

12-31-2023

Angka Kejadian dan Karakteristik Klinis Pasien Infeksi Jamur Invasif di RSUP Dr. Hasan Sadikin Tahun 2020 – 2022

Ariella Alessandro

Padjadjaran University, alessandroariella@gmail.com

Nisa Fauziah

Padjadjaran University

Imam Megantara

Padjadjaran University

Rudi Wisaksana

Padjadjaran University

Intan Mauli Warma Dewi

Padjadjaran University, intan.mauli@unpad.ac.id

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Infectious Disease Commons](#), and the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Alessandro, Ariella; Fauziah, Nisa; Megantara, Imam; Wisaksana, Rudi; and Dewi, Intan Mauli Warma (2023) "Angka Kejadian dan Karakteristik Klinis Pasien Infeksi Jamur Invasif di RSUP Dr. Hasan Sadikin Tahun 2020 – 2022," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 10: Iss. 4, Article 5.

DOI: 10.7454/jpdi.v10i4.1498

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol10/iss4/5>

This Original Article is brought to you for free and open access by the Faculty of Medicine at UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Angka Kejadian dan Karakteristik Klinis Pasien Infeksi Jamur Invasif di RSUP Dr. Hasan Sadikin Tahun 2020 – 2022

The Prevalence and Clinical Characteristics of Patients with Invasive Fungal Infections at Dr. Hasan Sadikin General Hospital in 2020–2022

Ariella Alessandro¹, Nisa Fauziah², Imam Megantara³, Rudi Wisaksana⁴, Intan Mauli Warma Dewi³

¹Program Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran

²Divisi Parasitologi, Departemen Ilmu Kedokteran Dasar, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran

³Divisi Mikrobiologi, Departemen Ilmu Kedokteran Dasar, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran

⁴Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran-RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung

Korespondensi:

Intan Mauli Warma Dewi. Divisi Mikrobiologi, Departemen Ilmu Kedokteran Dasar, Fakultas Kedokteran, Universitas Padjadjaran. Email: intan.mauli@unpad.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan. Infeksi jamur invasif merupakan salah satu penyakit infeksi yang sering terjadi pada pasien dengan gangguan sistem kekebalan tubuh. Prevalensi penyakit ini di Indonesia masih sangat terbatas yang mungkin dapat dipengaruhi oleh tantangan dalam diagnosis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui angka kejadian dan karakteristik klinis pasien infeksi jamur invasif yang dirawat di RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung, Indonesia.

Metode. Penelitian deskriptif yang dilakukan menggunakan metode potong lintang dengan cara pengambilan sampel seluruhnya (*total sampling*). Data diperoleh dari rekam medis pasien yang pernah terdiagnosis infeksi jamur invasif di RSUP Dr. Hasan Sadikin pada tahun 2020 – 2022. Data yang dikumpulkan terdiri atas data demografis, data klinis berupa gejala, gambaran radiologi, dan hasil pemeriksaan mikrobiologi.

Hasil. Dari hasil penelitian didapatkan prevalensi infeksi jamur invasif di RSUP Hasan Sadikin pada tahun 2020-2022 adalah 0,04% (40 per 100.000 pasien). Penyebab infeksi jamur invasif terbanyak adalah *Cryptococcus spp.* dan *Candida spp.* Tanda dan gejala klinis yang paling sering muncul adalah demam dan penurunan kesadaran. Sebanyak 51,4% dari total subjek merupakan pasien penderita HIV/AIDS. Pemeriksaan penunjang tersering yang dilakukan adalah pemeriksaan *cryptococcal antigen* (CrAg). Gambaran radiologi berupa konsolidasi, infiltrat, dan *ground glass opacity* banyak ditemukan pada pasien dengan keterlibatan paru. Angka kematian pasien akibat infeksi jamur invasif di RSUP Hasan Sadikin adalah 51,4%.

Kesimpulan. Prevalensi penyakit jamur invasif di RSUP Dr. Hasan Sadikin cukup rendah dan paling sering terjadi pada pasien HIV/AIDS. Berbanding terbalik dengan prevalensi, angka kematian dari infeksi jamur invasif cukup tinggi. Penegakkan diagnosis dini secara definitif serta pemberian obat antijamur yang tepat penting dilakukan untuk memperbaiki luaran pasien infeksi jamur invasif.

Kata Kunci: Infeksi jamur invasif, penyakit jamur invasif

ABSTRACT

Introduction. Invasive fungal infection (IFI) is increasingly common in patients at risk, especially those with impaired immune response. In Indonesia, there is currently a low prevalence of IFI which may be influenced by challenges in diagnosis. This study aimed to determine the prevalence and clinical characteristics of IFI patients in Dr. Hasan Sadikin Hospital in Bandung, Indonesia.

Methods. This cross-sectional study was conducted at Dr. Hasan Sadikin Hospital. Data were collected using medical records of IFI patients diagnosed between 2020 and 2022 which were selected using total sampling method. Demographic data, clinical symptoms, radiological appearance, and laboratory results were recorded.

Results. The prevalence of IFI in Dr. Hasan Sadikin Hospital between 2020 and 2022 was 0,04% (40 per 100,000 patients). The most common cause of invasive fungal infection was *Cryptococcus spp.* and *Candida spp.* Fever and loss of consciousness were the two most common signs and symptoms found in this study. HIV/AIDS was present in 51,4% of cases. The diagnostic test was mostly done with *cryptococcal antigen* (CrAg) examination. Lung involvement was common, appearing as

consolidation, infiltration, and ground glass opacity in the lungs. The mortality rate of IFI patients was 51,4%.

Conclusions. The prevalence of IFI in Dr. Hasan Sadikin Hospital was quite low, with HIV/AIDS as the most common risk factor. However, there was a high mortality rate found this study is high. Thus, timely diagnosis and antifungal treatment induction should be considered to improve the outcome of invasive fungal infection patients.

Keywords: Invasive fungal disease, invasive fungal infection

PENDAHULUAN

Infeksi jamur invasif merupakan sekelompok infeksi jamur yang memiliki tingkat mortalitas tinggi.¹ Berbeda dengan mayoritas infeksi jamur yang merupakan infeksi superfisial, infeksi ini merupakan infeksi jamur berat dan sistemik yang bisa menyerang berbagai organ dalam, seperti paru-paru, otak, hati, dan berbagai organ lainnya.^{2,3} Beberapa genus jamur yang sering menyebabkan infeksi jamur invasif, di antaranya adalah *Candida spp.* dengan angka 750.000 infeksi per tahun, *Aspergillus spp.* dengan angka 300.000 infeksi per tahun, dan *Cryptococcus spp.* dengan angka 223.000 infeksi per tahun.¹

Penyakit jamur invasif dapat menyerang individu yang memiliki faktor risiko, antara lain penggunaan obat immunosupresan jangka panjang, resipien transplantasi organ padat (*solid organ transplant*), resipien transplantasi sel punca (*stem cell*), dan pasien imunodefisiensi primer. Faktor risiko lainnya yaitu neutropenia berkepanjangan, keganasan sel darah (*hematological malignancy*), HIV/AIDS, penggunaan antibiotik spektrum luas, penggunaan kateter vena sentral, penggunaan ventilator mekanik, hingga penderita *viral pneumonitis*.⁴⁻⁷

Manifestasi klinis dari infeksi jamur invasif juga cukup beragam dan tergantung pada organ yang terdampak. Manifestasi klinis infeksi jamur invasif di antaranya demam, batuk, sesak napas, kelelahan, syok sepsis, mual, muntah, kaku kuduk, penurunan kesadaran, dan nyeri kepala.^{8,9} Berbagai manifestasi yang tidak spesifik ini juga menjadi tantangan bagi klinisi untuk mendiagnosis infeksi jamur invasif.^{8,10} Hal ini menyebabkan hanya sedikit diagnosis infeksi jamur invasif yang ditegakkan saat pasien masih hidup.⁴

Penegakkan diagnosis dini secara definitif dan penggunaan obat antijamur yang tepat menjadi faktor penting untuk memperbaiki luaran pasien infeksi jamur invasif. Tersedianya data mengenai angka kejadian dan karakteristik klinis infeksi jamur invasif dapat meningkatkan kewaspadaan, membantu klinisi untuk mempertimbangkan diagnosis, serta membantu klinisi memilih alat diagnostik yang tepat untuk mendiagnosis penyakit ini.¹¹ Mempertimbangkan hal tersebut, maka penelitian untuk mengetahui angka kejadian dan karakteristik klinis pasien infeksi jamur invasif penting untuk dilakukan. RSUP Dr. Hasan Sadikin sebagai rumah

sakit rujukan Provinsi Jawa Barat dan nasional dinilai bisa menjadi representasi yang baik terhadap infeksi jamur invasif untuk pelaksanaan penelitian ini.

METODE

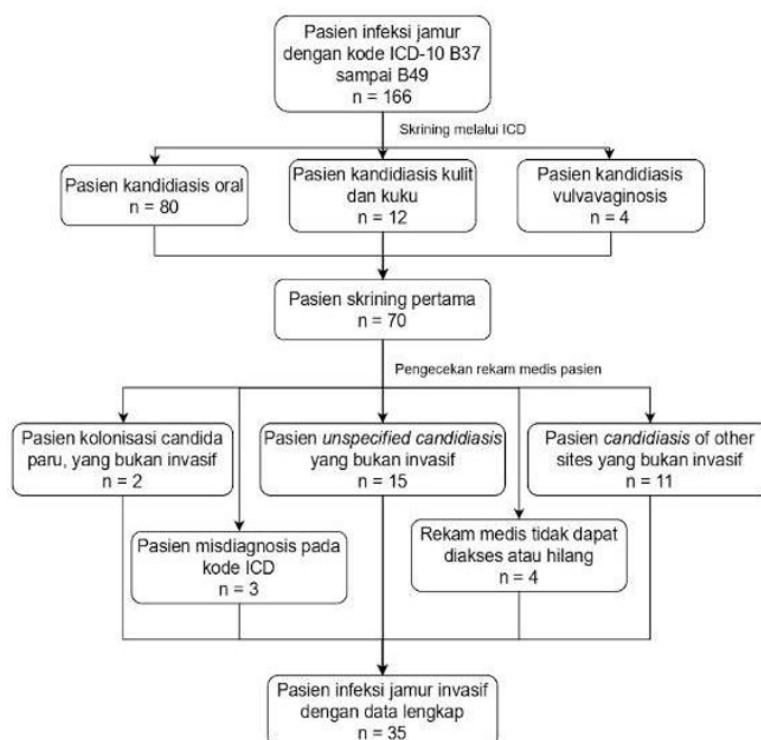
Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan pendekatan potong lintang. Penelitian dilakukan di RSUP Dr. Hasan Sadikin, Bandung. Data diperoleh melalui rekam medis pasien rawat inap yang terdiagnosis infeksi jamur invasif pada periode Januari 2020 hingga Desember 2022. Pengumpulan data dilakukan di awal tahun 2023 dari rekam medis pasien.

Jumlah sampel ditentukan dengan menggunakan *total sampling*. Kriteria inklusi dari penelitian ini adalah pasien yang terdiagnosis infeksi jamur invasif secara *proven*, *probable*, dan *possible* menurut kriteria EORTC/MSGERC¹⁰ yang dirawat di RSUP Dr. Hasan Sadikin pada periode Januari 2020 hingga Desember 2022. Kriteria eksklusi dari penelitian ini adalah data rekam medis pasien yang tidak lengkap, tidak dapat diakses, atau hilang.

Beberapa variabel yang dikumpulkan antara lain data demografis, seperti usia dan jenis kelamin, gambaran klinis seperti etiologi, faktor risiko, tanda dan gejala klinis, dan durasi waktu perawatan (*length of stay*), pemeriksaan penunjang, gambaran radiologi, pengobatan yang diberikan, serta luaran dari pasien tersebut. Selanjutnya, analisis data diolah menggunakan *Microsoft Excel*. Penelitian ini telah mendapatkan izin etik dari Komite Etik Penelitian Universitas Padjadjaran dengan nomor 426/UN6.KEP/EC/2023.

HASIL

Pengumpulan data dimulai dengan skrining seluruh rekam medis pasien yang pernah terinfeksi jamur (ICD-10 B37 – B49) di RSUP Dr. Hasan Sadikin pada tahun 2020 – 2022, kecuali pasien dermatofitosis (ICD-10 B35) dan *other superficial mycoses* (ICD-10 B36). Hasil dari skrining pertama didapatkan 166 data kasus infeksi jamur. Dari 166 kasus tersebut, dilakukan skrining kedua dan didapatkan sebanyak 80 kasus merupakan kandidiasis oral (ICD-10 B37.0), 12 kasus kandidiasis kulit dan kuku (ICD-10 37.2), 4 kasus kandida vulvovaginal (ICD-10 B37.3). Selanjutnya, dilakukan skrining ketiga pada 70 kasus yang tersisa dengan membuka rekam medis dan didapatkan



Gambar 1. Alur pengambilan data rekam medis yang sesuai dengan kriteria inklusi pada pasien infeksi jamur invasif

2 kasus kolonisasi kandida paru (ICD 37.1) yang tidak menunjukkan tanda invasif, 15 kasus *unspecified* (ICD-10 37.9), dan 11 kasus *candidiasis of other sites* (ICD-10 37.8) yang merupakan kasus kolonisasi kandida di mulut, bibir (*cheilitis*), dan orofaring. Hasil skrining awal pembukaan rekam medis juga didapatkan kesalahan penulisan kode ICD-10 yang menyebabkan 3 kasus bukan infeksi jamur invasif tertulis infeksi jamur invasif. Selain itu, sebanyak 4 rekam medis pasien yang terekam sebagai infeksi jamur invasif tidak dapat diakses. Pada akhirnya, total data yang bisa digunakan untuk penelitian ini adalah 35 rekam medis pasien infeksi jamur invasif yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

Tabel 1 menunjukkan bahwa mayoritas pasien infeksi jamur invasif di RSUP Dr. Hasan Sadikin pada tahun 2020 – 2022 berjenis kelamin laki-laki (71,4%). Kelompok usia pasien infeksi jamur invasif terbanyak pada penelitian ini adalah 19 – 44 tahun, yaitu sebanyak 25 orang (71,4%).

Tabel 2 menunjukkan bahwa infeksi jamur invasif pada penelitian ini paling banyak disebabkan oleh *Cryptococcus spp.* (57,1%) yang umumnya menyebabkan meningitis kriptokokal. Selain *Cryptococcus spp.*, *Candida spp.* yang umumnya menyebabkan *candidal septicaemia*, menyebabkan infeksi pada sebanyak 8 kasus (22,9%). Kasus infeksi jamur invasif yang tidak diketahui organismenya (*unspecified mycosis*) ditemukan sejumlah 4 kasus (11,4%) dan aspergillosis invasif yang disebabkan oleh *Aspergillus*

spp. berjumlah 3 kasus (8,6%). Secara klinis, pada pasien dengan infeksi *Candida* invasif, demam dan penurunan merupakan gejala yang paling sering muncul, yaitu 6 (75%) dan 5 (62,5%) pada pasien kandidiasis invasif. Pada pasien *cryptococcosis* invasif, tanda dan gejala yang paling sering muncul adalah nyeri kepala dan penurunan kesadaran, yang muncul pada 12 (60%) pasien. Penderita HIV/AIDS sebanyak 18 orang (51,4%), serta penggunaan antibiotik spektrum luas dalam jangka panjang sebanyak 9 orang (25,7%) merupakan faktor risiko yang paling sering muncul di penelitian ini. Sejumlah 17 dari 18 orang yang memiliki kondisi HIV/AIDS ini terkena *cryptococcal meningitis*.

Tabel 1. Karakteristik umum pasien

Karakteristik umum	N= 35
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	25 (71,4)
Perempuan	10 (28,6)
Usia, n (%)	
0 – 1 tahun	1 (2,9)
1 – 5 tahun	2 (5,7)
5 – 10 tahun	0 (0)
10 – 19 tahun	0 (0)
19 – 44 tahun	25 (71,4)
45 – 59 tahun	4 (11,4)
≥ 60 tahun	3 (8,6)
Usia (tahun), median (RIK)	32 (24 – 38,5)

RIK=rentang interkuartil

Tabel 2. Karakteristik klinis pasien

Karakteristik klinis	<i>Candida spp.</i>	<i>Aspergillus spp.</i>	<i>Cryptococcus spp.</i>	Tidak diketahui	Total
Etiologi, n (%)	8 (22,9)	3 (8,6)	20 (57,1)	4 (11,4)	35 (100)
Tanda dan gejala klinis, n (%)					
Demam	6 (75)	3 (100)	8 (40)	3 (75)	20 (57,1)
Batuk	4 (50)	3 (100)	1 (5)	2 (50)	10 (28,6)
Dispnea	5 (62,5)	3 (100)	1 (5)	3 (75)	12 (34,3)
Kelelahan (<i>fatigue</i>)	0 (0)	1 (33,3)	3 (15)	0 (0)	4 (11,4)
Mual	1 (12,5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	2 (5,7)
Muntah	1 (12,5)	0 (0)	7 (35)	0 (0)	8 (22,9)
Syok sepsis	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	1 (2,9)
Nyeri kepala	0 (0)	0 (0)	12 (60)	1 (25)	13 (37,1)
Kaku kuduk	0 (0)	0 (0)	6 (30)	0 (0)	6 (17,1)
Penurunan kesadaran	5 (62,5)	0 (0)	12 (60)	0 (0)	17 (48,6)
Faktor risiko, n (%)					
Neutropenia	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	1 (2,9)
Keganasan darah	1 (12,5)	1 (33,3)	1 (5)	2 (50)	5 (14,3)
Penyakit autoimun	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	1 (2,9)
<i>Primary immunodeficiency (PID)</i>	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)
HIV/AIDS	0 (0)	1 (33,3)	17 (85)	0 (0)	18 (51,4)
Pemakaian obat imunosupresan jangka panjang	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	1 (2,9)
Diabetes melitus	1 (12,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)
<i>Viral pneumonitis</i>	1 (12,5)	1 (33,3)	3 (15)	0 (0)	5 (14,3)
Penggunaan <i>central venous catheters</i>	5 (62,5)	0 (0)	0 (0)	1 (25)	6 (17,1)
Penggunaan ventilator mekanik	3 (37,5)	1 (33,3)	0 (0)	2 (50)	6 (17,1)
Penggunaan antibiotik spektrum luas dalam jangka panjang (> 7 hari)	5 (62,5)	1 (33,3)	0 (0)	3 (75)	9 (25,7)
Pemeriksaan penunjang, n (%)					
Pemeriksaan kultur positif	5 (62,5)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	6 (17,1)
Pemeriksaan tinta india positif	0 (0)	0 (0)	8 (40)	0 (0)	8 (22,9)
Pemeriksaan <i>cryptococcal antigen (CrAg)</i> positif	0 (0)	0 (0)	14 (70)	0 (0)	14 (40)
Pemeriksaan antigen <i>galactomannan</i> positif	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)
Gambaran radiologi, n (%)					
Konsolidasi atau infiltrasi segmental atau lobus	5 (62,5)	1 (33,3)	2 (10)	2 (50)	10 (28,6)
<i>Meningeal enhancement</i>	0 (0)	0 (0)	8 (40)	0 (0)	8 (22,9)
<i>Ground glass opacity</i> pada paru-paru	3 (37,5)	1 (33,3)	5 (25)	2 (50)	11 (31,4)
Rongga pada paru-paru	0 (0)	2 (66,7)	0 (0)	0 (0)	2 (5,7)
Efusi pleura	1 (12,5)	0 (0)	1 (5)	1 (25)	3 (8,6)
Tanda bulan sabit (<i>air crescent sign</i>) pada paru-paru	0 (0)	1 (33,3)	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)
Ronsen dada yang dilakukan dalam batas normal	0 (0)	0 (0)	2 (10)	1 (25)	3 (8,6)
<i>CT scan</i> kepala yang dilakukan dalam batas normal	0 (0)	0 (0)	9 (45)	0 (0)	9 (25,7)
Pengobatan, n (%)					
Antijamur					
Azole	4 (50)	1 (33,3)	18 (90)	2 (50)	25 (71,4)
<i>Echinocandin</i>	3 (37,5)	1 (33,3)	0 (0)	2 (50)	6 (17,1)
<i>Polyene macrolide</i>	0 (0)	0 (0)	5 (25)	0 (0)	5 (14,3)
Lainnya					
<i>Trimethoprim-sulfamethoxazole</i>	3 (37,5)	1 (33,3)	13 (65)	0 (0)	17 (48,6)

Tabel 3. Durasi masa rawat dan luaran pasien

Variabel	N=35
Durasi masa rawat, n (%)	
< 7 hari	11 (31,4)
7 – 30 hari	23 (65,7)
> 30 hari	1 (2,9)
Durasi masa rawat (hari), median (RIK)	11 (4 – 14)
Luaran, n (%)	
Hidup	17 (48,6)
Meninggal	18 (51,4)

RIK=rentang interkuartil

Pemeriksaan penunjang dengan hasil positif yang paling sering dilakukan adalah pemeriksaan *cryptococcal antigen* (CrAg), yaitu sebanyak 14 kali (40%) dan pemeriksaan tinta India sebanyak 8 kali (22,9%) dari 35 pasien. Gambaran radiologi yang paling sering terlihat adalah *ground glass opacity* pada paru-paru, yaitu sebanyak 11 kejadian (31,4%). Terakhir, pengobatan antijamur yang paling sering diberikan untuk pasien infeksi jamur invasif di penelitian ini adalah kelompok *azole* yang diberikan kepada 25 pasien (71,4%).

Tabel 3 menunjukkan bahwa mayoritas pasien yang terkena infeksi jamur invasif dirawat selama 7 – 30 hari dengan nilai median 11 hari. Angka kematian dari 35 pasien pada penelitian ini juga cukup tinggi, yaitu sebanyak 18 (51,4%) pasien.

DISKUSI

Penelitian ini menunjukkan bahwa ada 35 kasus infeksi jamur invasif yang ditemukan di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung di tahun 2020 – 2022. Menurut klasifikasi EORTC/MSGERC, 23 pasien terdiagnosis *proven*, 1 pasien terdiagnosis *probable*, dan 11 pasien terdiagnosis *possible* infeksi jamur invasif. Apabila dibandingkan dengan 92.367 pasien yang dirawat inap selama tahun 2020 – 2022 di RSUP Dr. Hasan Sadikin, angka prevalensi infeksi jamur invasif adalah 0,04% atau 40 per 100.000 pasien. Angka ini sedikit lebih tinggi daripada penelitian yang dilakukan oleh Webb, dkk.¹² yang melaporkan prevalensi sebesar 27,2 kasus per 100.000 pasien. Mayoritas pasien berjenis kelamin laki-laki. Temuan ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Egger, dkk.¹³ yang menyatakan bahwa laki-laki lebih berisiko terkena infeksi jamur invasif daripada perempuan. Hal ini disebabkan oleh respons dan komponen sistem imun bawaan, seperti makrofag, yang lebih tangkas pada perempuan karena regulasi sistem imun oleh hormon seks.^{13,14} Hormon seks yang memiliki fungsi regulasi tersebut adalah estrogen yang bisa berikatan dengan *hormone response elements* (HRE) pada *deoxyribonucleic acid* (DNA). Hal tersebut akan

meningkatkan produksi sitokin, seperti interferon gamma (IFN- γ) yang berperan besar untuk mencegah infeksi jamur.¹⁴

Etiologi penyebab infeksi jamur invasif yang paling sering ditemukan di penelitian ini adalah *Cryptococcus spp.*, diikuti oleh infeksi *Candida spp.* Temuan ini berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Bongomin, dkk.¹ yang menunjukkan bahwa penyebab infeksi jamur invasif akut tertinggi adalah *Candida spp.* Salah satu faktor penyebab adanya perbedaan ini adalah lebih seringnya dilakukan pemeriksaan penunjang bukti adanya jamur untuk menegakkan diagnosis *cryptococcosis*, seperti pemeriksaan *cryptococcal antigen* dan tinta India di RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung.

Tanda dan gejala klinis yang paling sering ditemukan di sampel penelitian ini adalah demam dan penurunan kesadaran. Apabila dibedakan per etiologi, tanda dan gejala yang paling sering muncul pada pasien kandidiasis invasif adalah demam. Demam memang merupakan salah satu karakteristik klinis yang paling sering muncul pada pasien kandidiasis invasif.⁹ Kenaikan suhu tubuh ini disebabkan oleh respons sistem imun yang menghasilkan berbagai sitokin penyebab demam, seperti interleukin 1 (IL-1) dan prostaglandin E2 terhadap infeksi jamur.^{15,16} Pada pasien aspergilosis invasif, tanda dan gejala yang paling sering ditemukan adalah demam, batuk, dan dispnea. Hal ini merupakan temuan yang normal mengingat sebagian besar kasus aspergilosis invasif menyerang saluran pernapasan.¹²

Pada pasien infeksi jamur yang disebabkan oleh *Cryptococcus spp.*, tanda dan gejala klinis yang paling sering ditemukan adalah penurunan kesadaran, nyeri kepala, dan demam. Hasil yang didapatkan ini sejalan dengan temuan Tsai, dkk.¹⁷ yang juga menemukan nyeri kepala, demam, dan penurunan kesadaran sebagai keluhan yang paling sering ditemukan. Selanjutnya, tanda dan gejala klinis yang paling sering muncul untuk pasien infeksi jamur yang tidak diketahui organisme penyebabnya (*unspecified mycoses*) adalah demam dan dispnea. Hal ini sejalan dengan temuan Zhang, dkk.⁸ yang menunjukkan bahwa batuk, demam, dan dispnea merupakan beberapa gejala yang paling sering muncul pada pasien infeksi jamur invasif. Penelitian yang dilakukan oleh Webb, dkk.¹² juga menunjukkan bahwa infeksi jamur invasif sering menyerang sistem pernapasan, terutama paru-paru.

Faktor risiko yang paling sering menyebabkan penyakit jamur invasif pada penelitian ini adalah HIV/AIDS. Mayoritas pasien HIV/AIDS pada penelitian ini menderita *cryptococcal meningitis*. Penderita HIV/AIDS merupakan salah satu kelompok berisiko *cryptococcal meningitis*,

karena memiliki jumlah CD4+ yang rendah. Sel CD4+ berperan untuk membunuh patogen tersebut dengan mengaktifkan *T helper* (Th)-1 yang akan mengaktifasi makrofag. Makrofag ini yang nantinya akan membunuh *Cryptococcus* pada orang dengan respons imun normal.^{18,19}

Pada pasien kandidiasis invasif, faktor risiko yang paling sering ditemukan adalah penggunaan kateter vena sentral [*central venous catheter* (CVC)] dan penggunaan antibiotik spektrum luas dalam jangka panjang. Definisi durasi penggunaan antibiotik spektrum luas jangka panjang pada penelitian adalah antibiotik spektrum luas yang diberikan lebih dari 7 hari.²⁰ Jamur *Candida spp.* memiliki kemampuan untuk melakukan kolonisasi dan masuk ke pembuluh darah melalui bukaan dan selang CVC.²¹ Penggunaan antibiotik spektrum luas dalam jangka panjang juga bisa meningkatkan risiko infeksi jamur invasif dengan mengganggu keseimbangan mikrobiota dengan membunuh banyak bakteri dalam tubuh. Bakteri yang mati karena antibiotik spektrum luas ini memiliki fungsi protektif terhadap jamur, sehingga pertumbuhan *Candida spp.* dalam tubuh akan tidak terkendali yang bisa menyebabkan infeksi jamur.^{22,23} Pada penelitian, faktor risiko yang sering ditemukan adalah penggunaan ventilator mekanik, penderita keganasan sel darah (*hematological malignancy*), dan *viral pneumonitis*. Penggunaan ventilator mekanik ini bisa membuka jalan masuk bagi jamur untuk masuk ke tubuh manusia melalui saluran pernapasan.²⁴ Selanjutnya, *viral pneumonitis* bisa meningkatkan risiko individu untuk terkena infeksi jamur invasif karena infeksi virus ini bisa memperlemah respons imun adaptif dan merusak lapisan epitel paru-paru sehingga infeksi jamur lebih mudah terjadi.²⁵

Pemeriksaan penunjang yang paling sering dilakukan pada penelitian ini adalah pemeriksaan *cryptococcal antigen* (CrAg) dan tinta India. Untuk kasus kandidiasis invasif, pemeriksaan yang paling sering dilakukan adalah kultur. Sesuai dengan kriteria EORTC/MSGERC, spesimen untuk dikultur yang bisa digunakan untuk menegakkan diagnosis *proven* adalah spesimen yang steril, seperti darah.¹⁰ Pemeriksaan kultur dari spesimen steril yang dilakukan pada pasien kandidiasis invasif menemukan 5 (62,5%) hasil positif. Temuan ini cukup berbeda dengan sensitivitas kultur darah pada kandidiasis invasif yang diperkirakan lebih rendah, yaitu sebesar 50%.²⁶ Meskipun digunakan untuk menegakkan diagnosis *proven*, pemeriksaan kultur juga memiliki beberapa kekurangan yang bisa berdampak pada hasil kultur, seperti sensitivitas yang rendah, teknik pengambilan sampel yang harus tepat, hingga waktu yang lama untuk mendapat hasil.^{26,27}

Pada pasien dengan *invasive cryptococcosis*,

pemeriksaan yang paling sering dilakukan adalah pemeriksaan CrAg.²⁸ Faktor lain yang bisa menyebabkan lebih kecilnya temuan *cryptococcal antigen* positif adalah *hook effect*. Hal ini terjadi saat kadar antigen dalam sampel yang sangat tinggi yang bisa menghambat ikatan antibodi-antigen-antibodi pada pemeriksaan *cryptococcal antigen*. Kegagalan terbentuknya struktur tersebut akan menyebabkan hasil negatif palsu pada pemeriksaan CrAg.^{29,30} Pemeriksaan penunjang lain yang cukup sering dilakukan untuk pasien yang terinfeksi jamur *Cryptococcus* adalah pemeriksaan tinta India.

Pada pasien dengan aspergilosis invasif, pemeriksaan *galactomannan* perlu untuk dilakukan. Zhou dkk.³¹ melaporkan bahwa pemeriksaan antigen *galactomannan* dari sampel serum memiliki sensitivitas 37,84%. Pemeriksaan *galactomannan* ini merupakan salah satu pemeriksaan penunjang penting untuk menegakkan diagnosis aspergilosis invasif secara cepat karena kultur jamur kapang, seperti *Aspergillus*, membutuhkan waktu lebih lama.²⁷

Gambaran radiologi dari seluruh pasien yang paling sering muncul di penelitian ini adalah opasitas *ground glass* serta konsolidasi atau infiltrasi pada paru-paru yang bisa dilihat dari hasil *rontgen* dada. Pada pasien kandidiasis invasif, gambaran radiologi yang sering muncul adalah konsolidasi atau infiltrasi serta opasitas *ground glass*. Hal ini bisa disebabkan oleh *pulmonary candidiasis* yang merupakan salah satu manifestasi dari *candidal septicaemia*.³² Menurut penelitian Franquet, dkk.³³ gambaran radiologi infeksi kandidiasis invasif dengan keterlibatan paru-paru yang paling sering muncul adalah gambaran konsolidasi paru.

Pada pasien aspergilosis invasif, gambaran khas yang paling sering muncul adalah lubang pada paru-paru. Selain itu, ditemukan juga tanda bulan sabit (*air crescent sign*) pada salah satu pasien aspergilosis invasif. Angka ini cukup tinggi apabila dibandingkan dengan temuan Greene, dkk.³⁴, yang menunjukkan bahwa lubang paru hanya ada pada 20% pasien dan *air crescent sign* yang hanya ada pada 10% pasien. Selain itu, tanda lingkaran cahaya (*halo sign*) di paru-paru yang cukup sering muncul pada pasien aspergilosis invasif juga tidak ditemukan.^{10,34} Hal ini bisa disebabkan oleh sampel pasien aspergilosis invasif yang sedikit pada penelitian ini.

Pada pasien *cryptococcosis* invasif, gambaran radiologi yang paling sering ditemukan adalah *meningeal enhancement* pada CT scan kepala. Temuan ini sejalan dengan penelitian Xia, dkk.³⁵ yang menunjukkan bahwa 38% pasien *cryptococcal meningitis* dengan HIV memiliki gambaran *meningeal enhancement* pada CT scan kepala.

Sejumlah pasien ditemukan memiliki gambaran CT scan kepala normal tanpa *meningeal enhancement*. Hal ini bisa disebabkan oleh lemahnya respons sistem imun beberapa pasien HIV/AIDS sehingga gambaran *meningeal enhancement* tidak dapat terlihat pada CT scan kepala.³⁵ Pada penelitian ini, ditemukan juga gambaran radiologi yang menunjukkan keterlibatan paru, seperti opasitas *ground glass*, konsolidasi, dan infiltrasi, pada pasien infeksi *cryptococcus* invasif. Hal ini bisa disebabkan oleh adanya *pulmonary cryptococcosis* yang menyertai *cryptococcal meningitis*. Bahkan, diperkirakan sebanyak 50% pasien *cryptococcal meningitis* juga memiliki *pulmonary cryptococcosis*.³⁶

Antijamur yang diberikan pada pasien dalam penelitian ini adalah azole, *echinocandin (micafungin)*, dan *polyene macrolide (amphotericin B)*. Pada pasien kandidiasis invasif di penelitian ini, pengobatan antijamur yang paling sering diberikan adalah azole dan *micafungin*. Hal ini sejalan dengan rekomendasi pengobatan kandidiasis invasif oleh *Infectious Disease Society of America (IDSA)* yang menyarankan pengobatan *echinocandin* dengan alternatif kelompok azole.⁹ Perbedaan ini bisa disebabkan oleh terbatasnya persediaan obat antijamur di Indonesia. Pada pasien aspergilosis invasif, pengobatan yang diberikan adalah *amphotericin B* dan azole. Hal ini juga sejalan dengan panduan pengobatan aspergilosis yang dikeluarkan oleh IDSA menyarankan pemberian azole atau *amphotericin B* untuk pasien aspergilosis invasif.³⁷ Selain itu, pada satu pasien aspergilosis invasif juga diberikan *trimethoprim-sulfamethoxazole* yang dilaporkan memiliki kemampuan antijamur terhadap *Aspergillus* yang didapatkan dari obat *sulfamethoxazole*.³⁸

Pada pasien *cryptococcosis* invasif yang didominasi *cryptococcal meningitis*, pengobatan antijamur yang paling sering diberikan adalah azole dan *amphotericin B*. *World Health Organization (WHO)* merekomendasikan pemberian *amphotericin B* dosis tinggi di hari pertama yang diikuti dengan pemberian *flucytosine* dan *fluconazole* selama 14 hari.³⁹ Selanjutnya, 13 pasien *cryptococcal meningitis* dengan HIV/AIDS juga diberikan obat *trimethoprim-sulfamethoxazole*. Obat ini biasanya digunakan sebagai profilaksis infeksi jamur invasif jenis *pneumocystis jirovecii pneumonia*.⁴⁰

Pada penelitian ini, rerata durasi masa rawat pasien penyakit jamur invasif adalah 11 hari. Temuan ini serupa dengan hasil penelitian Webb, dkk.¹² yang melaporkan durasi masa rawat dengan median 16 dan rentang interkuartil 7 hingga 30.

Angka kematian pada penelitian ini mencapai 51,43%. Angka ini jauh lebih tinggi daripada penelitian

Webb, dkk.¹² yang dilakukan di Amerika Serikat dan Bitar, dkk.⁴¹ yang dilakukan di Perancis yang menunjukkan angka mortalitas yaitu 28,8% dan 28%. Salah satu faktor yang bisa menyebabkan perbedaan ini adalah sedikitnya angka pemberian obat berdasarkan panduan rekomendasi penelitian yang pada akhirnya bisa memperburuk luaran, seperti pada infeksi *cryptococcosis* invasif di penelitian ini. Ketersediaan obat juga bisa menjadi salah satu faktor tidak sejalannya pemberian obat dengan panduan pengobatan tersebut.

Seperti penelitian lain, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan. Beberapa limitasi dari penelitian ini di antaranya jumlah sampel yang sedikit dan adanya beberapa rekam medis yang hilang atau tidak bisa diakses yang menyebabkan sampel pada penelitian ini semakin sedikit. Namun, penelitian ini mencakup banyak temuan dan variabel karakteristik klinis untuk seluruh jenis infeksi jamur invasif. Hasil tersebut diharapkan dapat memberikan informasi dalam meningkatkan kesadaran dan pengetahuan klinisi untuk mulai mempertimbangkan infeksi jamur invasif sebagai diagnosis saat menjumpai pasien dengan karakteristik infeksi yang tidak spesifik yang memiliki faktor risiko.

SIMPULAN

Prevalensi infeksi jamur invasif yang muncul pada penelitian ini adalah 0,04% (40 per 100.000 kasus). Organisme penyebab infeksi jamur invasif yang paling sering ditemukan pada penelitian ini adalah *Cryptococcus spp.* dan *Candida spp.* dengan gejala yang paling sering muncul adalah demam dan penurunan kesadaran. Kelompok pasien HIV/AIDS merupakan faktor risiko yang paling sering ditemukan dan pilihan pengobatan yang paling sering digunakan adalah kelompok antijamur azole. Mortalitas pasien infeksi jamur invasif pada penelitian ini cukup tinggi, yaitu 51,4%. Penegakkan diagnosis dini secara definitif dan pemberian obat antijamur yang tepat penting dilakukan untuk memperbaiki luaran klinis pasien infeksi jamur invasif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *J Fungi*. 2017;3(4):57.
2. Saxena S, Gee J, Klieger S, Kajon A, Petersen H, Zaoutis T, et al. Invasive fungal disease in pediatric solid organ transplant recipients. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(3):219.
3. Badiie P, Kordbacheh P, Alborzi A, Malekhoseini SA, Ramzi M, Mirhendi H, et al. Study on invasive fungal infections in immunocompromised patients to present a suitable early diagnostic procedure. *Int J Infect Dis*. 2009;13(1):97–102.
4. Von Lilienfeld-Toal M, Wagener J, Einsele H, Cornely OA, Kurzai O. Invasive fungal infection: new treatments to meet new challenges. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(16):271.

5. Papon N, Nevez G, Le Gal S, Vigneau C, Robert-Gangneux F, Bouchara JP, et al. Fungal infections in transplant recipients: pros and cons of immunosuppressive and antimicrobial treatment. *The Lancet Microbe*. 2021;2(1):e6–8.
6. Drummond RA, Desai J V., Ricotta EE, Swamydas M, Deming C, Conlan S, et al. Long-term antibiotic exposure promotes mortality after systemic fungal infection by driving lymphocyte dysfunction and systemic escape of commensal bacteria. *Cell Host Microbe*. 2022;30(7):1020–33.
7. Fesharaki SH, Aghili SR, Shokohi T, Boroumand MA. Catheter-related candidemia and identification of causative *Candida* species in patients with cardiovascular disorder. *Curr Med Mycol*. 2018;4(2):7.
8. Zhang H, Zhu A. Emerging Invasive Fungal Infections: Clinical features and controversies in diagnosis and treatment processes. *Infect Drug Resist*. 2020;13:607.
9. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016;62(4):e1.
10. Peter Donnelly J, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020;71(6):1367.
11. Townsend L, Martin-Loeches I. Invasive Aspergillosis in the intensive care unit. *Diagnostics*. 2022;12(11):2712.
12. Webb BJ, Ferraro JP, Rea S, Kaufusi S, Goodman BE, Spalding J. Epidemiology and clinical features of invasive fungal infection in a US health care network. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(8):187.
13. Egger M, Hoenigl M, Thompson GR, Carvalho A, Jenks JD. Let's talk about sex characteristics—As a risk factor for invasive fungal diseases. *Mycoses*. 2022;65(6):599–612.
14. Vemuri R, Sylvia KE, Klein SL, Forster SC, Plebanski M, Eri R, et al. The microgenderome revealed: sex differences in bidirectional interactions between the microbiota, hormones, immunity and disease susceptibility. *Semin Immunopathol*. 2019;41(2):265.
15. Pathakumari B, Liang G, Liu W. Immune defence to invasive fungal infections: A comprehensive review. *Biomed Pharmacother*. 2020;130:110550.
16. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4(1):1–20.
17. Tsai WC, Lien CY, Lee JJ, Hsiao WC, Huang CR, Tsai NW, et al. The clinical characteristics and therapeutic outcomes of cryptococcal meningitis in elderly patients: a hospital-based study. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):91.
18. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(8):873.
19. Elsegeiny W, Marr KA, Williamson PR. Immunology of cryptococcal infections: Developing a rational approach to patient therapy. *Front Immunol*. 2018;9:651.
20. Daneman N, Gruneir A, Bronskill SE, Newman A, Fischer HD, Rochon PA, et al. Prolonged antibiotic treatment in long-term care: role of the prescriber. *JAMA*. 2013;308(8):673–82.
21. Yamin DH, Husin A, Harun A. Risk factors of *Candida parapsilosis* catheter-related bloodstream infection. *Front Public Heal*. 2021;9:631865.
22. Fan D, Coughlin LA, Neubauer MM, Kim J, Kim MS, Zhan X, et al. Activation of HIF-1 α and LL-37 by commensal bacteria inhibits *Candida albicans* colonization. *Nat Med*. 2015;21(7):808–14.
23. Azevedo MM, Teixeira-Santos R, Silva AP, Cruz L, Ricardo E, Pina-Vaz C, et al. The effect of antibacterial and non- antibacterial compounds alone or associated with antifungals upon fungi. *Front Microbiol*. 2015;6:669.
24. Kilic AU, Basaga SM, Cevahir F, Cakir O, Doganay M, Alp E. Risk prediction for candidemia in surgical intensive care unit patients. *North Clin Istanbul*. 2020;7(4):348.
25. Dewi IM, Janssen NA, Rosati D, Bruno M, Netea MG, Brüggemann RJ, et al. Invasive pulmonary aspergillosis associated with viral pneumonitis. *Curr Opin Microbiol*. 2021;62:21–7.
26. Clancy CJ, Nguyen MH. Non-culture diagnostics for invasive candidiasis: promise and unintended consequences. *J Fungi*. 2018;4(1):27.
27. Kozel TR, Wickes B. Fungal diagnostics. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(4):a019299.
28. Temfack E, Rim JJB, Spijker R, Loyse A, Chiller T, Pappas PG, et al. cryptococcal antigen in serum and cerebrospinal fluid for detecting cryptococcal meningitis in adults living with Human Immunodeficiency Virus: systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Clin Infect Dis*. 2021;72(7):1268–78.
29. Tadeo KK, Nimwesiga A, Kwizera R, Apeduno L, Martyn E, Okirwoth M, et al. Evaluation of the diagnostic performance of a semiquantitative cryptococcal antigen point-of-care assay among HIV-infected persons with cryptococcal meningitis. *J Clin Microbiol*. 2021;59(8):e0086021.
30. Zimmet AN, Cullen GD, Mische L, Deftos M, Bogler Y, Nguyen NL, et al. Disseminated cryptococcosis with gastrointestinal involvement and false-negative cryptococcal antigen testing due to postzone phenomenon: a case report and review of the literature. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):217.
31. Zhou W, Li H, Zhang Y, Huang M, He Q, Li P, et al. Diagnostic value of galactomannan antigen test in serum and bronchoalveolar lavage fluid samples from patients with nonneutropenic invasive pulmonary aspergillosis. *J Clin Microbiol*. 2017;55(7):2153–61.
32. Katragkou A, Fisher BT, Groll AH, Roilides E, Walsh TJ. Diagnostic imaging and invasive fungal diseases in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(1):S22–31.
33. Franquet T, Müller NL, Lee KS, Oikonomou A, Flint JD. Pulmonary candidiasis after hematopoietic stem cell transplantation: thin-section CT findings. *Radiology*. 2005;236(1):332–7.
34. Greene RE, Schlamm HT, Oestmann JW, Stark P, Durand C, Lortholary O, et al. Imaging findings in acute invasive pulmonary aspergillosis: Clinical significance of the halo sign. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):373–9.
35. Xia S, Li X, Shi Y, Liu J, Zhang M, Gu T, et al. A retrospective cohort study of lesion distribution of HIV-1 infection patients with cryptococcal meningoencephalitis on MRI. *Med (United States)*. 2016;95(6):1–6.
36. Setianingrum F, Rautemaa-Richardson R, Denning DW. Pulmonary cryptococcosis: A review of pathobiology and clinical aspects. *Med Mycol*. 2019;57(2):133–50.
37. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis An Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2016;63(4):e1.
38. Hida S, Yoshida M, Nakabayashi I, Miura NN, Adachi Y, Ohno N. Anti-fungal activity of sulfamethoxazole toward aspergillus species. *Biol Pharm Bull*. 2005;28(5):773–8.
39. World Health Organization. Guidelines for diagnosing, preventing and managing cryptococcal disease among adults, adolescents and children living with HIV. Geneva: WHO Press; 2022. p.1–48.
40. Tasaka S. Recent advances in the diagnosis and management of pneumocystis pneumonia. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2020;83(2):132.
41. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattevin P, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001–2010. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(7):1149.