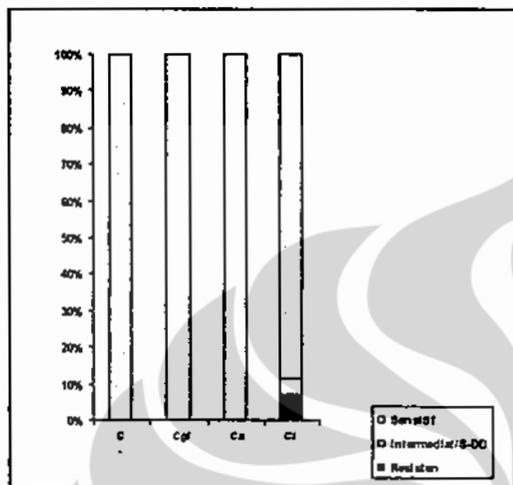


Diagram 2. Hasil Uji Kepekaan *Candida* Terhadap Flukonazol. Cg= *C. guilliermondii*, Cgl= *C. glabrata*, Ca= *C. albicans*, Ct= *C. tropicalis*

Bila dilihat berdasarkan spesies maka pola kepekaan jamur terhadap vorikonazol menunjukkan bahwa seluruh *C. albicans*, *C. glabrata* dan *C. guilliermondii* masih sensitif terhadap flukonazol sedangkan untuk *C. tropicalis*, hanya satu isolat yang termasuk kedalam kategori S-DD (1,4%) sedangkan 69 isolat sisanya masih sensitif terhadap vorikonazol (98,6%) sebagaimana yang tersaji pada Diagram 3.

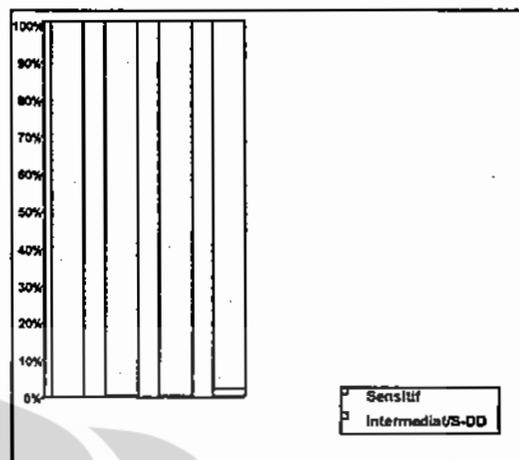


Diagram 3. Pola kepekaan Jamur Terhadap Vorikonazol Berdasarkan Spesies. Cg= *C. guilliermondii*, Cgl= *C. glabrata*, Ca= *C. albicans*, Ct= *C. tropicalis*

Distribusi frekuensi isolat jamur berdasarkan nilai konsentrasi hambat minimum (KHM) flukonazol dapat dilihat pada diagram dibawah ini. KHM untuk flukonazol memiliki rentang yang luas, mulai yang terkecil <math><0,256 \mu\text{g/mL}</math> sampai yang tertinggi

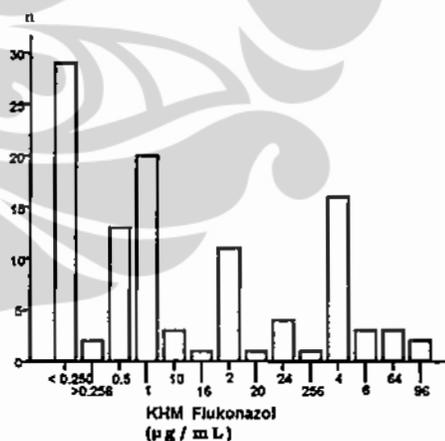


Diagram 4. Distribusi Frekuensi Isolat Jamur Berdasarkan KHM Flukonazol

Konsentrasi hambat minimum (KHM) vorikonazol terhadap *Candida* terentang antara $<0,06\mu\text{g/mL}$ dan yang tertinggi adalah $2\mu\text{g/mL}$. Frekuensi isolat terbanyak berada pada KHM $0,06\mu\text{g/mL}$ sebanyak 41 isolat (37,6%) dan pada KHM tertinggi, yaitu $2\mu\text{g/mL}$, ada dua isolat (1,8%).

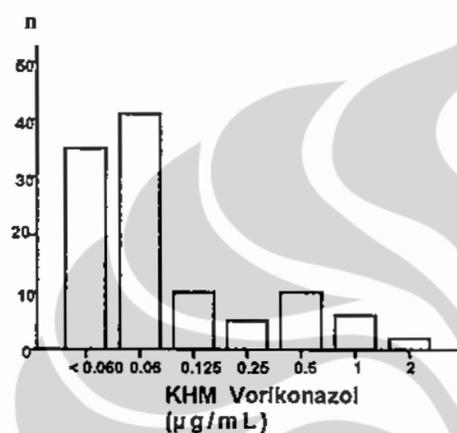


Diagram 5. Distribusi Frekuensi Isolat Jamur Berdasarkan KHM vorikonazol

Hasil uji kepekaan ditinjau dari zona hambat pertumbuhan (ZHP) oleh obat (mm). ZHP *Candida* terhadap flukonazol terentang antara 6 mm sampai 48 mm. Sebagian besar isolat memiliki ZHP pada area 35 mm (Diagram 6).

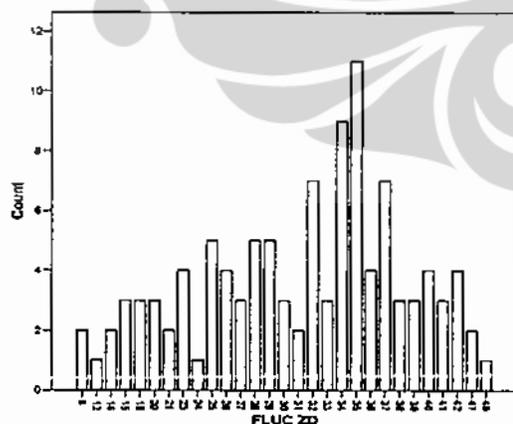


Diagram 6. Distribusi Frekuensi ZHP

Candida Oleh Flukonazol

Zona hambat pertumbuhan *Candida* oleh vorikonazol terentang antara 16 mm sampai 50 mm. Sebagian besar isolat memiliki ZHP pada area 32, 35 dan 38 mm (Diagram 7).

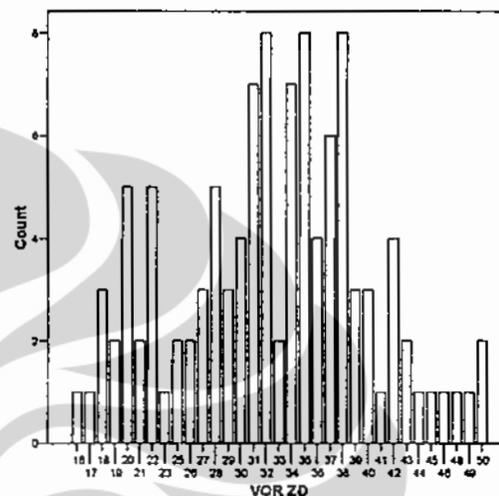


Diagram 7. Distribusi Frekuensi ZHP *Candida* oleh Vorikonazol

Diagram 8 memaparkan distribusi rata-rata nilai ZHP spesies *Candida* berdasarkan obat. Rerata ZHP flukonazol untuk *C. guilliermondii* adalah 33,89mm sedangkan untuk *C. tropicalis* adalah 29,78mm. Nilai rerata ZHP *C. albicans* adalah 32,4mm dan untuk *C. glabrata* adalah 31,9mm.

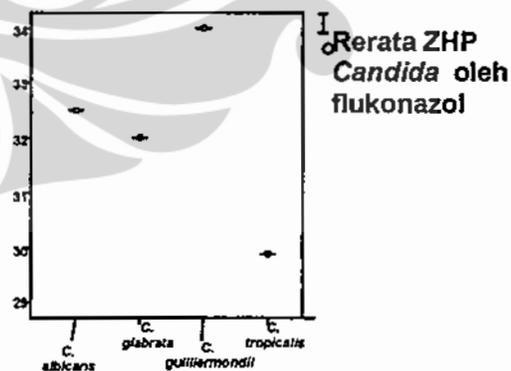


Diagram 8. Distribusi Rerata ZHP *Candida* spp. Oleh Flukonazol Berdasarkan Spesies

Pada Diagram 9, terlihat rata-rata nilai ZHP untuk *C. glabrata* adalah 35,04mm dan untuk *C. albicans* 34,9mm. Nilai ZHP *C. guilliermondii* dalam penelitian ini adalah 33,89mm sedangkan *C. tropicalis* yang terendah dengan nilai rerata ZHP adalah 30,88mm.

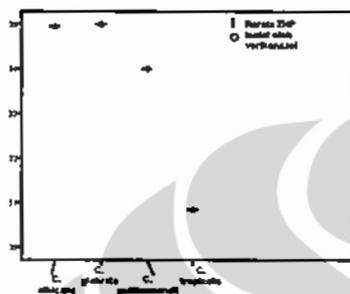


Diagram 9. Distribusi Rerata ZHP Isolat Klinis *Candida* spp. oleh Vorikonazol Berdasarkan Spesies

Jika dilihat berdasarkan klasifikasi populasi penderita asal isolat, maka isolat yang berasal dari anak memiliki rerata ZHP isolat yang paling rendah terhadap flukonazol dan isolat yang berasal dari orang dewasa memiliki rerata ZHP isolat paling tinggi. Sementara isolat yang berasal dari bayi/neonatus berada diantara kedua asal isolat yang telah disebut sebelumnya. (diagram 12).

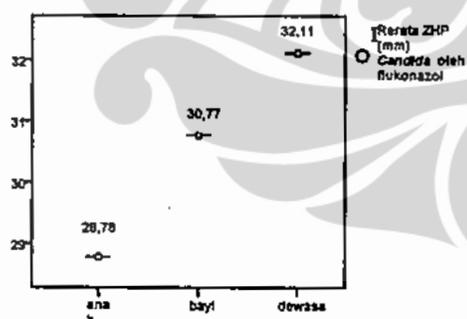


Diagram 12. Distribusi rerata ZHP *Candida* Oleh flukonazol berdasarkan klasifikasi usia

Untuk vorikonazol, rerata ZHP isolat yang berasal dari anak juga memiliki nilai paling rendah sementara yang berasal dari

orang dewasa memiliki nilai rerata ZHP tertinggi. Isolat yang berasal dari bayi/neonatus berada diantara isolat anak dan orang dewasa. Hasilnya dapat dilihat di diagram 13.

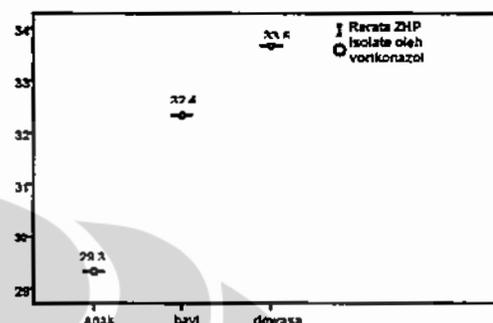


Diagram 13. Distribusi rerata ZHP *Candida* spp. Oleh vorikonazol berdasarkan klasifikasi usia penderita

IV. 5 Hasil Upaya Pencarian Sumber Infeksi Eksogen kandidemia

IV.5.1 Kerokan Kulit dan kuku tangan tenaga medis

Pemeriksaan kerokan kuku dan kulit tangan dilakukan pada 27 orang tenaga medis di bagian Perinatologi RSUPN-CM yang terdiri atas 24 orang perempuan dan 3 orang laki-laki dengan profesi dokter PPDS dan perawat. Usia tenaga medis yang diperiksa berada pada rentang usia 21 sampai 53 tahun. Lama masa kerja diunit tersebut bervariasi dari mulai kurang dari satu bulan sampai 30 tahun.

Hasil pemeriksaan langsung dan biakan terhadap kerokan kuku dan kulit tangan seluruh tenaga medis tersebut memberikan hasil negatif.

IV.5.2 Swab Peralatan medis dan Penunjang Lain di lingkungan Perawatan Intensif Neonatologi RSUPN-CM

Selain pemeriksaan terhadap tenaga medis, turut juga dilakukan swab terhadap peralatan medis/ penunjang lain yang digunakan dibagian perawatan Perinatologi RSUPN-CM. Dilakukan swab terhadap 35

jenis peralatan diantaranya *incubator*, cairan *humidifier* stock dan yang sudah terpakai, sisa susu formula dalam botol serta *nipple* botol susu formula serta air kran yang digunakan untuk mencuci tangan,

Hasil pemeriksaan ini menunjukkan hasil negatif terhadap seluruh pemeriksaan, baik langsung maupun biakan.

Pembahasan

Kandidemia sebagai salah satu manifestasi kandidiasis sistemik mengalami peningkatan jumlah kasus dalam dasawarsa terakhir ini. Hal itu terjadi karena meningkatnya populasi pasien imunokompromis karena berbagai prosedur kedokteran modern misalnya pemasangan kateter intravena, pemberian antibiotik atau kortikosteroid jangka panjang, pembedahan atau transplantasi dll. (pustaka Wahyuningsih JCM 2000, kandidemia 2008)

Di Indonesia penelitian tentang kandidemia, baik penyebab, sumber infeksi maupun pola kepekaan jamur terhadap obat masih belum banyak dilakukan sehingga data tentang hal tersebut masih terbatas.

Penelitian ini meneliti tentang penyebab kandidemia pada kelompok penderita dengan beragam latar usia (bayi, anak dan dewasa), pola kepekaan *Candida* terhadap flukonazol dan vorikonazol serta sumber infeksi eksogen.

Isolat yang diteliti dalam penelitian ini sebagian besar berasal dari penderita dengan sepsis atau diduga sepsis. Jumlah isolat yang berhasil dikumpulkan dalam rentang waktu pertengahan April 2007 sampai dengan awal Januari 2008 sebanyak 109 isolat yang menjadi milik laboratorium Mikologi FKUI setelah selesai diperiksa sampai tahap identifikasi spesies.

Karakteristik penderita kandidemia yang diperiksa sebagian besar merupakan neonatus yang berasal dari bangsal perawatan neonatologi RSUPN-CM dengan berbagai sebab.

Berbagai literatur diluar negeri menyatakan penyebab kandidosis sistemik masih didominasi *C. albicans*, namun dalam hal kandidemia, sebagai salah satu manifestasi klinis kandidosis sistemik, penyebab tersering yang ditemukan dalam penelitian ini adalah *C. tropicalis*. Temuan

ini konsisten dengan hasil penelitian terdahulu oleh Rozaliyani² ditempat yang sama.

C. tropicalis merupakan penyebab kandidemia yang banyak ditemukan pada penderita netropenia, penderita yang dirawat diruang perawatan intensif dan keganasan darah.³⁷ Resiko infeksi oleh spesies ini meningkat jika terjadi keadaan netropenia dan mukositis, kondisi yang banyak ditemukan pada keganasan hematologi.³⁷⁻³⁹

Dalam penelitian ini, profil agen penyebab kandidemia terbanyak setelah *C. albicans* adalah *C. albicans* (33%), *C. glabrata* (1,8%) dan *C. guilliermondii* (0,9%). Profil ini berbeda dengan profil hasil penelitian terdahulu yang lebih beragam (*C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. lusitanae* dan *T. variable*).² Jika dibandingkan frekuensi profil penyebab kandidemia pada kedua penelitian maka didapati terjadi peningkatan frekuensi untuk *C. tropicalis* dan *C. albicans* dari 48,5% menjadi 64,2% dan dari 11,8% menjadi 33%. Sedangkan untuk *C. glabrata* dan *C. guilliermondii* terjadi penurunan frekuensi, dari 4,4% menjadi 1,8% dan dari 14,7% menjadi 0,9%. Hasil penelitian ini berbeda dengan penelitian lain terdahulu yang kebanyakan menyatakan penyebab utama kandidemia adalah *C. albicans* serta frekuensi kejadian kandidemia akibat *C. tropicalis* yang rata-rata berada diluar urutan tiga besar spesies *Candida* penyebab kandidemia.^{13,19,21,36}

Di Amerika Serikat, pemberian profilaksis flukonazol menyebabkan penurunan frekuensi kandidemia akibat *C. tropicalis*.³⁷⁻³⁸ Bahkan disana, absennya pemberian profilaksis flukonazol pada pasien dengan keganasan hematologi menjadi prediktor kandidemia akibat *C. tropicalis*.³⁸ Tren global juga menunjukkan peningkatan frekuensi infeksi oleh spesies ini. Dibelahan Amerika bagian utara, spesies ini menduduki peringkat keempat spesies *Candida* penyebab infeksi sistemik, di Amerika Selatan, *C. tropicalis* menduduki peringkat kedua dan lebih sering ditemukan dari *C. glabrata*, bahkan di Asia

prevalensinya lebih tinggi dari Amerika selatan.³⁷

Pergeseran spesies *Candida* penyebab kandidemia dari *C. albicans* menjadi *C. tropicalis* kemungkinan terjadi akibat luasnya penggunaan obat flukonazol yang diketahui sangat poten terhadap *C. albicans*; sehingga jika terjadi kompetisi *in vivo* antar spesies *Candida*, misalnya *C. albicans* dan *C. tropicalis*, maka pemberian obat golongan azol seperti flukonazol akan menyebabkan tertekannya populasi *C. albicans* sehingga *C. tropicalis* yang pada dasarnya memiliki nilai KHM lebih tinggi dari *C. albicans* menjadi lebih diuntungkan.^{2,8,13,17,19}

C. tropicalis memiliki karakter yang lebih virulen dibanding spesies *Candida* lain, dimana dalam penelitian Meunier-Carpentier *et al*, seperti dikutip dari Abi Said *et al*,³⁸ menemukan 60-80% penderita yang dalam tubuhnya dikolonisasi oleh spesies ini ternyata dikemudian hari, dalam waktu yang sangat cepat, mengalami kandidosis sistemik.³⁹ Spesies ini juga cenderung menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang lebih buruk pada penderitanya dibanding spesies *candida* lain.¹⁹ Penelitian epidemiologi global oleh Pfaller *et al*⁸ menemukan jumlah isolat terbanyak *C. Tropicalis* berasal dari penderita yang dirawat dibangsal perawatan intensif (ICU) untuk kasus bedah maupun anak serta bangsal perawatan keganasan hematologi. Secara geografis, spesies ini merupakan spesies *Candida non-albicans* yang jauh lebih banyak ditemukan menjadi penyebab infeksi sistemik didaerah Asia Pasifik dibandingkan *C. glabrata* atau *C. parapsilosis*.³⁷

Selain itu, peningkatan tajam frekuensi *C. tropicalis* kemungkinan terjadi akibat pemberian antibiotika secara intensif pada fase awal demam (sepsis) yang kemungkinan diduga akibat infeksi bakteri sehingga menyebabkan turut tertekannya populasi bakteri yang menjadi bagian dari flora normal tubuh. Hal itu akan menyebabkan terganggunya keseimbangan mikroflora yang kemudian memudahkan terjadinya kolonisasi oleh jamur.^{3,38,39}

Kolonisasi menjadi fase awal terjadinya invasi ke jaringan yang lebih dalam.³ Hasil survey *the National Epidemiology of Mycoses* pada pasien dibangsal perawatan intensif untuk kasus bedah menunjukkan pemberian antibiotika seperti vankomisin atau antibiotika antianaerob merupakan faktor signifikan dalam terjadinya kandidemia.^{31,38} Vankomisin dapat memudahkan terjadinya kolonisasi oleh spesies *Candida* dengan cara merubah ekologi flora normal kulit, mengeradikasi organisme gram-positif sehingga kemudian meningkatkan resiko dan potensi kolonisasi serta infeksi.³⁸ Dengan cara yang hampir sama, antibiotika dengan aktivitas antianaerob tinggi seperti piperacillin-tazobactam memudahkan kolonisasi spesies *Candida* dalam saluran cerna.

Selain hal yang disebutkan diatas, hasil studi ekologi menunjukkan infeksi nosokomial oleh *Candida* sebagian juga terjadi karena adanya transmisi horizontal melalui kontak tidak langsung antar pasien atau tenaga medis dengan pasien.^{5,26,37,38}

Sebanyak 86,31% penderita dalam penelitian ini mengalami infeksi tunggal dan 13,68% penderita mengalami infeksi campuran. Hasil analisis karakteristik klasifikasi usia penderita menunjukkan hubungan yang tidak bermakna dengan jenis infeksi yang terjadi. Artinya, kejadian infeksi yang tunggal atau campuran tidak dipengaruhi oleh usia. Agaknya infeksi lebih berkaitan dengan sumber infeksi karena ragam spesies penyebab kandidemia yang berhasil diisolasi relatif kurang beragam dan hampir sama pada sebagian besar penderita. *C. tropicalis* yang merupakan spesies penyebab kandidemia paling dominan, sementara untuk infeksi campuran sebagian besar terjadi antara *C. albicans* dan *C. tropicalis*. Jumlah sampel infeksi campuran yang relatif terbatas membatasi upaya memahami karakteristik kombinasi antar spesies penyebab kandidemia sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang permasalahan tersebut.

Hasil uji kepekaan *Candida spp* terhadap flukonazol dengan metode difusi cakram seperti yang terdapat pada tabel Dua

menunjukkan adanya isolat yang resisten sebanyak 4,6% (lima isolat), tiga isolat (2,8%) S-DD meski sebagian besar isolat (92,6%) masih sensitif. Berdasarkan spesies, seluruh isolat *C. albicans*, *C. glabrata* dan *C. guilliermondii* masih sensitif terhadap flukonazol sedangkan dari 70 isolat *C. tropicalis*, tiga isolat S-DD (4,3%), lima isolat resisten (7,1%) serta 62 isolat sisanya masih sensitif (88,6%).

Untuk vorikonazol, dari 109 isolat yang diperiksa 108 diantaranya menunjukkan hasil yang memuaskan (99,08%), dan hanya satu isolat yang S-DD (0,92%). Berdasarkan species, satu isolat yang S-DD untuk vorikonazol adalah *C. tropicalis* sedangkan seluruh spesies lain 100% masih sensitif.

Kepekaan isolat klinis *Candida* spp berbeda berdasarkan lokasi geografis. Di Taiwan, surveilans yang dilakukan oleh Chen *et al*³⁹ selama 10 tahun menemukan hasil uji sejenis terhadap flukonazol tetap menunjukkan pola kepekaan isolat *Candida* spp yang secara umum tidak berubah meskipun penggunaan flukonazol semakin luas.⁴⁰ Dalam penelitian tersebut juga ditemukan bahwa pola kepekaan intermediat/S-DD isolat *C. tropicalis* relatif lebih tinggi dibanding spesies *Candida* lainnya. Sementara hasil penelitian epidemiologi global yang dilakukan Pfaller *et al*⁸ menemukan, *C. tropicalis* yang menjadi penyebab 12% dari keseluruhan kasus kandidemia, justru memiliki pola kepekaan yang beragam diberbagai belahan dunia, dengan daerah Asia-Pasifik menjadi daerah dengan kepekaan terhadap flukonazol dan vorikonazol paling rendah dibanding daerah lain seperti Afrika atau Amerika. Peneliti tersebut belum dapat memberi penjelasan mengenai fenomena tersebut.

Sementara Pfaller *et al*^{8,13} dalam penelitian lain menemukan, kasus resistensi terhadap *C. glabrata* lebih tinggi dibanding *C. tropicalis* untuk spesies *Candida* non *albicans*. Temuan itu tidak sejalan dengan hasil penelitian ini, dimana seluruh spesies *C. glabrata* ternyata peka baik terhadap flukonazol maupun vorikonazol. Perbedaan

itu mungkin terjadi karena galur yang diisolasi dalam penelitian ini berbeda dengan galur *C. glabrata* dari penelitian lain sehingga tipe kepekaannya juga berbeda.^{8,13,17,21,37,38} Selain itu tampaknya terdapat perbedaan pola kepekaan pada galur *C. glabrata* yang diisolasi dari daerah yang berbeda.^{8,17,38}

Konsentrasi hambat minimum (KHM) flukonazol terhadap isolat *Candida* dalam penelitian ini menunjukkan rentang yang lebih lebar dibanding KHM vorikonazol, mulai dari <0,256 µg/mL sampai 96 µg/mL. Sementara untuk vorikonazol, rentangnya antara <0,06 sampai 2 µg/mL. Berdasarkan spesies, KHM flukonazol untuk *C. tropicalis* <0,256 – 96 µg/mL, *C. albicans* <0,256-64 µg/mL, *C. glabrata* 2µg/mL dan *C. guilliermondii* 1 µg/mL ; sementara KHM vorikonazol untuk *C. tropicalis* <0,06 – 1 µg/mL, *C. albicans* <0,06-2 µg/mL, *C. glabrata* <0,06 – 0,5 µg/mL dan *C. guilliermondii* 0,06 µg/mL (data tidak ditampilkan).

Clancy *et al*⁴¹ menemukan KHM flukonazol terhadap beberapa spesies *Candida* spp (misalnya *C. albicans* dan *C. glabrata*) lebih lebar jika dibandingkan dengan hasil penelitian ini. (Lihat tabel 1). Hanya saja untuk *C. tropicalis*, rentang KHM penelitian ini jauh lebih lebar.⁴⁰

Tabel 1. KHM flukonazol terhadap isolat klinis *Candida* spp (Clancy *et al*⁴¹)

Species	Jumlah isolat	KHM (µg/mL) Dalam rentang
<i>Candida</i>		
<i>C. albicans</i>	12	0,25 - >64
<i>C. glabrata</i>	6	2 - >64
<i>C. parapsilosis</i>	5	1 - 32
<i>C. krusei</i>	4	≥ 64
<i>C. tropicalis</i>	3	0,5 – 4
<i>C. lusitaniae</i>	2	0,25 - 32

Data oleh Clancy *et al* diatas, juga sejalan dengan hasil penelitian lain terutama yang bersifat global dengan jumlah sampel yang diperiksa sangat banyak, dimana untuk spesies *Candida* non *albicans* terdapat

kecenderungan rentang KHM flukonazol yang melebar.^{8,13,15,19,21,34,37,38,40,41}

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk mengetahui hubungan antara pola kepekaan isolat klinis *Candida* sp berdasarkan KHM terhadap efektivitas pengobatan *in vivo* dalam kasus kandidemia. Clancy *et al*¹¹ menunjukkan penurunan kepekaan terhadap flukonazol *in vitro* ternyata memberikan konsekuensi dalam kegagalan pengobatan *in vivo*. Kelompok peneliti tersebut menemukan korelasi antara rasio KHM/dosis flukonazol yang dipakai dalam pengobatan kasus-kasus kandidemia terhadap respons penderita terhadap pengobatan. Temuan itu ternyata juga sejalan dengan beberapa penelitian lain yang dilakukan pada penderita kandidosis orofarings atau pada model hewan coba kandidiasis diseminata.^{37,41}

Jika ZHP flukonazol dan vorikonazol penelitian ini dianalisis lebih jauh berdasarkan karakteristik usia penderita, maka hasilnya rerata ZHP flukonazol untuk anak paling rendah (28,78 mm dengan nilai terendah 19mm dan tertinggi 36mm), untuk bayi 30,77 mm (nilai terendah 6mm dan tertinggi 48mm) dan penderita dewasa memiliki nilai rerata ZHP tertinggi (32,11 mm dengan nilai terendah 14mm dan tertinggi 47mm) Sedangkan nilai rerata ZHP vorikonazol untuk anak paling rendah (29,33 mm dengan nilai terendah 17mm dan tertinggi 38mm), untuk bayi 32, 33 mm (nilai terendah 16mm dan tertinggi 50mm) dan penderita dewasa memiliki nilai rerata ZHP tertinggi 33,67 mm dengan nilai terendah 19mm dan tertinggi 43mm. Temuan ini tidak sejalan dengan temuan peneliti lain, dimana kepekaan terhadap obat antijamur menurun seiring dengan bertambahnya usia.^{11,17,19} Penelitian Laupland *et al*¹¹ menunjukkan peningkatan usia menjadi salah satu faktor resiko bagi penderita kandidemia untuk mengalami resistensi terhadap obat antijamur selain adanya faktor ko-morbid lain seperti keganasan dan perawatan jangka panjang

Rerata ZHP flukonazol dan vorikonazol berdasarkan spesies *Candida*

penyebab menunjukkan karakteristik yang hampir sama, dimana ZHP terendah adalah terhadap *C. tropicalis* dan tertinggi terhadap *C. guilliermondii*. Diantaranya terdapat *C. albicans* dan *C. glabrata* dengan yang disebut lebih dahulu memiliki rerata ZHP sedikit lebih tinggi. Yang berbeda dari temuan dalam penelitian ini jika dibandingkan dengan penelitian lain adalah ZHP *C. tropicalis* yang lebih rendah dibanding spesies *Candida non albicans* lainnya. Clancy *et al*³⁴ melaporkan diantara spesies *Candida non albicans* yang diperiksa, ZHP tertinggi oleh *C. glabrata*.

Pembahasan Sumber Infeksi Eksogen

Dengan dasar pemikiran bahwa jenis spesies *candida* yang berhasil diisolasi dari penderita relatif tidak banyak sehingga mendorong kecurigaan terhadap adanya sumber infeksi eksogen yang masih belum terungkap dilingkungan ruang perawatan.²

Upaya pencarian sumber infeksi eksogen dilingkungan rumah sakit yang dilakukan dibagian Perinatologi RSUPN-CM melalui kerokan kuku dan kulit tenaga medis serta *sampling* dengan cara swab peralatan medis/penunjang lain belum memberikan hasil. Hal itu tidak berarti bahwa sumber infeksi eksogen tidak ada namun keterbatasan penelitian dalam hal waktu dan tenaga/sumber daya manusia membatasi upaya pencarian sehingga *sampling* yang dilakukan hanya tiga kali dalam periode yang berdekatan. Selain itu, tidak seluruh tenaga medis yang terkait dalam perawatan pasien kandidemia bersedia untuk diperiksa.

Meskipun demikian, pretensi akan adanya sumber infeksi eksogen dilingkungan ruang perawatan di Rumah Sakit belum serta merta dapat dihilangkan. Penelitian Silva *et al*⁴² yang melakukan kerokan kuku dan kulit tangan terhadap mahasiswa kedokteran disuatu universitas di Chile menunjukkan hasil yang menguatkan kecurigaan tersebut. Dalam penelitian itu, mahasiswa dibagi menjadi tiga kelompok, kelompok dasar, pre-klinik dan klinik/ko-ass. Hasilnya, total prevalensi jamur yang

berhasil diisolasi sebanyak 16% dan berdasarkan kelompok hasilnya tujuh persen pada kelompok dasar, 19% pada kelompok pre-klinik dan 30% pada kelompok klinik. Artinya dalam penelitian tersebut ditemukan, meningkatnya 'bawaan' jamur pada tangan mahasiswa seiring meningkatnya status, sementara seperti diketahui bahwa mahasiswa kedokteran senior sudah mulai turut merawat pasien dibangsal perawatan rumah sakit pendidikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fridkin SF. The Changing face of fungal infections in health care settings. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1455-60
2. Rozaliyani A. Kandidemia pada neonatus dan profil resistensi *Candida* sp terhadap derivat azol. 2004. Skripsi. Universitas Indonesia
3. Nucci M, Anaissie RP. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001; 33 : 1959-67
4. Silva V, Zepeda G, Rybak ME, Febre N. Yeast carriage on the hands of medicine students. *Rev Iberoam Micol* 2003; 20: 41-5
5. Lupetti A, Tavanti A, Davini P, Ghelardi E, Corsini V, Merusi I, *et al.* Horizontal transmission of *Candida parapsilosis* candidemia in a neonatal intensive care unit. *J Clin Microbiol* Jul 2002; 40(7): 2363-9
6. Wenzel RP., Gennings C. Bloodstream Infections due to *Candida* species in the intensive care unit: Identifying especially high-risk patients to determine prevention Strategies. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S389-93
7. Snyderman DR. Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial candida infections. *Chest (suppl)* 2003; 123:500-5s
8. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Chaturverdi V, Meis JF, *et al.* Results from the ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study, 1997 to 2005: an 8.5-Year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2007; 45 (6): 1735-45
9. Geoffrey-Playford E, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J antimicrob Chemother* 2006; 57: 628-38
10. Como J, Dismukes WE. Azole antifungal drugs. Dalam : Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD (Eds), *Clinical Mycology*. New York: Oxford University press; 2003. Hal: 64-87
11. Laupland KL, Gregson DB, Church DL, Ross T, Elsayed S. Invasive *Candida* species infections: a 5 year population-based assesment. *J Antimicrobe Chemother* 2005; 56: 532-7
12. Sabo JA, Abdel-Rahman SM. Voriconazole: a new triazole antifungal. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 1032-43.
13. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselov AV, *et al.* Results from the

- ARTEMIS DISK global antifungal surveillance study: a 6.5-Year analysis of susceptibilities of *Candida* and Other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* Dec. 2005; 43(12): 5848-59
14. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Method for antifungal disk diffusion susceptibility testing of yeasts: proposed guideline M44-P. 2003. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, Pa.
 15. ARTEMIS DISC 2006 Protocol. A global antifungal surveillance program. *in vitro* activity of Voriconazole and Fluconazole against clinical yeast isolates by disk diffusion.
 16. Wahyuningsih R. Diagnosis infeksi jamur *Candida*. Dalam Reksodiputro AH, dkk (penyunting). Penatalaksanaan infeksi jamur Sistemik di Rumah Sakit dengan fokus pada kandidosis. Perhimpunan Hematologi dan Transfusi Darah Indonesia, perhimpunan Kedokteran gawat Darurat Indonesia, perhimpunan Mikologi Kedokteran Indonesia, Perhimpunan Peneliti Penyakit Tropik dan Infeksi Indonesia 2003. Jakarta. Hal: 17-27
 17. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Tendolkar S, Hollis RJ, Diekema DJ. Variation in susceptibility of bloodstream isolates of *Candida glabrata* to fluconazole according to patient age and geographic location. *J Clin Microbiol* 2003; 41 (5): 3016-21
 18. Wahyuningsih R, Freisleiben HJ, Sonntag HG, Schnitzler P. Simple and rapid detection of *C. albicans* DNA in serum by PCR for diagnosis of invasive candidiasis. *J Clin Microbiol* 2000; 38(8) :3016-21
 19. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, Kauffman CA, Hyslop N, Mangino JE, Chapman S, Horowitz HW, Edwards JE, Dismukes WE, for the NIAID Mycoses Study Group. A Prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37:634-43
 20. Wahyuningsih R, Rozalyani A, El Jannah SM, Amir I, Prihartono J. Kandidemia pada Neonatus Yang mengalami kegagalan Antibiotik. *Maj kedok Indon* 2008; 58:110-5
 21. Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, *et al.* Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 21-7
 22. De Pinho Resenda JC, Franco GR, Rosa CA, Hahn C, Hamdan JS. Phenotypic and genotypic identification of *Candida* spp. isolated from hospitalized patients. *Rev Iberoam Micol* 2004; 21: 24-8
 23. Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev* 2003; 67(3): 400-28

24. Senet JM. Risk factors and physiopathology of candidiasis. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14: 6-13
25. Fidel P Jr. Host defense against oropharyngeal and vaginal candidiasis: site-specific differences. *Rev Iberoam Micol* 1999; 16: 8-15
26. Solomkin JS. Pathogenesis and Management of *Candida* Infections Syndromes in Non-Neutropenic patients. In Rex JH, Meunier F (eds). *Serious Candida Infections: Risk factors, treatment and prevention selected readings: focus on Fluconazole.* 2003 pp.75-91
27. Sturtevant J, Calderone R. *Candida albicans* adhesions: biochemical aspects and virulence. *Rev Iberoam Micol* 1997; 14: 90-7
28. Weems, JJ, Jr., Chamberland ME, Ward J, Willy M, Padhye AA, Solomon SL. *Candida parapsilosis* fungemia associated with parenteral nutrition and contaminated blood pressure transducers. *J. Clin. Microbiol* 1987; 25:1029-32
29. Gagneur, A, Sizun J, Vernotte E, de Parscau L, Quinio D, Le Flohic AM, Baron R. Low rate of *Candida parapsilosis*-related colonization and infection in hospitalized preterm infants: a one-year prospective study. *J. Hosp. Infect* 2001; 48:193-7
30. Wey S, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital acquired candidemia: The attribute mortality and Excess Length of stay.. In Rex JH, Meunier F (eds). *Serious Candida Infections: Risk factors, Treatment and Prevention Selected Readings: Focus on Fluconazole.* 2003 pp.99-105
31. James DA. Invasive *Candida* species Infection: the Importance of adequate empirical therapy. *J Antimicrobe Chemother* 2007; 60: 459-60
32. Tan GL, Peterson EM. CHROMagar *Candida* medium for direct susceptibility testing of yeast from blood cultures. *J Clin Microbiol* 2005; 43 (4): 1727-31
33. Rudensky B, Broidie E, Yinnon AM, Weitzman T, Paz E, Keller N, *et al.* Rapid flow-cytometric susceptibility testing of *Candida* species. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 106-9
34. Rex JH, Pfaller MA, Walsh TJ, Chaturverdi V, Espinel-Ingroff A, *et al.* Antifungal susceptibility testing: practical aspects and current challenges. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14 (4): 643-8
35. Sanglard D. Resistance to antifungal drugs. In : Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD (Eds). *Clinical Mycology.* New York: Oxford University press: 2003. Hal: 111-24
36. Magill SS, Shields C, Sears CL, Choti M, Merz WG. Triazole cross-resistance among *Candida* spp. : case report, occurrence among bloodstream isolates and implications for antifungal therapy. *J Clin Microbiol* 2006; 44 (2): 529-35
37. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive candidiasis: a persistent public health problem. *J Clin Microbiol* 2007; 20(1): 133-63

38. Lin MY, Carmeli Y, Zumsteg J, Flores EL, Tolentino J, Sreeramoju P, Weber SG. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: a case control study. *Antimicrobe Agent chemother* 2005; 49(11):4555-60
39. Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1122-8
40. Chen YC, Chang SC, Luh KT, Hsieh WC. Stable susceptibility of *Candida* blood isolates to fluconazole despite increasing use during the past 10 years. *J antimicrobe chemother* 2003; 52:71-7
41. Clancy CJ, Yu VL, Morris AJ, Snyderman DR, Nguyen MH. Fluconazole MIC and the Fluconazole Dose/MIC Ratio correlate with therapeutic response among patients with candidemia. *Antimicrobe agent chemother.* 2005; 49 (8): 3171-7
42. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ng KP, Colombo A, et al. Geographic and temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*: a global assessment from the ARTEMIS DISK Antifungal surveillance. *J Clin Microbiol* 2008; 46 (3): 842-9
43. Leibovitz E. Neonatal candidosis: Clinical Picture, management controversies and consensus and new therapeutic options. *J antimicrobe chemother* 2002; 49 (suppl) S1: 69-73
44. El Jannah SM. Identifikasi isolat *Candida* dari berbagai bahan klinik dengan CHROMagar *Candida* dibandingkan metode konvensional. 2004. Tesis. Universitas Indonesia
45. Mulyati, Ridhawati, Wahyuningsih R. Identifikasi Spesies *Candida* dengan media kromogenik pada bahan klinik yang berasal dari saluran napas dan mukosa rongga mulut. Poster.; Malaysia, Indonesia, Brunei Darussalam Medical Science Conference, 24-26 July 2008. Kuala Lumpur-Malaysia

SPECIMEN	SPECIMEN LOCATION	pasien	ORGANISM	FLUC ZD	VOR ZD	FLUC MIC	VOR MIC	FLUC SIR
649	Blood	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	6	22	>256.000	0.25	R
649	Blood	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	6	30	>256.000	0.06	R
2532	Blood	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	14	20	96.00	0.50	R
1309	Blood	dewasa	<i>Candida tropicalis</i>	14	19	96	1	R
2614	Blood	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	12	18	24	0.06	R
1181	Blood	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	15	22	1	<0.060	I
1232	Blood	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	15	20	64	0.5	I
2490	Blood	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	15	16	64	2	I
1812	Blood	bayi	<i>Candida albicans</i>	19	20	24	0.5	S
1464	Blood	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	19	21	24	0.5	S
3028	Blood	anak	<i>Candida tropicalis</i>	19	18	24	1	S
2433	Blood	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	20	19	20	1	S
2490	Blood	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	20	22	64	2	S
2614	Blood	bayi	<i>Candida albicans</i>	20	32	256	1	S
3028	Blood	anak	<i>Candida albicans</i>	21	17	16	1	S
3643	Blood	dewasa	<i>Candida tropicalis</i>	21	29	4	0.125	S
1803	Blood	Bayi	<i>Candida tropicalis</i>	23	22	1	0.06	S
2510	Blood	Bayi	<i>Candida albicans</i>	23	28	10	0.125	S
1624	Blood	Bayi	<i>Candida tropicalis</i>	23	31	10	0.06	S
1775	Blood	Bayi	<i>Candida tropicalis</i>	23	28	10	0.125	S
3178	Blood	anak	<i>Candida tropicalis</i>	24	29	4	0.06	S
1710	Blood	Bayi	<i>Candida albicans</i>	25	32	6	0.06	S
3443	Blood	dewasa	<i>Candida albicans</i>	25	31	4	0.06	S
2583	Blood	bayi	<i>Candida albicans</i>	25	31	6	0.06	S
3285	Blood	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	25	28	6	0.125	S

2552	Blood	Other	dewasa	<i>Candida tropicalis</i>	25	27	4	0.125	S
3178	Blood	RSCM	anak	<i>Candida albicans</i>	26	30	4	0.06	S
1585	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	26	20	4	0.5	S
1645	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	26	32	4	0.06	S
2552	Blood	Other	dewasa	<i>Candida tropicalis</i>	26	27	4	0.125	S
2510	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	27	20	4	0.5	S
2585	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida albicans</i>	27	30	4	0.06	S
3286	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	27	29	4	0.125	S
2552	Blood	RSCM	dewasa	<i>Candida albicans</i>	28	31	4	0.125	S
2433	Blood	Hermina	bayi	<i>Candida albicans</i>	28	25	4	0.25	S
2371	Blood	Hermina	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	28	32	4	0.06	S
1576	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	28	26	4	0.25	S
1748	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida albicans</i>	28	28	4	0.125	S
2316	Blood	Other	bayi	<i>Candida albicans</i>	29	36	2	0.06	S
406	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida glabrata</i>	29	32	2	0.06	S
2842	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	29	33	2	0.06	S
1466	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	29	38	2	< 0.060	S
1695	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	29	25	2	0.25	S
1542	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	30	21	2	0.5	S
1776	Blood	Hermina	anak	<i>Candida tropicalis</i>	30	35	2	0.06	S
2071	Blood	RSCM	dewasa	<i>Candida albicans</i>	30	26	2	0.25	S
2299	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	31	23	2	0.5	S
3236	Blood	Other	dewasa	<i>Candida albicans</i>	31	35	2	0.06	S
1532	Blood	Hermina	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	32	28	2	< 0.060	S
1552	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	32	27	1	0.125	S
3184	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida albicans</i>	32	36	1	0.06	S
978	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida albicans</i>	32	31	1	0.06	S
2524	Blood	Other	dewasa	<i>Candida tropicalis</i>	32	37	1	< 0.060	S
1434	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	32	35	1	0.06	S
2424	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida albicans</i>	32	37	1	< 0.060	S
2648	Blood	Other	bayi	<i>Candida albicans</i>	33	31	1	0.06	S
1803	Blood	Hermina	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	33	34	1	0.06	S
2839	Blood	Other	dewasa	<i>Candida tropicalis</i>	33	34	1	0.06	S
923	Blood	RSCM	anak	<i>Candida tropicalis</i>	34	34	1	0.06	S
2562	Blood	RSCM	dewasa	<i>Candida albicans</i>	34	34	1	0.06	S

680	Blood	RCSM	bayi	<i>Candida guilliermondii</i>	34	34	1	0.06	S
625	Blood	RCSM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	34	30	1	0.06	S
572	Blood	RCSM	bayi	<i>Candida albicans</i>	34	46	1	< 0.060	S
541	Blood	RCSM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	34	37	1	< 0.060	S
1277	Blood	RCSM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	34	34	1	0.06	S
1283	Blood	Prodia Lab	anak	<i>Candida albicans</i>	34	38	1	< 0.060	S
1166	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	34	37	1	< 0.060	S
1103	Blood	Hermina	bayi	<i>Candida glabrata</i>	35	38	2	0.5	S
1046	Blood	Hermina	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	35	18	0.5	1	S
1231	Blood	Hermina	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	35	35	0.5	0.06	S
1233	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	35	38	0.5	< 0.060	S
464	Blood	RCSM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	35	39	0.5	< 0.060	S
474	Blood	RCSM	bayi	<i>Candida albicans</i>	35	36	0.5	0.06	S
567	Blood	RCSM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	35	33	0.5	0.06	S
777	Blood	RCSM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	35	35	0.5	0.06	S
780	Blood	RCSM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	35	34	0.5	0.06	S
2100	Blood	Hermina	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	35	42	< 0.250	< 0.060	S
994	Blood	Hermina	anak	<i>Candida tropicalis</i>	35	31	0.5	0.06	S
2221	Blood	Hermina	bayi	<i>Candida albicans</i>	36	40	0.5	< 0.060	S
1811	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	36	39	0.5	< 0.060	S
2641	Blood	RSCM	dewasa	<i>Candida albicans</i>	36	36	0.5	0.06	S
577	Blood	RSCM	anak	<i>Candida tropicalis</i>	36	32	0.5	0.06	S
2100	Blood	Hermina	dewasa	<i>Candida albicans</i>	37	42	< 0.250	< 0.060	S
1319	Blood	Prodia Lab	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	37	42	< 0.250	< 0.060	S
2202	Blood	Hermina	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	37	38	< 0.250	< 0.060	S
1532	Blood	Hermina	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	37	37	< 0.250	< 0.060	S
2853	Blood	Other	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	37	22	< 0.250	0.5	S
2655	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida albicans</i>	37	40	< 0.250	< 0.060	S
2911	Blood	Other	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	37	32	< 0.250	0.06	S
1809	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida albicans</i>	38	37	< 0.250	< 0.060	S
1428	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	38	32	< 0.250	0.06	S
2100	Blood	Hermina	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	38	44	< 0.250	< 0.060	S
1312	Blood	Other	dewasa	<i>Candida tropicalis</i>	39	35	< 0.250	0.06	S
1291	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	39	39	< 0.250	< 0.060	S
1312	Blood	Other	dewasa	<i>Candida albicans</i>	39	35	< 0.250	0.06	S

1284	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	40	35	< 0.250	0.06	S
1337	Blood	Prodia Lab	dewasa	<i>Candida tropicalis</i>	40	42	< 0.250	< 0.060	S
1477	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	40	38	< 0.250	< 0.060	S
2135	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	40	38	< 0.250	< 0.060	S
1465	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	41	40	< 0.250	< 0.060	S
2582	Blood	Other	dewasa	<i>Candida albicans</i>	41	43	< 0.250	< 0.060	S
1596	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida albicans</i>	41	50	< 0.250	< 0.060	S
2188	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	42	50	< 0.250	< 0.060	S
1434	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida albicans</i>	42	45	< 0.250	< 0.060	S
2122	Blood	Prodia Lab	bayi	<i>Candida albicans</i>	42	38	< 0.250	< 0.060	S
1339	Blood	RSCM	bayi	<i>Candida tropicalis</i>	42	41	< 0.250	< 0.060	S
2728	Blood	RSCM	dewasa	<i>Candida albicans</i>	47	43	< 0.250	< 0.060	S
1619	Blood	Hermina	bayi	<i>Candida albicans</i>	47	48	< 0.250	< 0.060	S
2249	Blood	Other	bayi	<i>Candida albicans</i>	48	49	< 0.250	< 0.060	S



UNIVERSITAS INDONESIA FAKULTAS KEDOKTERAN

Jalan Salemba Raya No. 6 Jakarta Pusat
Pcs Box 1358 Jakarta 10430
Kampus Salemba Telp. 31930371, 31930373, 3922977, 3927360, 3912477, 3153236 Fax. : 31930372, 3157288 e-mail : office@fk.ui.ac.id

No: 153 /PT02.FK/ETIK/2008

KETERANGAN LOLOS KAJI ETIK ETHICAL CLEARANCE

Panitia Tetap Penilai Etik Penelitian, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dalam upaya melindungi hak asasi dan kesejahteraan subyek penelitian kedokteran, telah mengkaji dengan teliti protokol berjudul:
The Committee of The Medical Research Ethics of the Faculty of Medicine, University of Indonesia, with regards of the protection of human rights and welfare in medical research, has carefully reviewed the proposal entitled :

"POLA KEPEKAAN CANDIDA spp PADA KANDIDEMIA NEONATUS TERHADAP FLUKONAZOL DAN VERIKONAZOL DENGAN METODE DIFUSI CAKRAM".

Nama peneliti utama : dr. FORMAN ERWIN SIAGIAN
Name of the principal investigator

Nama institusi : PARASITOLOGI FKUI
Name of Institution

dan telah menyetujui protokol tersebut di atas.
and approved the above mentioned proposal.

Jakarta, 5 Mei 2008

Ketua
Chairman

-Peneliti wajib menjaga kerahasiaan identitas subyek penelitian.

Prof. Dr. dr. Agus Firmansyah, SpA(K)

Universitas Indonesia