



FAKULTAS
KEDOKTERAN

UNIVERSITAS INDONESIA

**ANALISIS KESESUAIAN KRITERIA *CANDIDA SCORE* DAN HASIL
KULTUR DARAH DENGAN PEMBERIAN ANTJAMUR PADA
PASIEN SEPSIS DI ICU RSCM MARET – OKTOBER 2015**

TESIS

**ISA BELLA
1206326371**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS MIKROBIOLOGI KLINIK
JAKARTA
DESEMBER 2016**



UNIVERSITAS
INDONESIA

Ut Prosim, Prosimus, Probita

FAKULTAS

KEDOKTERAN

UNIVERSITAS INDONESIA

**ANALISIS KESESUAIAN KRITERIA *CANDIDA SCORE* DAN HASIL
KULTUR DARAH DENGAN PEMBERIAN ANTIJAMUR PADA
PASIENT SEPSIS DI ICU RSCM MARET – OKTOBER 2015**

TESIS

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Spesialis Mikrobiologi Klinik**

**ISA BELLA
1206326371**

**FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS MIKROBIOLOGI KLINIK
JAKARTA
DESEMBER 2016**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya saya sendiri dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Isa Bella

NPM : 1206326371

Tanda Tangan :



Tanggal : 20 Desember 2016

HALAMAN PENGESAHAN

Tesis ini diajukan oleh :

Nama : dr. Isa Bella
NPM : 1206326371
Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik
Judul Tesis : Analisis Kesesuaian Kriteria *Candida Score* dan Hasil Kultur Darah Dengan Pemberian Antijamur Pada Pasien Sepsis di ICU RSCM Maret – Oktober 2015

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sepsialis Mikrobiologi Klinik pada Program Studi Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

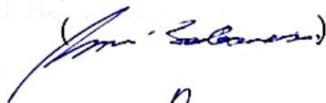
DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Dr.dr. Mardiasuti H Wahid MSc, ()
SpMK(K)

Pembimbing II : Dr.dr. Yeva Rosana MS, ()
SpMK(K)

Pembimbing III : dr. Anna Rozaliyani, M.Biomed, ()
Sp.P.(K)

Penguji I : Dr. dr. Khie Chen, SpPD-KPTI ()

Penguji II : Prof. dr. Amin Soebandrio, Ph.D, ()
SpMK(K)

Penguji III : Dr.dr. Budiman Bela, SpMK(K) ()

Ditetapkan di : Jakarta
Tanggal : 20 Desember 2016

HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS

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

Nama : Isa Bella

NPM : 1206326371

Program Studi : Mikrobiologi Klinik

Departemen : Mikrobiologi

Fakultas : Kedokteran

Jenis karya : Tesis

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

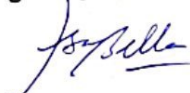
Analisis Kesesuaian Kriteria *Candida Score* dan Hasil Kultur Darah Dengan Pemberian Antijamur Pada Pasien Sepsis di ICU RSCM Maret 2015 – Oktober 2015

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalihmedia/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir 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 : 20 Desember 2016

Yang menyatakan,


(Isa Bella)

ABSTRAK

Nama : Isa Bella

Program Studi : Pendidikan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik

Judul : Analisis Kesesuaian Kriteria *Candida Score* dan Hasil Kultur Darah dengan Pemberian Antijamur Pada Pasien Sepsis di ICU RSCM
Maret 2015 – Oktober 2015

Pendahuluan: Pasien yang dirawat di ICU berisiko tinggi terserang kandidiasis invasif. Pemberian antijamur empirik dini dapat memperbaiki kondisi klinis pasien dan menurunkan angka kematian. *Candida Score* dari Leon mempunyai sensitifitas dan spesifisitas yang cukup baik untuk menggolongkan pasien ICU yang memang benar membutuhkan terapi empirik antijamur. Penelitian ini menganalisis kesesuaian kriteria *Candida Score* dan hasil kultur darah dengan pemberian antijamur pada pasien sepsis di ICU RSCM.

Metodologi: Studi potong lintang dilakukan pada pasien sepsis yang dirawat di ICU RSCM pada Maret 2015 sampai dengan Oktober 2015. Dilakukan kultur pada sampel berupa darah, urin, dan sekret saluran nafas, selanjutnya dibiakkan. Karakteristik pasien dan riwayat klinisnya dicatat. *Candida Score* dihitung pada setiap pasien kemudian diuji asosiasinya dengan terapi yang didapatkan.

Hasil: Dari 100 pasien 57 pasien mendapatkan antijamur. Proporsi pasien yang mendapat antijamur yaitu 50%, 17%, 57%, 83%, dan 100% pada kelompok pasien dengan *Candida score* 0-4 berturut-turut. Dalam penelitian ini tidak kami dapatkan pasien dengan *Candida score*=5. Hasil kultur darah positif *Candida* didapatkan pada 4 orang pasien dengan angka kematian sebesar 100%. Tiga pasien kandidemia dengan *Candida score* ≥ 3 mendapatkan antijamur setelah hasil kultur darah positif *Candida*.

Kesimpulan: Terdapat asosiasi bermakna antara kriteria *Candida score* dengan pemberian antijamur pada pasien sepsis di ICU RSCM ($p < 0,001$), namun pada tiga pasien kandidemia dengan *Candida score* ≥ 3 tidak mendapatkan terapi empirik.

Kata kunci: *Candida Score*, kandidiasis invasif, antijamur, ICU

Abstract

Name : Isa Bella

Program Studi : Faculty of Medicine, Clinical Microbiology Program

Title : The Analysis of The Conformity between Candida Score Criteria and Blood Culture Results With The Antifungal Administration in Sepsis Patients in the ICU of Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital from March to October 2015

Introduction: Prompt empirical antifungal therapy is essential for controlling invasive candidiasis and has been shown to reduce mortality. Candida Score, established by Leon, has a good sensitivity and specificity to distinguish critically ill patients whose invasive candidiasis is highly probable. This study analyzed the conformity between candida score criteria and blood culture results with the antifungal administration in patients with sepsis at the ICU of Dr. Cipto Mangunkusumo General Hospital (RSCM),

Methods: A cross sectional study was conducted from March-October 2015 at the ICU of RSCM. Critically ill patients who exhibited sepsis were included in this study. The urine, blood, and respiratory secretate were collected and were cultured in the microbiology laboratory. Each patient's characteristics and medical history were also recorded. The candida score was calculated and then tested for their association with treatment obtained.

Results: Of the 100 patients, 57 patients received antifungal therapy, with the proportion of 50%, 17%, 57%, 83%, and 100% in the patients group broken by the Candida Score of 0 to 4 respectively. There's no patient with Candida Score of 5. Candida positive blood culture results (candidaemia) were observed in 4 patients, with a mortality rate of 100%. Three of which had the score of ≥ 3 but received antifungal therapy after the positive blood culture results were obtained.

Conclusion: There is a significant association between Candida Score criteria with antifungal administration in septic patients in the ICU of RSCM ($p < 0.001$), but three of four candidaemic patients with score of ≥ 3 did not get empiric antifungal therapy.

Keywords: Candida Score, Invasive Candidiasis, Antifungal, ICU

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
HALAMAN PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH	iv
KATA PENGANTAR.....	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT.....	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
1. PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Masalah Penelitian.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	4
2. TINJAUAN PUSTAKA.....	5
2.1 Sepsis.....	5
2.2 <i>Candida sp.</i>	7
2.3 Reaksi sistem kekebalan tubuh terhadap <i>Candida sp.</i>	9
2.4 Kandidiasis invasif.....	12
2.5 Teknik Isolasi <i>Candida sp.</i>	17
2.6 Terapi antijamur pada pasien ICU.....	18
2.7 Sistem Skoring <i>Candida</i>	21
2.8 Kerangka Teori.....	24
2.9 Kerangka Konsep.....	25
3. METODE PENELITIAN.....	26
3.1 Desain Penelitian.....	26
3.2 Populasi dan Sampel.....	26
3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi.....	27
3.4 Alur Penelitian.....	28
3.5 Definisi Operasional.....	29
3.6 Teknik pengumpulan data dan spesimen.....	30
3.7 Cara Kerja.....	30
3.8 Pengolahan dan Analisis Data.....	32
3.9 Segi Etikal.....	32
3.10 Tempat dan waktu penelitian.....	32

4. HASIL DAN PEMBAHASAN.....	33
4.1 <i>Candida Score</i> pasien sepsis di ICU RSCM.....	33
4.2. Kesesuaian kriteria <i>Candida Score</i> dengan pemberian antijamur di ICU RSCM.....	37
4.3 Pemberian antijamur empirik dan definitif pada pasien dengan hasil kultur darah positif <i>Candida sp.</i>	39
4.4 Hubungan <i>Candida score</i> dengan perbaikan klinis.....	42
4.5 Keterbatasan penelitian.....	43
 5. KESIMPULAN DAN SARAN.....	45
5.1 Kesimpulan.....	45
5.2 Saran.....	45
 DAFTAR PUSTAKA.....	47
LAMPIRAN.....	52

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Kriteria Diagnosis Sepsis Menurut <i>Surviving Sepsis Campaign</i> 2013....	6
Tabel 2.2	Kriteria Sepsis Berat Menurut SSC 2013.....	7
Tabel 2.3	Elemen <i>Candida Score</i>	22
Tabel 4.1	Karakteristik Pasien.....	33
Tabel 4.2	Pola Kepekaan Isolat <i>Candida sp.</i> Terhadap Antijamur.....	36
Tabel 4.3	Pemberian Antijamur dan <i>Candida Score</i>	37
Tabel 4.4	Krostabulasi Pemberian Antijamur Terhadap Nilai Ambang <i>Candida Score</i>	38
Tabel 4.5	Nilai Ambang <i>Candida Score</i> dan <i>Probable Fungal Invasif</i>	39
Tabel 4.6	Hasil Uji Kepekaan Isolat <i>Candida sp.</i> dari Sampel Darah	40
Tabel 4.7	Pemberian Antijamur Pada Pasien Kandidemia	40
Tabel 4.8	Krostabulasi Nilai Ambang <i>Candida Score</i> Terhadap Perbaikan Klinis.....	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Pengendalian Kolonisasi Candida Di Mukosa Oleh Respon Kekebalan Tubuh.....	10
Gambar 2.2	Respon Kekebalan Adaptif Di Sirkulasi Darah Dan Di Jaringan Terhadap Candida.....	12
Gambar 2.3	Patogenesis Kandidiasis Invasif Pada Pasien ICU.....	16
Gambar 2.4	Hubungan Antara Jenis Strategi Antijamur, Kemungkinan Kandidiasis Invasif Dan Jumlah Pasien Yang Berpotensi Mendapat Antijamur.....	20

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Persetujuan Etik.....	52
Lampiran 2: Persetujuan ijin penelitian di RSCM.....	53
Lampiran 3: Lembar <i>informed consent</i>	54
Lampiran 4: Tabel dan analisis statistik.....	60
Lampiran 5: Daftar subjek penelitian.....	64

Daftar Singkatan

BAL: *Broncho Alveolar Lavage*

BPS: *Brush Protected Specimen*

CVC: *Central Venous Catheter*

CSF : *Cerebrospinal Fluid*

CLR: *C-type lectin receptors*

CS : *Candida Score*

ESCMID: *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*

ETT: *Endotracheal tube*

ICU : *Intensive Care Unit*

IDSA: *Infectious Diseases Society of America*

IFN: *Interferon*

IL: *Interleukin*

MAP: *Mean Arterial Pressure*

PAMP: *Pathogen Associated Molecular Patterns*

ROS: *Reactive Oxygen Species*

RM: *Rekam Medis*

SSC: *Surviving Sepsis Campaign*

S: *Sensitive*, I: *Intermediate*, R: *Resistant*

TLR: *Toll Like Receptor*

TNF: *Tumor Necrosis Factor*

TPN: *Total Parenteral Nutrition*

Th: *T helper*

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kandidiasis invasif merupakan bentuk terbanyak dari infeksi invasif oleh jamur, dari penelitian yang dilakukan oleh Lamagni dkk. selama sepuluh tahun (tahun 1990 – 1999), proporsi kandidiasis invasif di Inggris dan Wales sebesar 70% - 90% dari seluruh kasus mikosis invasif pada pasien yang dirawat di *Intensive Care Unit* (ICU).¹ Pasien yang dirawat di ICU baik dengan atau tanpa pembedahan, mempunyai risiko tinggi terserang kandidiasis invasif.² Hal ini dikarenakan kondisi klinis dan tatalaksana pada pasien ICU yang menjadi faktor risiko terjadinya infeksi invasif oleh candida, antara lain penggunaan antibiotik spektrum luas dalam jangka waktu lama, penyakit penyerta yang mengakibatkan kondisi imunokompromais, pemakaian obat-obat imunosupresan, pemberian nutrisi total parenteral atau *Total Parenteral Nutrition* (TPN), dan pemakaian alat-alat invasif antara lain *central venous catheter* (CVC) dan ventilator.³ Dari penelitian yang dilakukan oleh Leroy dkk. pada tahun 2005-2006 di Perancis, kandidiasis invasif berkontribusi pada angka kejadian infeksi nosokomial di ICU sebesar 15% - 30%.⁴ Hasil surveilans di Amerika Serikat tahun 1995-2002, di antara penyebab infeksi aliran darah nosokomial di rumah sakit, *Candida sp.* menjadi penyebab terbanyak keempat.⁵ Dari studi prospektif multisenter terhadap 1265 ICU di 76 negara oleh EPIC II (Extended Prevalence of Infection in the ICU Study) tahun 2007, insiden kandidemia sebagai salah satu bentuk kandidiasis invasif bervariasi antara 0,5 hingga 1,4 per 10.000 pasien di rumah sakit, dan berkisar antara 2 hingga 6,9 per 1000 pasien yang dirawat di ICU.⁶

Tatalaksana untuk kandidiasis invasif masih merupakan tantangan, karena belum tersedia metode diagnostik cepat yang cukup terpercaya, hal ini mengakibatkan pemberian antijamur menjadi terlambat.⁷ Angka kematian yang disebabkan oleh

kandidiasis invasif cukup tinggi, studi prospektif di empat ICU di Amerika Serikat pada tahun 2002-2005 menunjukkan angka kematian karena kandidiasis invasif di ICU antara 30%-50%, tergantung seberapa cepat terapi empirik diberikan.⁸ Di samping itu kandidiasis invasif juga berhubungan dengan beban ekonomi yang cukup tinggi, karena lama rawat di ICU yang memanjang. Strategi pemberian antijamur empirik dini dapat memperbaiki kondisi klinis pasien, menurunkan angka kematian, dan mengurangi beban ekonomi.⁹ Namun demikian, pemberian antijamur empirik yang luas dan tidak spesifik dapat meningkatkan biaya pengobatan yang tidak perlu dan meningkatkan risiko terjadinya resistensi terhadap antijamur.¹⁰

Untuk memastikan pemberian terapi dini antijamur dengan tepat dan menghindari pemberian antijamur yang tidak perlu, beberapa peneliti telah mengembangkan metode prediksi klinis untuk mengidentifikasi pasien ICU yang berisiko tinggi menderita kandidiasis invasif dan memandu pemberian terapi empirik antijamur. Kelemahan yang dijumpai pada beberapa prediktor klinis yang diciptakan oleh para ahli ini antara lain sensitifitas yang rendah, belum adanya validasi dengan studi prospektif, dan penggunaannya terbatas untuk pasien tertentu (pasca bedah saja atau pasien peritonitis saja). Beberapa sistem prediktor klinis tersebut antara lain diciptakan oleh Ostrosky dkk. yang memiliki sensitifitas 30%; sistem prediktor yang diciptakan oleh Dupont dkk. khusus untuk pasien peritonitis berjenis kelamin perempuan, memiliki sensitifitas 50%; sistem skoring yang diciptakan oleh Paphitou dkk. khusus digunakan untuk pasien ICU pasca operasi, dengan sensitifitas sebesar 78%.¹¹⁻¹³

Sistem skoring yang dapat digunakan pada pasien ICU secara lebih luas dan mempunyai sensitifitas serta spesifisitas yang cukup baik yaitu *Candida score* yang diciptakan oleh Leon dkk. pada tahun 2006.¹⁴ *Candida score* dari Leon dkk. sudah dibuktikan efektifitasnya melalui studi prospektif multisenter, di antaranya oleh Leon dkk. pada tahun 2009 dan oleh Leroy dkk. pada tahun 2011.^{15,16} *Candida score* dapat digunakan pada pasien ICU dewasa baik pasca operasi maupun non operasi. Studi prospektif multisenter pada tahun 2009 yang dilakukan oleh Leon dkk. Menunjukkan bahwa sistem skoring tersebut memiliki

sensitifitas sebesar 81% dan spesifisitas 74%.¹⁴ *Candida score* yang diciptakan oleh Leon menawarkan penggunaan yang mudah untuk membantu klinisi menggolongkan pasien ICU yang memang benar membutuhkan terapi antijamur empirik.

1.2 Masalah Penelitian

Klinisi membutuhkan tersedianya pedoman pemberian antijamur empirik untuk pasien ICU guna mencapai hasil klinis yg diharapkan. *Candida score* dari Leon merupakan prediktor klinis yang dapat menjadi pilihan sebagai panduan pemberian antijamur empirik untuk pasien dewasa yang dirawat di ICU. Saat ini belum ada data mengenai kesesuaian pemberian antijamur pada pasien dewasa ICU di Indonesia dengan sistem skoring *Candida score*. RSCM sebagai rumah sakit rujukan nasional juga belum memiliki data tersebut.

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum:

Mengetahui kesesuaian kriteria *Candida score* dan hasil kultur darah dengan pemberian antijamur pada pasien sepsis di ICU RSCM.

1.3.2 Tujuan Khusus Penelitian:

1. Mendapatkan nilai *Candida score* pasien sepsis yang dirawat di ICU RSCM
2. Menganalisis kesesuaian kriteria *Candida score* dengan pemberian antijamur pada pasien sepsis di ICU RSCM
3. Menganalisis pemberian antijamur pada pasien dengan hasil kultur darah positif *Candida* sp. di ICU RSCM
4. Menganalisis hubungan *Candida score* dengan perbaikan klinis pada pasien sepsis di ICU RSCM

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Bagi Klinisi Dan Rumah Sakit

- Memberikan informasi kepada klinisi tentang evaluasi pemberian antijamur di ICU RSCM Maret – Oktober 2015 berdasarkan kriteria *Candida score*.
- Hasil penelitian ini akan menjadi masukan bagi klinisi untuk meningkatkan spesifisitas pemberian antijamur empirik untuk pasien yang memiliki kemungkinan besar akan menderita kandidiasis invasif.

1.4.2 Bagi Peneliti

Meningkatkan pengetahuan mengenai pemanfaatan *Candida score* pada pasien kritis untuk memprediksi terjadinya kandidiasis invasif dan menganjurkan klinisi memulai terapi empirik

1.4.3 Bagi Masyarakat

Mendapatkan terapi antijamur yang lebih rasional, sehingga dapat mengurangi biaya yang tidak diperlukan, dan mengurangi risiko timbulnya resistensi terhadap obat antijamur.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sepsis

Sepsis merupakan penyebab utama terjadinya morbiditas dan mortalitas pada pasien yang dirawat di ICU.¹⁷ Sepsis adalah respon sistemik yang destruktif disebabkan oleh adanya infeksi, baik yang telah terbukti ataupun masih terduga. Respon ini dapat berkembang ke arah sepsis berat (disfungsi organ akut sekunder akibat terjadinya infeksi, baik yang telah terbukti atau masih terduga) dan syok sepsis (sepsis berat disertai hipotensi yang tidak membaik walaupun telah mendapat resusitasi cairan yang adekuat).¹⁸ *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) merupakan konsensus internasional untuk menegaskan diagnosis sepsis. Konsensus ini pertama kali diluncurkan pada tahun 2002, hasil kolaborasi antara *the Society of Critical Care Medicine* dan *the European Society of Intensive Care Medicine*, yang bertujuan untuk menurunkan angka kematian akibat sepsis di seluruh dunia. Panduan dari *Surviving Sepsis Campaign* dipublikasikan secara berkala, edisi ketiga dipublikasikan oleh Critical Care Medicine pada Februari 2013.

Adanya penyakit penyerta yang mempengaruhi imunitas, adanya insufisiensi fungsi liver atau kardiovaskuler, hipotermia, trombositopenia, dan infeksi multipel merupakan faktor risiko terjadinya sepsis pada pasien dewasa di ICU.¹⁹

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis Sepsis

Adanya infeksi, baik terbukti atau tersangka dan disertai beberapa hal berikut:

Variabel umum:

- Demam ($>38,3^{\circ}\text{C}$) atau hipotermi (suhu $<36^{\circ}\text{C}$)
- Denyut jantung > 90 kali/menit atau >2 standar deviasi (SD) di atas nilai normal sesuai usia
- Takipnea
- Perubahan status mental
- Edema atau keseimbangan cairan positif (>20 mL/kg >24 jam)
- Hiperglikemi (glukosa plasma > 140 mg/dL atau $7,7$ mmol/L) tanpa diabetes mellitus

Variabel inflamasi:

- Leukositosis (leukosit $> 12.000/\mu\text{L}$) atau leukopenia (leukosit $< 4000/\mu\text{L}$)
- Jumlah leukosit normal dengan $>10\%$ bentuk imatur
- C-reaktif protein pada plasma > 2 SD di atas nilai normal

Variabel hemodinamik:

- Hipotensi arteri (tekanan darah sistolik < 90 mmHg, rerata tekanan arteri < 70 mmHg, atau penurunan tekanan darah sistolik > 40 mmHg pada dewasa atau < 2 SD di bawah nilai normal dari usia)

Variabel disfungsi organ:

- Hipoksia arteri ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
- Oliguria akut (*urine output* $<0,5$ mL/kg/jam, setidaknya 2 jam walau sudah diresusitasi cairan adekuat)
- Peningkatan kreatinin $> 0,5$ mg/dL atau $44,2$ $\mu\text{mol/L}$
- Abnormalitas koagulasi (APTT > 60 detik)
- Ileus (ketiadaan bising usus)
- Trombositopenia (trombosit $< 100.000/\mu\text{L}$)
- Hiperbilirubinemia (bilirubin total plasma > 4 mg/dL atau 70 $\mu\text{mol/L}$)

Variabel perfusi jaringan:

- Hiperlaktatemia (> 1 mmol/L) atau penurunan pengisian kapiler
-

Sumber: Dellinger, R. P., *et al.* Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 41.2 (2013): 580-637.

Tabel 2.2 Kriteria Sepsis Berat

Definisi sepsis berat : sepsis yang menginduksi hipoperfusi jaringan atau disfungsi organ (setidaknya satu hal berikut, dan terjadi akibat infeksi):

Sepsis menginduksi hipotensi

Kadar laktat lebih dari batas atas nilai normal laboratorium

Produksi urin $< 0,5$ mL/kg/jam selama > 2 jam walau sudah mendapat resusitasi cairan adekuat

Cedera paru akut dengan $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 250$ tanpa pneumonia sebagai sumber infeksi

Cedera paru akut dengan $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ dengan pneumonia sebagai sumber infeksi

Kreatinin $> 2,0$ mg/dL ($176,8 \mu\text{mol/L}$)

Bilirubin > 2 mg/dL ($34,2 \mu\text{mol/L}$)

Jumlah trombosit $< 100.000 \mu\text{L}$

Koagulopati (rasio normal internasional $> 1,5$)

Sumber: Dellinger, R. P., *et al.* Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med 41.2 (2013): 580-637.

2.2 *Candida* sp.

Candida merupakan jamur dimorfik yang umumnya berbentuk uniseluler. *Candida* masuk dalam kelas Ascomycetes, dengan ukuran 4-6 mikron, berbentuk oval, berdinding tipis, dan melakukan reproduksi dengan membentuk blastokonidia yang memperbanyak diri dengan cara *budding process*. Terdapat lebih dari 200 spesies *Candida* namun hanya sedikit yang dapat menjadi patogen terhadap manusia antara lain; *C.albicans*, *C.guilliermondii*, *C.krusei*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C.pseudotropicalis*, *C.lusitaniae*, *C.dubliniensis* dan *C.glabrata*.²⁰ Sebagai jamur dimorfik, *Candida* memiliki variasi morfologi. Selain berbentuk ragi, *Candida* juga dapat berbentuk pseudohifa berupa filamen yang multi-seluler sebagai respon terhadap perubahan lingkungan. Khusus untuk

C.albicans dan *C.tropicalis*, selain mampu membentuk pseudohifa, juga mampu membentuk hifa sejati (*true hyphae*). Adanya *budding yeast* dan pseudohifa secara bersamaan pada spesimen menunjukkan adanya infeksi oleh candida.²¹

Beberapa *Candida* sp. merupakan patogen oportunistik yang pada keadaan normal dapat berkolonisasi sebagai flora normal di mukosa rongga mulut, saluran cerna, dan vagina.²⁰ *Candida* sp. dapat menjadi patogen pada keadaan tertentu yang memungkinkan candida cukup virulen untuk menimbulkan infeksi. Keadaan itu antara lain menurunnya kekebalan tubuh, perubahan komposisi flora normal tubuh akibat pemakaian antibiotik spektrum luas dalam waktu lama, pemakaian alat medis yang invasif, dan pembedahan, terutama operasi abdomen.³

Faktor virulensi candida antara lain;²²

1. Kemampuan untuk melekat pada sel mukosa melalui mekanisme yang spesifik (interaksi ligand – reseptor) maupun non spesifik (ikatan elektrostatis dan ikatan van der Waals).
2. Kemampuan dimorfisme, yaitu kemampuan bertransformasi dari bentuk ragi menjadi bentuk hifa. Dimorfisme ini sangat penting dalam patogenitas candida. Transformasi ini merupakan cara candida untuk bertahan hidup dalam lingkungan yang tidak mendukung, misalnya perubahan pH dan suhu. Hifa *C.albicans* memiliki sifat *thigmotropism*, sehingga mampu terus tumbuh sepanjang sulkus dan menembus pori-pori, hal ini mendukung kemampuan infiltrasi pada sel epitel.
3. Permukaan sel candida bersifat hidrofobik. Derajat glikosilasi dari mannoprotein di permukaan sel candida mempengaruhi hidrofobisitas sel candida, dan karena itu mempengaruhi pula kemampuan adhesi sel candida terhadap sel epitel.
4. Beberapa spesies candida mensekresi enzim *aspartyl proteinase* yang dapat menghidrolisis protein sel pejamu, sehingga dapat menembus *barier* jaringan. Selain itu sel candida juga mensekresi fosfolipase yang dapat merusak sel pejamu sehingga memungkinkan invasi ke jaringan.

5. *Phenotypic switching*, yaitu kemampuan candida untuk berubah dari morfotip yang satu ke morfotip yang lain, dan bersifat reversibel. Pada kondisi *in vitro*, contoh fenomena *phenotypic switching* ini terlihat dengan adanya perubahan bentuk koloni pada kultur yang sudah lama usianya. *Phenotypic switching* mempengaruhi tingkat virulensi dan formasi biofilm. Faktor – faktor yang merangsang terjadinya *phenotypic switching* antara lain terjadi oleh karena terdapatnya kondisi genotoksik dan stres oksidatif. Terjadinya *phenotypic switching* menyebabkan terjadinya perubahan pada ekspresi glikoprotein pada permukaan sel candida, sekresi enzim proteolitik, dan sensitifitas terhadap perusakan oksidatif oleh neutrofil. *Phenotypic switching* berperan penting pada virulensi candida, yaitu dengan meningkatkan kemampuan candida untuk menginvasi jaringan, menghindari respon kekebalan tubuh, dan beradaptasi dengan cepat terhadap stres lingkungan.

2.3 Reaksi Sistem Kekebalan Tubuh Terhadap Candida

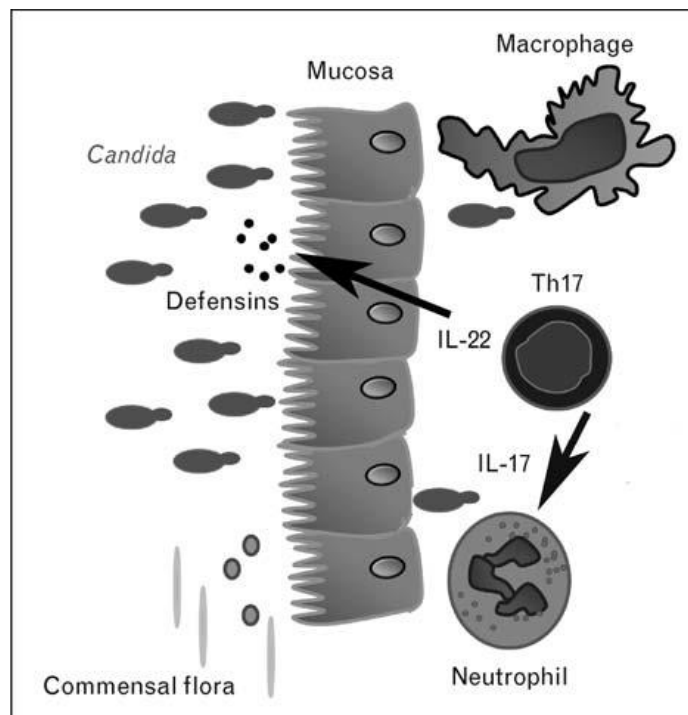
2.3.1 Reaksi Sistem Kekebalan Non Spesifik Terhadap Candida

Kekebalan terhadap candida tergantung pada kecepatan respon inflamasi yang ditimbulkan oleh sistem kekebalan non spesifik (*innate immune system*), yang selanjutnya diikuti oleh respon kekebalan spesifik oleh limfosit T (sistem kekebalan seluler) atau oleh limfosit B (sistem kekebalan humoral). Sistem kekebalan non spesifik dengan cepat mengenali patogen yang menginvasi. *Toll-like receptors* (TLR) merupakan molekul yang mengenali bagian dari mikroorganisme yang disebut *Pathogen Associated Molecular Patterns* (PAMP). TLR2 dan TLR4 mengenali sel candida, kemudian menginisiasi respon kekebalan untuk melawan candida. TLR4 mengenali struktur mannan, kemudian menginduksi produksi sitokin dan kemokin. TLR4 juga menginduksi berkumpulnya neutrofil di tempat infeksi. TLR2 mengenali struktur fosfolipomannan candida, dan bersama reseptor β -glucan, yaitu *dectin-1* menginduksi produksi sitokin. *C-type lectin receptors* (CLR) mengenali

komponen dinding sel candida. *Dectin-1* merupakan CLR yang mengenali β -1,3-*glucan* dan terlibat dalam proses fagositosis. Reseptor manosa pada makrofag mengenali struktur oligosakarida dan manosa sel candida.²²

2.3.2 Kekebalan di Mukosa Terhadap Candida

Tingkat pertumbuhan candida di mukosa dikontrol oleh sistem kekebalan tubuh di daerah mukosa, sehingga terbentuk keseimbangan. Lapisan sel epitel merupakan barier fisik terhadap invasi candida dan akan mensekresikan IL-8 jika terdapat invasi oleh candida ke jaringan. Respon sel Th17 dengan cara memproduksi IL-17 dan IL-22 sangat penting untuk menekan pertumbuhan candida di mukosa. IL-17 berfungsi menarik neutrofil ke tempat infeksi, sedangkan IL-22 menginduksi produksi defensin.



Gambar 2.1 Pengendalian Kolonisasi Candida di Mukosa Oleh Respon Kekebalan Tubuh.

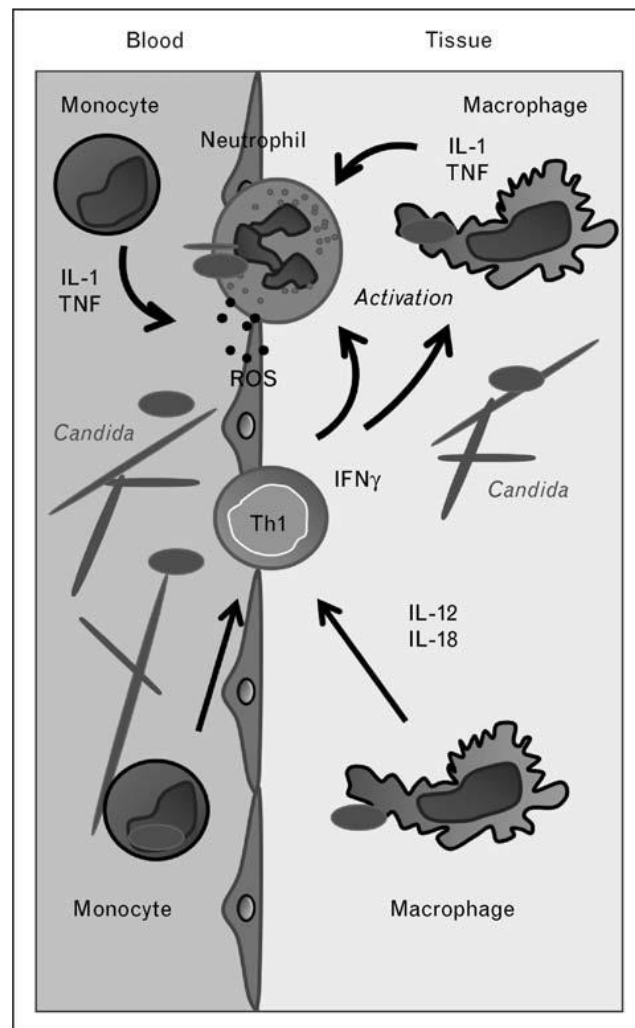
Sumber: van de Veerdonk et al. Pathogenesis of invasive candidiasis. Curr Crit care. 2010;16:453-459.

2.3.3 Respon Kekebalan Spesifik Terhadap Kandidiasis Invasif

Neutrofil, makrofag, dan monosit mempunyai peranan penting untuk membunuh candida yang terdapat di aliran darah dan jaringan, melalui reaksi oksidatif dan non oksidatif. Reseptor *dectin-1* yang terdapat di permukaan membran sel-sel kekebalan mengenali struktur β -glucan pada dinding sel candida dan kemudian menginduksi kerusakan struktur sel candida dengan menghasilkan oksigen radikal bebas yang bersifat toksik. Aktivitas ini ditingkatkan oleh sinyal dari TLR. *Dectin-1* yang mengenali terdapatnya candida juga menginduksi makrofag untuk mengeluarkan enzim protease yang dapat merusak sel candida.²³

Monosit yang terdapat di dalam aliran darah dan makrofag yang terdapat di jaringan menghasilkan sitokin pro-inflamasi yang akan merekrut dan mengaktifasi neutrofil untuk menginduksi respon kekebalan spesifik atau adaptif. Sitokin pro-inflamasi ini antara lain *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF α), interleukin 1 (IL-1) dan IL-6 berperan penting respon kekebalan spesifik terhadap kandidiasis invasif.²⁴

Jika candida menginvasi aliran darah ataupun jaringan, sel *T helper* 1 (Th1) akan mengaktifasi neutrofil untuk melakukan fagositosis dan mengeluarkan *reactive oxygen species* (ROS) yang akan merusak sel candida. Selain itu, makrofag yang teraktivasi akan menghasilkan TNF dan *caspase-1 dependent IL-1* yang berfungsi untuk rekrutmen dan aktivasi neutrofil. Respon IL-1 diinduksi oleh *caspase-1 dependent IL-18* dan IL-12 yang dihasilkan oleh monosit atau makrofag yang teraktivasi.²⁴



Gambar 2.2 Respon Kekebalan Adaptif di Sirkulasi Darah dan di Jaringan Terhadap Candida.

Sumber: van de Veerdonk et al. Patogenesis of invasive candidiasis. Curr Crit care. 2010;16:453-459.

2.4 Kandidiasis Invasif

2.4.1 Faktor Risiko Terjadinya Kandidiasis Invasif

Candida merupakan patogen terbanyak pada kasus infeksi invasif yang disebabkan oleh jamur (70%-90%).¹ Candida merupakan organisme komensal yang dapat ditemukan di dalam rongga mulut, saluran cerna, saluran napas bagian atas, vagina dan kulit.²¹ Dalam keadaan normal, manusia dapat mengendalikan

kolonisasi candida, tetapi pada keadaan tertentu pertumbuhan candida menjadi berlebihan dan dapat menyebabkan infeksi invasif yang mengancam jiwa.

Estimasi prevalensi candida sebagai komensal pada tubuh manusia bergantung pada latar belakang dan kondisi individu. Prevalensi kolonisasi candida di rongga mulut pada orang sehat rata-rata 6% (2-37%), sedangkan pada pasien yang dirawat di rumah sakit sebesar 47% (13-76%). Selain pada pasien rawat inap, prevalensi kolonisasi candida di rongga mulut juga tinggi pada pasien HIV dengan CD4 rendah, individu dengan protesa gigi yang disertai stomatitis berulang, penderita diabetes mellitus, pasien yang mendapat kemoterapi, dan pasien anak-anak.²⁵

Terjadinya kandidiasis invasif disebabkan oleh banyak faktor, tetapi faktor yang paling berpengaruh yaitu kolonisasi candida, gangguan keutuhan barier fisik, dan defek respon imun yang bertugas mengendalikan invasi candida di mukosa.²⁴ Keutuhan mukosa sebagai barier fisik sangat penting untuk mencegah invasi oleh candida. Kerusakan lapisan mukosa karena trauma atau peradangan dapat memungkinkan invasi lokal oleh candida. Flora normal yang terdapat di mukosa menghasilkan efek antagonis terhadap pertumbuhan candida. Pemakaian antibiotik spektrum luas ataupun antibiotik multipel yang menekan flora normal dapat menyebabkan pertumbuhan candida yang tidak terkendali (*overgrowth*).¹⁹

Sel-sel fagosit, misalnya makrofag dan neutrofil merupakan pertahanan lini pertama terhadap kandidiasis invasif. Bersama monosit, sel-sel ini memproduksi sitokin pro-inflamasi. Sel-sel kekebalan non spesifik ini merupakan komponen seluler yang penting untuk pertahanan terhadap kandidiasis invasif.²³

Candida albicans sebagai etiologi predominan kandidiasis invasif terutama kandidemia, merupakan spesies dengan kepekaan tertinggi terhadap flukonazol dibanding candida non *albicans*. Tetapi selama beberapa dekade ini terjadi perubahan epidemiologis yang cukup progresif, proporsi *Candida* non *albicans* sebagai penyebab kandidiasis invasif mulai meningkat.²⁶ Penelitian oleh Chakrabarti dkk. di India pada tahun 1992 menunjukkan bahwa proporsi *Candida* non *albicans* sebesar 52,6%, tetapi kemudian meningkat menjadi 89,5% pada

tahun 1995.²⁷ Demikian juga dari penelitian yang dilakukan Sachin dkk. di India, dari 523 isolat berbagai spesimen tubuh (orofaring, sekret vaginal, urin, cairan *Broncho Alveolar Lavage*, cairan peritoneal, cairan pleura, darah, dan cairan likuor), 331 (63,3%) merupakan *Candida non albicans*.²⁸ Sementara itu, penelitian Pfaller dkk. menunjukkan semakin meningkatnya angka kejadian resistensi *Candida non albicans* terhadap antijamur flusitosin dan flukonazol oleh *C. krusei*, *C. guilliermondii*, dan *C. tropicalis*.²⁹

Hasil studi di Indonesia yang dilakukan oleh Wahyuningsih dkk. pada tahun 2001-2003 di bangsal perinatologi didapatkan bahwa dari 135 darah yang dikultur, 85 spesimen darah neonatus menunjukkan hasil kultur positif candida. Spesies candida yang didapatkan pada studi tersebut, yaitu *C. tropicalis* (48,5%), *C. guilliermondii* (14,7%), sedangkan *C. albicans* hanya 11,8%.³⁰ Semakin menurunnya proporsi *Candida albicans* ini dikarenakan sejak tahun 1990an flukonazol digunakan secara luas sebagai terapi profilaksis dan terapi infeksi kandidiasis invasif pada pasien imunokompromais. Akibat dari kebijakan ini, insiden infeksi aliran darah oleh candida pada pasien imunokompromais menurun.³¹ Namun, proporsi *Candida glabrata* dan *Candida non albicans* lainnya sebagai penyebab infeksi menunjukkan peningkatan.³² Sebagai perbandingan, proporsi *Candida glabrata* sebagai penyebab infeksi aliran darah di Amerika Serikat sebesar 20% (12% - 37%), di Eropa sebesar 15%, di Asia 10%, dan di Amerika Latin sebesar 5%.³³

Berdasarkan data yang telah disebutkan bahwa infeksi oleh *Candida albicans* yang masih peka terhadap flukonazol semakin menurun proporsinya, dan *Candida non albicans* semakin meningkat proporsinya, maka penting untuk mengetahui pola epidemiologi lokal isolat candida, sebagai arahan pilihan jenis antijamur untuk terapi empirik sebelum diperoleh hasil kultur dan uji kepekaan.

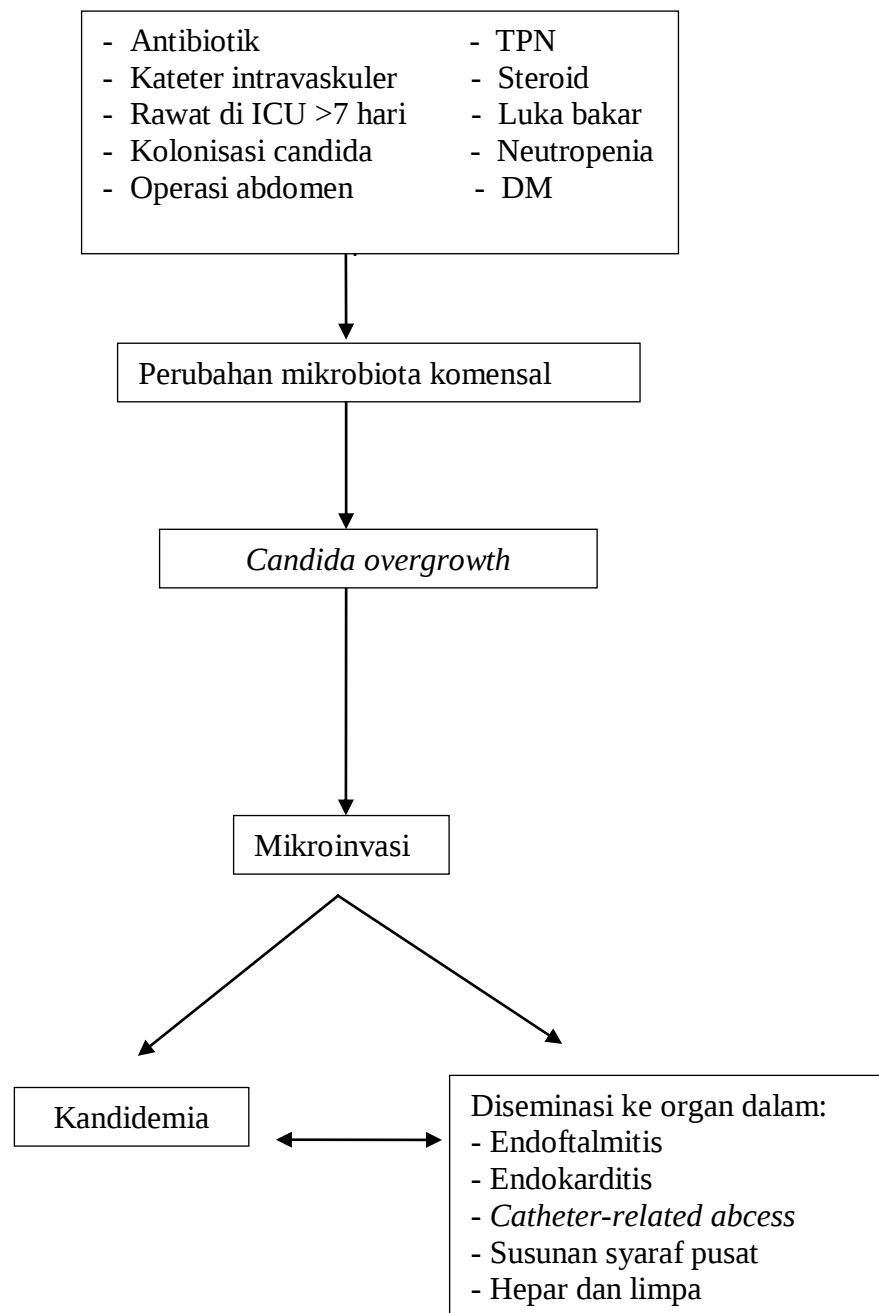
Pada banyak kasus, kandidemia berasal dari candida endogen, tetapi dapat juga dari transmisi antar individu. Di dalam fasilitas kesehatan, penularan dapat terjadi antar pasien secara langsung, atau bisa juga melalui tenaga kesehatan, melalui

alat-alat kesehatan. Sumber penularan dapat pula dari cairan infus yang terkontaminasi.

Infeksi invasif oleh candida pada organ-organ dalam sering disebabkan oleh kandidemia yang tidak terdiagnosis, sehingga tidak diterapi. Selain itu dapat juga disebabkan oleh inokulasi langsung dari alat invasif, misalnya kandidiasis peritoneal pada pasien yang memakai kateter dialisis peritoneal, atau pada pasien pasca operasi usus dengan teknik laparatomi.²⁵

Pasien di ICU biasanya memakai peralatan invasif, misalnya *central vascular catheter* (CVC), *endotracheal tube* (ETT), kateter urin, mendapat terapi antibiotik spektrum luas, nutrisi parenteral total atau *total parenteral nutrition* (TPN), steroid dan penghambat asam lambung. Hal ini menyebabkan pasien ICU berisiko tinggi terinfeksi invasif oleh candida.²⁴ Patogenesis kandidiasis invasif ini didahului oleh adhesi, dilanjutkan dengan kolonisasi, kemudian diseminasi, seperti tampak pada gambar 2.3.

Setelah terjadi adhesi dan kolonisasi pada kateter intravaskuler, kemudian dapat terjadi diseminasi candida ke sirkulasi darah dan berlanjut dengan infeksi pada organ-organ dalam. Proses ini bisa terjadi sebaliknya, yaitu terjadi inokulasi langsung candida pada organ dalam pada saat operasi atau terjadi trauma. Setelah candida melakukan adhesi, dilanjutkan kolonisasi, dan kemudian terjadi infeksi jika gagal dihambat oleh sistem kekebalan tubuh. Infeksi invasif pada organ dalam ini dapat berlanjut juga pada kandidemia.



Gambar 2.3 Patogenesis Kandidiasis Invasif Pada Pasien ICU

Diolah kembali dari Eggimann et al. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. Ann Intensive Care 2011;1:37.

2.4.2 Diagnosis Kandidiasis Invasif

Dalam keadaan normal candida dapat berkolonisasi di saluran cerna, saluran napas bagian atas, vagina dan kulit, sehingga isolat *Candida sp.* yang didapat dari sampel sputum, *broncho-alveolar lavage* (BAL), *brush protected specimen* (BPS), spesimen dari selang endotrakeal, urin, feses dan abses terbuka, belum dapat disimpulkan sebagai etiologi penyebab; masih ada kemungkinan kolonisasi.²²

Diagnosis pasti kandidiasis invasif ditegakkan jika terdapat sel ragi (candida) secara mikroskopik atau hasil kultur positif dari darah (kandidemia) atau dari cairan steril tubuh, antara lain cairan peritoneal, cairan pleura, cairan perikardial dan cairan serebrospinal (CSF).²¹ Kandidemia didefinisikan sebagai didapatkannya isolat candida dari minimal satu kultur darah. Waktu yang dibutuhkan untuk kultur candida yaitu 18 jam sampai 5 hari dan untuk sampel darah sensitivitasnya hanya 50%. Dari penelitian yang dilakukan Oberoi tahun 2010, 50% dari pasien yang terbukti kandidiasis invasif yang diperoleh dari pemeriksaan autopsi, hasil kultur antemortemnya negatif.²

2.5 Teknik Isolasi Candida

Candida sp. merupakan mikroorganisme ekstraseluler dan tidak berkapsul, sehingga identifikasi langsung dari spesimen secara mikroskopik dapat dilakukan menggunakan pewarnaan Gram. Adanya sel ragi, hifa, dan pseudohifa menandakan kemungkinan besar terdapat candida pada spesimen tersebut. Untuk kultur *Candida sp.* dari darah dapat dengan mudah ditumbuhkan dalam botol kultur darah otomatis. Sistem kultur darah otomatis dari BACTEC (Becton-Dickinson) dan BacT/Alert dapat menumbuhkan isolat candida dalam waktu 18 jam – 5 hari. Isolat candida dari spesimen saluran nafas (*bronchoalveolar lavage*, *transtracheal aspirate*, *bronchial brushings*, dahak) dan urin dapat dengan

mudah ditumbuhkan pada media kultur bakteri (aerob). Jika *H. capsulatum* atau *Blastomyces dermatitidis* memerlukan waktu 6 sampai 8 minggu inkubasi, *Candida sp.* hanya memerlukan waktu maksimal 7 hari inkubasi untuk kemudian dinyatakan tidak ada pertumbuhan. Proses kultur dan identifikasi candida dapat dilakukan di fasilitas BSL 2 menggunakan *standard precautions* untuk mencegah infeksi pada peneliti atau petugas laboratorium.³⁴

2.6 Terapi Antijamur Pada Pasien ICU

Para ahli menggolongkan pemberian terapi antijamur menjadi empat kelompok, yaitu terapi profilaksis, terapi empirik, terapi pre-emptif, dan terapi definitif (terapi berdasarkan bukti adanya kandidiasis invasif).³⁵ Terapi profilaksis diberikan pada pasien yang mempunyai risiko, walaupun tidak ada tanda-tanda sedang terjadi infeksi. Sampai saat ini pilihan terbaik antijamur untuk terapi profilaksis yaitu flukonazol.³⁶

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) menetapkan pasien yang membutuhkan terapi profilaksis antijamur, antara lain pasien yang baru saja menjalani operasi abdomen atau baru saja mengalami perforasi saluran cerna.³⁷ Sedangkan Basetti dkk. mengatakan bahwa saat ini secara umum pasien yang tepat untuk diberikan antijamur profilaksis yaitu pasien dalam kondisi neutropenia persisten setelah menjalani terapi untuk keganasan hematologi atau setelah menjalani transplantasi sumsum tulang.³⁸ Beberapa studi meta-analisis menunjukkan bahwa terapi profilaksis dapat mengurangi angka kejadian kandidemia. Namun, manfaat terapi profilaksis ini hanya terlihat pada beberapa kelompok pasien yang memang mempunyai faktor risiko terserang kandidiasis invasif. Oleh karena itu, penggunaan antijamur profilaksis secara luas untuk pasien ICU tidak dianjurkan, mengingat risiko timbulnya resistensi antijamur dan beban ekonomi, serta toksisitas yang tidak perlu.³⁹

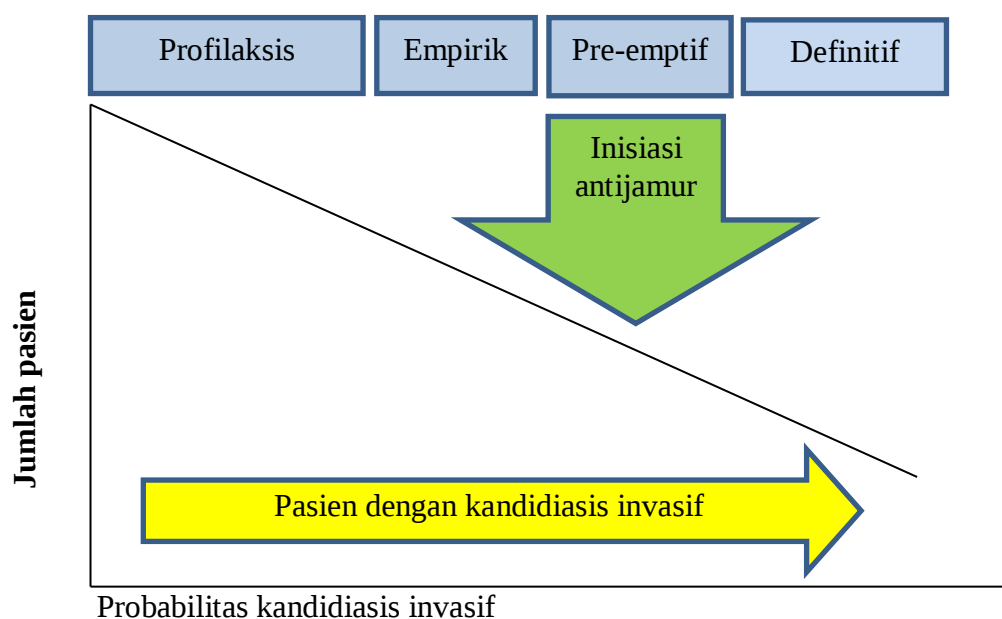
Pemberian antijamur pada pasien yang dicurigai terinfeksi invasif oleh jamur dengan pertimbangan terdapat demam persisten dan memiliki faktor risiko, namun tidak ditemukan bukti mikrobiologis adanya jamur, disebut terapi empirik. Terapi ini diberikan pada pasien dengan atau tanpa neutropenia. Usaha ini dilakukan karena rendahnya sensitifitas pemeriksaan mikrobiologis pada cairan steril tubuh dan bukti yang menunjukkan bahwa keterlambatan diagnosis dan terapi meningkatkan angka kematian secara bermakna pada kandidiasis invasif.⁹

Seperti telah diketahui bersama bahwa pada kenyataannya banyak pasien di ICU yang mengalami demam dan memiliki faktor risiko infeksi invasif oleh jamur sehingga patokan penggunaan antijamur empirik untuk pasien ICU dengan demam persisten ini dapat menyebabkan terapi yang berlebihan. Oleh karena itu muncul konsep terapi pre-emptif untuk dapat mengidentifikasi pasien yang benar-benar mendapatkan manfaat dari pemberian antijamur empirik. Terapi pre-emptif antijamur adalah terapi antijamur yang diberikan pada pasien sakit kritis dengan faktor risiko kandidiasis invasif, mengalami demam persisten dan terdapat bukti mikrobiologis adanya kolonisasi candida pada cairan non steril tubuh.⁴⁰ Terapi pre-emptif dianjurkan oleh *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) untuk diterapkan di ICU dengan tujuan mempersempit penggunaan antijamur, tanpa menimbulkan risiko keterlambatan diagnosis dan terapi definitif kandidiasis invasif.

Ketika sudah terbukti seorang pasien terinfeksi invasif oleh jamur dengan didapatkannya isolat jamur dari darah atau cairan steril tubuh lainnya atau dari jaringan, maka terapi antijamur yang diberikan disebut terapi definitif. Isolat *Candida* yang didapatkan dari kultur tunggal darah perifer atau kultur tunggal darah dari CVC sudah dapat menegaskan diagnosis kandidemia.⁴¹ Namun sebuah studi retrospektif oleh Morrel dkk. menyimpulkan bahwa penundaan pemberian antijamur hingga didapatkan hasil kultur positif dari darah berhubungan dengan tingginya angka kematian di rumah sakit.⁹

Pada pasien yang telah terbukti kandidemia, pilihan utama terapinya yaitu golongan ekhinokandin, pilihan kedua yaitu *liposomal amphotericin B* atau

vorikonazol; sedangkan flukonazol sebagai pilihan terakhir. Antijamur diberikan sampai dengan 14 hari setelah berakhirnya kandidemia, yang ditandai dengan hasil kultur darah negatif.⁴⁰ Hubungan antara jenis terapi antijamur dengan jumlah pasien yang berpotensi mendapat antijamur ditampilkan pada gambar 2.4.



Gambar 2.4 Hubungan Antara Jenis Strategi Antijamur, Kemungkinan Kandidiasis invasif dan Jumlah Pasien yang Berpotensi Mendapat Antijamur.

Sumber: Bassetti et al. Bench-to-bedside review: therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit. Critical Care 2010;14:1

2.7 Sistem Skoring *Candida*

Beberapa sistem prediktor klinis yang tersedia antara lain diciptakan oleh Ostrosky dkk., menunjukkan hasil penelitian terhadap 2.890 pasien ICU di 9 rumah sakit di Amerika Serikat. Komponen sistem prediktor ini, yaitu pemberian antibiotik sistemik atau penggunaan CVC, ditambah dua dari kriteria berikut: pemberian *total parenteral nutrition* (TPN), dialisis, pasca operasi besar, pankreatitis, dan penggunaan steroid atau obat imunosupresan. Walaupun spesifitas sistem prediktor ini mencapai 90%, namun sensitifitasnya sangat

rendah, yaitu 34%.¹¹ Sistem skoring yang kedua merupakan sistem prediktor yang diciptakan oleh Dupont dkk. Komponen skornya meliputi: jenis kelamin perempuan, peritonitis dengan asal infeksi dari saluran cerna atas, kegagalan kardiovaskuler selama operasi, dan pemberian antibiotik sedikitnya 48 jam sebelum onset peritonitis. Sensitifitas dan spesifisitas sistem skoring ini sebesar 84% dan 50%.¹² Sistem skoring berikutnya diciptakan oleh Paphitou dkk., yang merupakan hasil penelitian retrospektif terhadap 327 pasien pasca operasi yang dirawat di ICU. Sistem skoring Paphitou ini khusus untuk pasien ICU pasca bedah, dengan komponen; riwayat diabetes mellitus, onset baru hemodialisis, penggunaan TPN, dan penggunaan antibiotik spektrum luas. Sistem skoring ini mempunyai sensitifitas cukup besar yaitu 78%, namun sistem skoring ini hanya untuk pasien ICU pasca operasi.¹³

Pada tahun 2006 dari hasil penelitian prospektif observasional terhadap 1699 pasien sakit kritis dewasa non neutropenia di ICU, Leon dkk. menciptakan sistem skoring yang disebut *Candida score*. Sistem skoring ini dapat digunakan pada pasien sakit kritis dengan atau tanpa riwayat pasca bedah sebelum masuk ICU. *Candida score* dari Leon mempunyai sensitivitas 81% dan spesifisitas 74%. Berbeda dengan sistem skoring dari Ostrosky, pemakaian CVC sebagai alat invasif tidak termasuk dalam komponen *Candida score* yang diciptakan oleh Leon dkk.¹⁴

Komponen sistem skoring ini terdiri dari kolonisasi multi fokal oleh candida, riwayat pembedahan yang menjadi indikasi pasien dirawat di ICU, penggunaan nutrisi parenteral total dan tanda klinis sepsis berat/ syok sepsis.¹⁴ Poin untuk masing-masing elemen sistem *Candida score* adalah sebagai berikut:

Tabel 2.3 Elemen *Candida Score*

Variabel	Poin
Kolonisasi multifokal <i>Candida</i>	1
Riwayat pembedahan	1
Nutrisi parenteral total	1
Tanda klinis sepsis berat	2

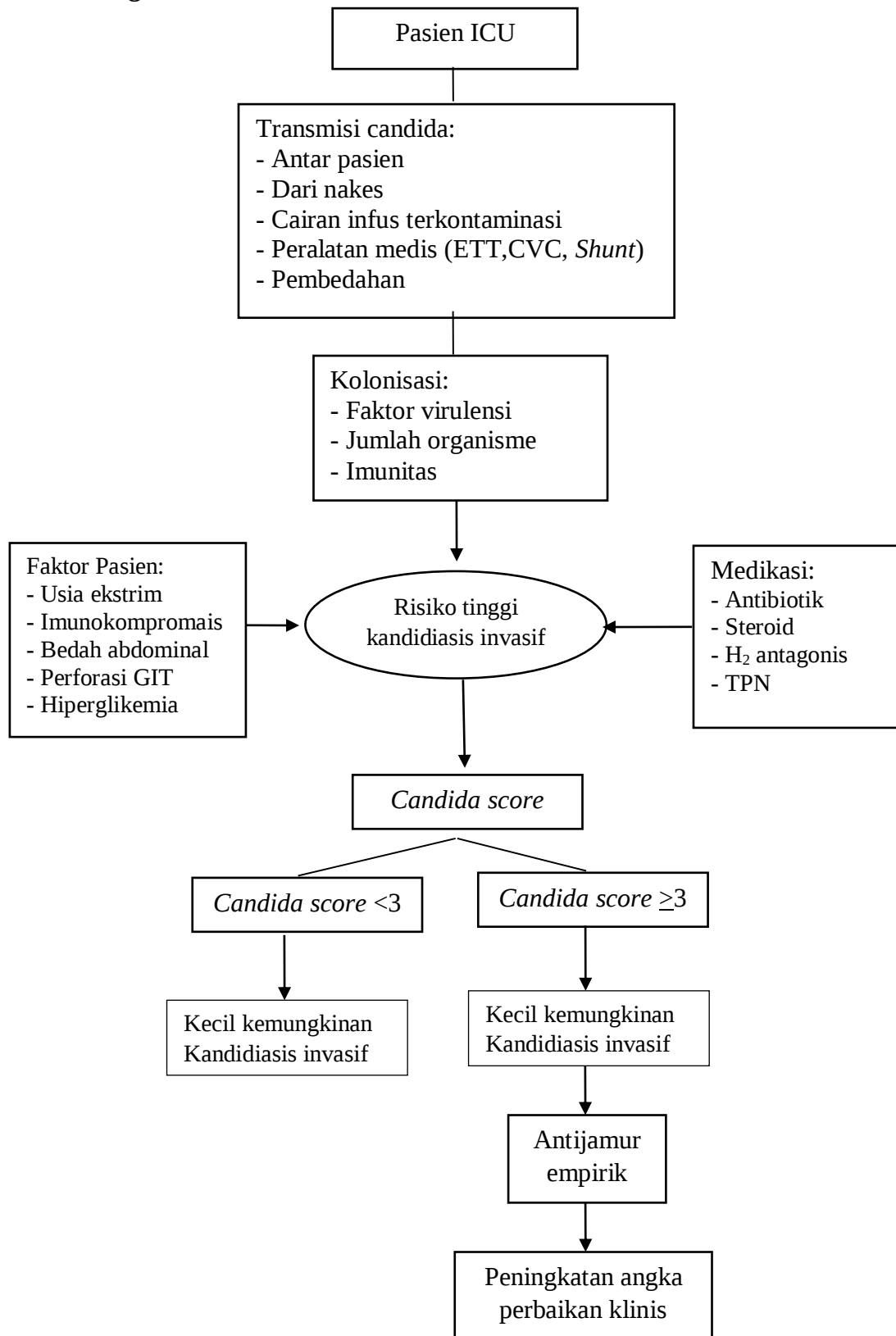
Sumber: León C et al. Crit Care Med 2006.¹⁴

Pasien dengan nilai *Candida score* ≥ 3 patut diberikan terapi empirik antijamur sambil menunggu hasil kultur. *Candida score* dari Leon dkk. juga sudah beberapa kali dibuktikan efektifitasnya melalui studi prospektif multisenter, di antaranya oleh Leon sendiri pada tahun 2009 dan oleh Leroy pada tahun 2011.^{15,16}

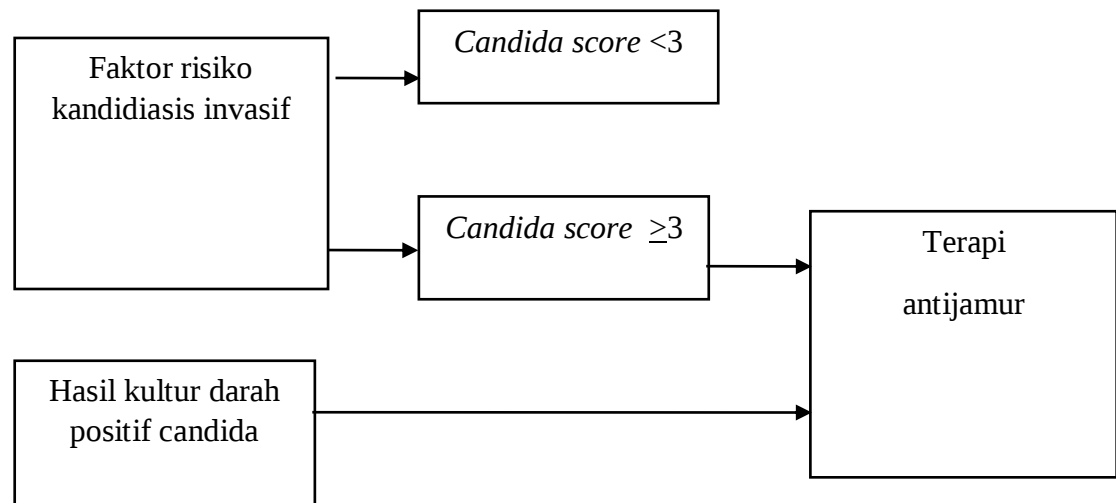
Studi prospektif yang dilakukan oleh Leon membuktikan bahwa *Candida score* dapat membedakan secara bermakna, baik secara statistik maupun klinis antara kolonisasi dan kandidiasis invasif pada pasien sakit kritis non neutropenia di ICU.¹⁵ Pada studi yang dilakukan Leroy menunjukkan bahwa rerata kandidiasis invasif pada pasien dengan skor < 3 sebesar 0%, sedangkan pada kelompok pasien dengan *Candida score* ≥ 3 rerata kandidiasis invasif sebesar 5%.¹⁶ Hal ini membuktikan bahwa instrumen ini cukup baik dalam memprediksi kemungkinan terjadinya kandidiasis invasif. Semakin kecil nilai *Candida score*, semakin kecil kemungkinan terjadinya kandidiasis invasif.

Candida score dari Leon menawarkan penggunaan yang mudah untuk membantu klinisi menggolongkan pasien sakit kritis ICU yang akan memperoleh manfaat dari terapi empirik anti jamur dan pasien yang kecil sekali kemungkinan menderita kandidiasis invasif.

2.8 Kerangka Teori



2.9 Kerangka Konsep



BAB 3

METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain studi potong lintang yang bertujuan menganalisis kesesuaian pemberian antijamur pada pasien sepsis dengan kriteria *Candida score* dari Leon di ICU RSCM pada tahun 2015.

3.2 Populasi dan Sampel

Populasi penelitian ini adalah pasien sepsis yang dirawat di ICU RSCM pada Maret 2015 sampai dengan Oktober 2015.

Sampel penelitian ini yaitu:

1. Spesimen darah, urin, dan sekret saluran nafas dari pasien sepsis yang dirawat di ICU RSCM antara Maret 2015 – Oktober 2015.
2. Dalam penelitian ini ditetapkan tingkat kepercayaan sebesar 95%, dan tingkat kemaknaan 0,05. Besar sampel dalam penelitian ini dihitung menggunakan rumus sampel tunggal untuk estimasi proporsi dengan data nominal, yaitu;

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

n = besar sampel

α = tingkat kemaknaan (0,05)

$Z\alpha = 1,96$

P = Proporsi penyakit (kandidiasis invasif). Belum ada terdapat data tentang prevalensi kandidiasis invasif atau kandidemia di RSCM atau di Indonesia, maka nilai P ditetapkan 0,50.

Q = 1-P,

d = tingkat ketepatan relatif, dalam penelitian ini 10%

$$n = \frac{Z\alpha^2 PQ}{d^2}$$

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,5 \times (1 - 0,5)}{0,10^2}$$

n = 97 pasien sepsis

3.3 Kriteria Inklusi dan Eksklusi

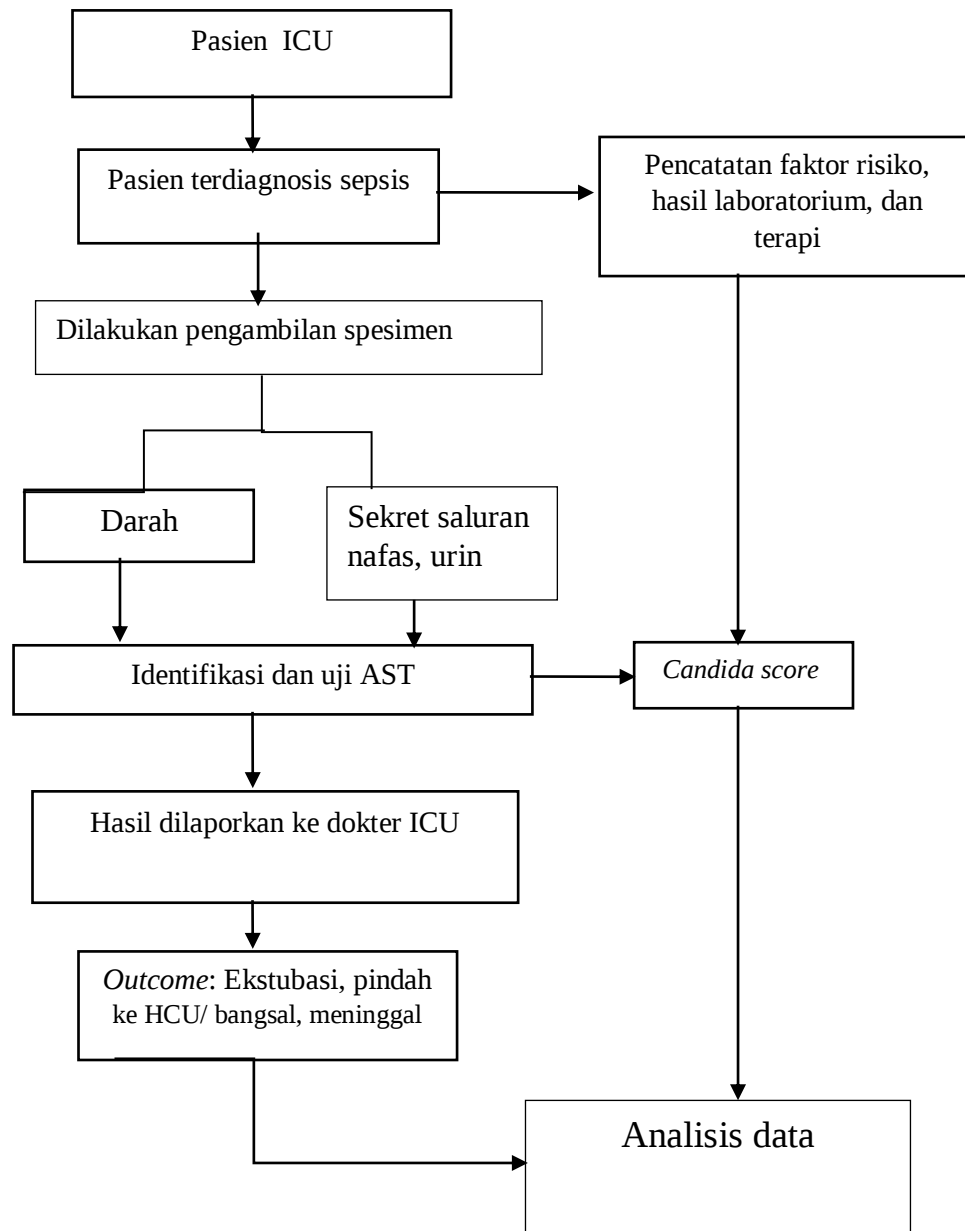
3.3.1 Kriteria Inklusi

1. Pasien sepsis dengan usia ≥ 18 tahun yang dirawat di ICU RSCM dalam jangka waktu 10 bulan periode penelitian
2. Keluarga pasien bersedia menandatangani formulir *informed consent*

3.3.2 Kriteria Eksklusi

1. Pasien dengan neutropenia
2. Wanita hamil dan wanita menyusui

3.4 Alur Penelitian



3.5 Definisi Operasional

1. Kandidemia : didapatkan setidaknya 1 set kultur darah positif dengan pertumbuhan *Candida sp.*
2. Diagnosis sepsis ditegakkan sesuai kriteria sepsis dari WHO (SSC 2013).
3. Sepsis didefinisikan sebagai terdapat infeksi baik telah terbukti ataupun masih terduga disertai manifestasi sistemik terhadap infeksi.
4. Sepsis berat didefinisikan sebagai sepsis yang disertai disfungsi organ atau hipoperfusi jaringan yang diinduksi oleh sepsis itu sendiri.
5. Hipotensi yang diinduksi oleh sepsis didefinisikan sebagai tekanan sistolik <90mmHg atau *mean arterial pressure* (MAP) < 70mmHg atau tekanan sistolik berkurang > 40mmHg atau kurang dari 2 SD di bawah nilai normal pada usia yang sesuai.
6. Syok sepsis didefinisikan sebagai hipotensi yang diinduksi oleh sepsis dengan tekanan darah sistolik <90 mmHg, tekanan darah diastolik <60 mmHg, atau perlu inotropik untuk mempertahankan tekanan darah di atas nilai tersebut.
7. Kolonisasi candida: terdapatnya isolat candida pada spesimen non steril (diperoleh dari urin dan sekret saluran nafas).
8. Neutropenia didefinisikan sebagai jumlah neutrofil absolut <500 sel/mm³.
9. Nutrisi parenteral total: nutrisi emulsi lipid lewat vena perifer atau vena sentral.
10. Perbaikan klinis: pasien dapat di ekstubasi dan kemudian pindah ruangan
11. Tidak ada perbaikan klinis: pasien meninggal di ICU, pulang paksa, atau masih tetap berada di ICU pada saat masa pengambilan sampel penelitian ini selesai.

3.6 Teknik pengumpulan data

Pada saat pasien masuk ICU, dilakukan pencatatan demografi pasien, penyakit yang mendasari, dan alasan untuk masuk ICU. Diagnosis sepsis atau sepsis berat atau syok sepsis ditegakkan berdasarkan panduan dari *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) yang dikeluarkan tahun 2013. *Candida score* mulai dihitung ketika diagnosis sepsis sudah ditegakkan.

Pengambilan spesimen dilakukan satu kali (potong lintang) di ICU RSCM. Identifikasi dan uji kepekaan terhadap antimikroba dilakukan di laboratorium mikrobiologi klinik FKUI. Spesimen yang diambil yaitu darah, sekret saluran nafas, dan urin. Darah diambil secara aseptik dari dua tempat, masing-masing 10 ml, dan dimasukkan ke dalam botol *Bactec aerobic* secara terpisah. Hasil kultur positif yang dilaporkan yaitu hasil kultur dengan jenis organisme yang sama pada kedua botol Bactec. Sekret saluran nafas diambil menggunakan ekstraktor mukus melalui pipa endotrakeal, atau berupa cairan BAL (*broncho alveolar lavage*) jika dilakukan tindakan bronkoskopi pada pasien. Urin diambil secara aseptik dari bagian *hub* selang *foley catheter*, kemudian dikirim ke laboratorium dalam pot steril.

3.7 Cara Kerja

3.7.1 Pengambilan Spesimen

Darah diambil dari pasien ICU dengan sepsis/ sepsis berat/ syok sepsis. Darah diambil dari 2 tempat, dari lengan kanan dan kiri atau dari CVC dan salah satu lengan, tergantung permintaan dokter ICU yang merawat pasien. Antiseptik yang digunakan yaitu chlorhexidine 2%. Darah diambil 10 ml dari setiap tempat kemudian masing-masing dimasukkan ke dalam botol Bactec aerob.

Sputum diambil dengan cara *suction* menggunakan ekstraktor mukus pada pipa endotrakeal, dengan terlebih dahulu melepaskan pipa endotrakeal dari pipa ventilator. Tindakan ini dilakukan secara aseptik.

Urin diambil dari *sampling port* kateter urin. Sebelumnya dilakukan tindakan antisepsis menggunakan kasa steril dan *chlorhexidine* 2% pada *sampling port* kateter urin. Kemudian urin diaspirasi menggunakan spuit 10cc dan dipindahkan ke dalam pot steril dengan tutup ulir. Urin dikirim ke laboratorium sebelum 2 jam pada suhu ruang, atau jika transpor ke laboratorium lebih dari 2 jam maka disimpan pada suhu 4°C.

3.7.2 Identifikasi dan Uji Sensitifitas Antimikroba

Botol Bactec aerob yang sudah terisi darah dimasukkan ke dalam mesin Bactec. Setelah 5 hari jika tidak ada tanda-tanda pertumbuhan mikroorganisme, botol dikeluarkan dari mesin Bactec dan dilakukan pewarnaan Gram untuk memastikan tidak adanya pertumbuhan mikroorganisme. Jika ternyata tidak terdapat pertumbuhan maka sampel dinyatakan negatif. Jika terdapat tanda adanya pertumbuhan mikroorganisme, botol Bactec dikeluarkan dari mesin Bactec kemudian dilakukan pewarnaan Gram dan ditanam di agar darah, agar cokelat dan agar Mac Conkey pada empat kuadran dengan cara penipisan Koch.

Urin diwarnai dengan pewarnaan Gram dan ditanam pada agar darah dan agar Mac Conkey di seluruh permukaan medium supaya dapat dilakukan kuantifikasi jika terdapat pertumbuhan. Sekret saluran nafas diwarnai dengan pewarnaan Gram, ditanam pada agar darah, agar cokelat dan agar Mac Conkey pada empat kuadran dengan cara penipisan koch. Selanjutnya dilakukan pewarnaan *Gram* dari koloni yang tumbuh, dilakukan identifikasi dan uji sensitifitas antimikroba dengan Vitek menggunakan *card* sesuai morfologi yang tampak pada pewarnaan Gram. Hasil identifikasi dan uji sensitifitas dilaporkan kepada dokter ICU.

3.8 Pengolahan dan Analisis Data

1. Data yang diperoleh berupa angka prevalensi disajikan dalam bentuk tabel dan narasi.
2. Perhitungan analisis dilakukan menggunakan program SPSS 11.

3.9 Segi Etikal

Persetujuan etik penelitian ini dikeluarkan oleh Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia pada tanggal 26 Januari 2015. Kemudian persetujuan izin penelitian dikeluarkan oleh Kepala Bagian Penelitian RSCM pada tanggal 18 Februari 2015.. Etik penelitian ini dilakukan sesuai dengan prinsip dasar etika penelitian pada manusia yaitu penelitian yang dilakukan tidak membahayakan pasien dan peneliti tidak akan menyalahgunakan penelitian ini. Manfaat yang diperoleh dari penelitian ini dipergunakan untuk keselamatan dan kesehatan pasien. Pasien dilindungi dari hal-hal yang dapat membahayakan keselamatannya dan semua pasien diperlakukan dengan baik.

3.10 Tempat dan waktu penelitian

Tempat : ICU RSCM
Laboratorium Mikrobiologi Klinik FKUI
Waktu : Maret 2015 – Oktober 2015

BAB 4

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Nilai *Candida Score* Pasien Sepsis di ICU RSCM

Dalam penelitian ini, sampel merupakan 100 pasien sepsis di ICU RSCM (Maret-Oktober 2015) dengan usia di atas 18 tahun, tanpa neutropenia. Karakteristik umum pasien ditampilkan pada tabel 4.1.

Tabel 4.1 Karakteristik Pasien

Karakteristik	Jumlah
Usia (tahun)	18-85 tahun
Jenis kelamin:	
Laki-laki	51 (51%)
Perempuan	49 (49%)
Diagnosis:	
Medis	45 (45%)
Bedah	55 (55%)
Operasi abdomen	38
Operasi lain	17
Penyakit yang mendasari	
Diabetes mellitus	17
Pneumonia	26
Gagal ginjal kronik	10
Keganasan	20
TB	2

N = 100

Rata-rata usia pasien 48,7 tahun (rentang 18-85 tahun) dengan proporsi jenis kelamin yang hampir sama antara laki-laki dan perempuan. Proporsi pasien pasca bedah dan non bedah hampir sama. Penyakit penyerta terbanyak adalah pneumonia, keganasan, dan Diabetes mellitus. Proporsi pasien dengan *Score candida* ≥ 3 sebesar 35%. Dalam penelitian ini tidak kami dapatkan pasien dengan *Candida score* =5.

Seluruh pasien dalam penelitian ini merupakan pasien sakit kritis dan harus menggunakan tiga peralatan invasif yaitu ventilator, CVC dan kateter urin. Sebanyak 57% pasien menunjukkan sepsis berat, 12% pasien menunjukkan syok sepsis, sedangkan 31% pasien lainnya menunjukkan tanda sepsis saja. Dari 4 komponen *Candida score*, faktor risiko terbanyak yaitu sepsis berat/ syok sepsis (69%) dan pasca bedah (55%), sedangkan pasien yang mendapatkan nutrisi parenteral total hanya 16% dan pasien dengan kolonisasi multifokal 2% (lampiran 4, tabel 1).

Pada 100 pasien ICU dalam penelitian ini dilakukan pemeriksaan mikrobiologis dari tiga spesimen, yaitu darah, sekret saluran nafas, dan urin. Namun tidak semua pasien berhasil diambil ketiga spesimennya dengan lengkap. Hal ini disebabkan kondisi anuria atau sputum tidak produktif sehingga ketika dilakukan *suction* tidak didapatkan sputum. Hasil kultur dilaporkan ke dokter ICU sebagai bahan pertimbangan untuk menentukan terapi.

Isolat *Candida sp.* paling banyak didapatkan dari sekret saluran nafas, disusul urin, kemudian darah. Dua pasien dengan hasil kultur positif candida dari sputum dan urin secara bersamaan, satu pasien dari darah dan urin, satu pasien dari darah dan sputum. Dari hasil biakan yang berasal dari 277 spesimen, dijumpai pertumbuhan bakteri 68,9% dan *Candida sp.* 30,4%. Dari 135 organisme yang tumbuh, ratio tumbuhnya *Candida sp.* terhadap bakteri yaitu 41/93 (44%). Dari hasil kultur darah positif, 9 sampel dijumpai bakteri, dan 4 sampel *Candida sp.*, sehingga ratio antara *Candida sp.* dengan bakteri sebagai penyebab infeksi aliran darah sebesar 4/9 atau 44,4% (lampiran4, tabel 2).

Prevalensi kandidemia dalam penelitian ini sebesar 4% (lampiran 4, tabel 2), lebih kecil dari hasil penelitian yang dilakukan oleh Leon dkk. yaitu 5% dan Leroy dkk. yaitu 5,3%.^{15,16} Hal ini dapat dikarenakan pengambilan spesimen dalam penelitian ini yang hanya dilakukan satu kali dan cairan steril yang diperiksa hanya darah, sehingga ada kemungkinan tidak tertangkapnya keberadaan *Candida sp.* di darah pada waktu yang berbeda atau isolat *Candida sp.* dari cairan steril tubuh lainnya. Empat hasil kultur darah positif *Candida sp.*

dari dua botol Bactec telah dapat menegakkan diagnosis kandidemia. Sedangkan pada 23 sampel sputum/BAL dan 14 sampel urin dengan hasil kultur positif candida belum dapat disimpulkan adanya infeksi pada saluran nafas ataupun saluran kemih. Hal ini disebabkan karena urin dan sputum bukanlah cairan tubuh steril, sehingga masih mungkin candida yang tumbuh merupakan kolonisasi. Namun demikian, terdapatnya kolonisasi candida pada pasien sakit kritis merupakan salah satu faktor risiko kandidiasis invasif.⁴ Hal ini terbukti dengan ditemukannya isolat candida dari darah pada dua pasien kandidemia dan masing-masing disertai dengan isolat candida dari sekret saluran nafas (BAL) dan urin.

Dalam penelitian ini insidens kandidemia 4%, 1 kasus kandidemia terdapat pada pasien dengan *Candida score* <3, sedangkan 3 kasus kandidemia lainnya menunjukkan *Candida score* ≥ 3 (tabel 4.2). Pada penelitian yang dilakukan oleh Leon dkk.¹⁵ didapatkan insidens kandidiasis invasif pada pasien dengan *Candida score* < 3 sebesar 2,3%, sedangkan pada penelitian ini insiden kandidemia pada pasien dengan *Candida score* <3 sebesar 2,7%.

Tabel 4.2 Nilai *Candida Score* dan Insidens Kandidemia

Skor kandida	Kandidemia	%
0 (n = 4)	0	0
1 (n = 24)	0	0
2 (n = 37)	1	2,7%
3 (n = 29)	2	6,9%
4 (n = 6)	1	16,7%

Dari 100 pasien ICU terdapat 37 pasien dengan hasil kultur positif *Candida sp.* yang diisolasi dari darah, sekret saluran nafas, dan urin. Dari 37 pasien didapatkan 41 isolat *Candida sp.* karena terdapat 4 pasien dengan hasil kultur positif *Candida sp.* dari dua spesimen, yaitu 1 pasien dari darah dan BAL, 1 pasien dari darah dan urin, dan 2 pasien dari sputum dan urin (lampiran 5). Data

ini tidak jauh berbeda dengan isolat *Candida sp.* yang didapat oleh Leroy dkk.⁴¹ yaitu 37 isolat dari 93 pasien. Hasil isolasi, identifikasi dan uji sensitifitas antijamur terhadap 41 isolat *Candida sp.* terlampir. Spesies yang paling banyak dijumpai yaitu *C. tropicalis* yaitu 21 isolat, sedangkan *C. albicans* menduduki posisi kedua yaitu 10 isolat (tabel 4.3).

Tabel 4.3 Pola Kepekaan Isolat *Candida sp.* Terhadap Antijamur

Spesies Candida	Flukonazol % S	Vorikona zol % S	Caspo fungin % S	Micafu ngin % S	Amfoterisin B % S	Flucy tosin % S
<i>C.tropicalis</i> (n=21)	85,7	100	100	100	100	100
<i>C.parapsilosis</i> (n=5)	100	100	100	100	100	100
<i>C. krusei</i> (n=1)	0	100	100	100	100	0
<i>C. dubliniensis</i> (n=2)	100	100	100	100	100	100
<i>C. glabrata</i> (n=1)	0	0	100	100	100	100
<i>C. albicans</i> (n=10)	100	100	100	100	100	90
<i>C. famata</i> (n=1)	TD	TD	TD	TD	TD	TD
Total (n=41)	90	97,5	100	100	100	95

Catatan: Jumlah isolat pada beberapa spesies terlalu sedikit ($n < 10$) sehingga kemungkinan dapat menyebabkan bias

Dari hasil penelitian ini tampak kecenderungan peningkatan proporsi candida non albicans. Fenomena pergeseran epidemiologis ini memerlukan perhatian karena dari penelitian-penelitian terdahulu, *Candida non albicans* menunjukkan penurunan sensitifitas terhadap flukonazol, yang merupakan jenis antijamur yang paling banyak digunakan di rumah sakit.²⁷⁻²⁹

Dalam penelitian ini satu isolat *C. albicans* resisten terhadap flusitosin, satu isolat *C. tropicalis* menunjukkan kepekaan intermediate terhadap flukonazol, dua isolat *C. tropicalis* dan satu *C. krusei* resisten terhadap flukonazol; serta masing-masing satu isolat *C. krusei* dan *C. parapsilosis* resisten terhadap flusitosin (lampiran 4, tabel 3). Hal ini perlu ditindaklanjuti, agar dapat diambil langkah strategis untuk mencegah perkembangan angka resistensi *Candida sp.* terhadap berbagai antijamur. Dalam penelitian ini didapatkan juga satu isolat *C. famata* yang belum diketahui pola resistensinya, karena belum tersedia panelnya dalam mesin vitek.

4.2. Kesesuaian Kriteria *Candida Score* Dengan Pemberian Antijamur di ICU RSCM

Dari 100 pasien, 57 pasien mendapatkan antijamur, terdiri dari 43 pasien mendapat flukonazol dan 14 pasien mendapat micafungin (lampiran 5). Masa waktu antara masuk ICU sampai pasien mendapatkan antijamur yaitu 10,11 hari (rentang 0-41 hari). Proporsi pemberian antijamur pada pasien ICU dengan skor kandida 0 sampai dengan 4 ditampilkan pada Tabel 4.4.

Tabel 4.4 Pemberian Antijamur dan *Candida Score*

Candida Score	anti jamur n(%)		
	ya	tidak	Total
0	2(50%)	2 (50%)	4 (100%)
1	4 (17%)	20 (83%)	24 (100%)
2	21 (57%)	16(43%)	37 (100%)
3	24 (83%)	5 (17%)	29 (100%)
4	6 (100%)	0	6 (100%)
5	0	0	0
Total	57	43	100

Inisiasi antijamur sedini mungkin terbukti dapat menurunkan mortalitas pada pasien dengan kandidiasis invasif.² Pemberian anti jamur empirik pada pasien sakit kritis dengan kolonisasi *Candida sp.* atau pasien dengan faktor risiko lainnya merupakan intervensi dini yang diperlukan. Untuk melihat kesesuaian pemberian antijamur pada pasien di ICU RSCM dengan kriteria *Candida score* dilakukan analisis statistik uji *Chi-Square* (tabel 4.5).

Tabel 4.5 Krostabulasi Pemberian Antijamur Terhadap Nilai Ambang *Candida Score*

	Diberi Antijamur	Tidak diberi Antijamur	Total	p
<i>Candida score</i> ≥ 3	30 (85,7%)	5 (14,3%)	35 (100%)	<0,001
<i>Candida score</i> < 3	27 (41,5%)	38 (58,5%)	65 (100%)	
	57 (57%)	43 (43%)	100 (100%)	

Pada krostabulasi *Candida score* berdasarkan nilai ambang (kategorik) dan pemberian antijamur (kategorik) tidak ada sel dengan nilai absolut 0 dan jumlah sel dengan *expected count* di bawah 5 kurang dari 20%, sehingga syarat untuk Pearson *Chi-Square* terpenuhi (lampiran 4). Proporsi pasien yang mendapat antijamur pada kelompok pasien dengan *Candida score* ≥ 3 lebih tinggi (85,7%) dibandingkan dengan kelompok pasien dengan *Candida score* < 3 (14,3%), dan secara statistik perbedaan ini bermakna ($p < 0,001$). Terdapat kesesuaian antara pemberian antijamur pada pasien sepsis di ICU RSCM dengan kriteria *Candida score* yang secara statistik bermakna.

Namun demikian, perlu juga dicermati bahwa terdapat 27 pasien atau 41,5% dari jumlah pasien dengan *Candida score* < 3 memperoleh pengobatan antijamur. Maka jika dilihat berdasarkan kriteria *Candida score*, dari 65 pasien dengan *Candida score* < 3 , hampir setengahnya mendapatkan terapi antijamur yang tidak semestinya diberikan.

.

4.3 Pemberian Antijamur Pada Pasien Dengan Hasil Kultur Darah Positif *Candida*

Pada penelitian ini angka kematian pada pasien dengan kandidemia sebesar 100%, sedangkan angka kematian pada pasien selain kandidemia sebesar 51% (lampiran 4, tabel 4). Surveilans di Amerika Serikat tahun 1995-2002 menunjukkan bahwa angka kematian karena kandidemia pada pasien yang dirawat di ICU yaitu 50%-70%.⁵ Di Eropa, kandidiasis invasif pada pasien ICU berasosiasi dengan angka kematian sebesar 40% - 60%.^{42,43}

Sebuah penelitian meta-analisis oleh Andes dkk. mengkaji 9 penelitian, mencakup 1915 pasien kandidiasis invasif dengan *outcome* meninggal dan 1895 pasien kandidiasis invasif dengan perbaikan klinis. Penelitian tersebut mengemukakan bahwa faktor yang bermakna dalam mempengaruhi *outcome* pada penderita kandidiasis invasif antara lain; usia lanjut, keganasan, neutropenia, pemakaian obat-obatan imunosupresan, pemberian nutrisi parenteral total, pemakaian CVC dan pemakaian ventilator. Diantara semua spesies *Candida*, *C.tropicalis* berasosiasi dengan tingginya angka kematian.⁴⁴ Karakteristik empat pasien kandidemia dalam penelitian ini antara lain 100% memakai CVC dan ventilator, 75% berusia >50 tahun, 75% mendapat nutrisi parenteral total dan 25% terinfeksi oleh *C.tropicalis* (lampiran 4 tabel 5). Jika dikaitkan dengan hasil penelitian dari Andes dkk, tampak bahwa sebagian besar karakteristik pasien dengan kandidemia dalam penelitian ini sesuai dengan faktor risiko yang berasosiasi kuat dengan terjadinya kematian pada kandidiasis invasif.

Sebelum dua dekade yang lalu, *C.albicans* merupakan spesies predominan penyebab infeksi invasif oleh *Candida* yaitu 2/3 dari seluruh kasus kandidiasis invasif. Namun, selama dua dekade terakhir terjadi pergeseran epidemiologis, proporsi spesies non *albicans* sebagai penyebab kandidiasis invasif mulai meningkat hingga 50% dari seluruh kasus kandidiasis invasif. Disamping itu *Candida* non *albicans* menunjukkan adanya resisten intrinsik (*C.krusei*) atau berkurangnya sensitivitas terhadap azol (*C.glabrata*) atau terhadap echinocandin

(*C.parapsilosis*).^{45,46} Hasil studi retrospektif yang dilakukan oleh Colombo dkk. pada 22 ICU di Brazil menunjukkan bahwa pemilihan antijamur golongan ekhinokandin sebagai pilihan utama untuk kandidemia berasosiasi dengan peningkatan angka perbaikan klinis.⁴⁷

Dalam penelitian ini dari 4 pasien kandidemia, *C.albicans* hanya ditemukan pada 1 pasien (25%) sedangkan 3 pasien lainnya (75%) disebabkan oleh candida non albicans, yaitu 1 pasien dengan isolat *C.tropicalis* dan 2 pasien dengan isolat *C.parapsilosis*. Tetapi hasil uji kepekaan menunjukkan keempat isolat candida tersebut masih sensitif terhadap seluruh antijamur yang diujikan yaitu flukonazol, vorikonazol, caspofungin, micafungin, amfoterisin B, dan flusitosin (tabel 4.6).

Tabel 4.6. Hasil Uji Kepekaan Isolat *Candida* sp. Dari Sampel Darah

No	inisial	Spesies Candida	Fluko-nazol	Voriko-nazol	Caspo-fungin	Mica-fungin	Amfo-terisin B	Flucy-tosin
1	MA	<i>C.parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S
2	KU	<i>C.parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S
3	TL	<i>C.albicans</i>	S	S	S	S	S	S
4	KT	<i>C.tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S

Dari empat pasien kandidemia, 2 pasien mendapat terapi definitif dengan flukonazol, 1 pasien mendapat terapi definitif dengan micafungin, dan 1 pasien tidak sempat mendapat terapi antijamur karena pasien meninggal 1 hari sebelum hasil kultur darah didapatkan (tabel 4.7).

Tabel 4.7 Pemberian Antijamur Pada Pasien Kandidemia

No	inisial	No. RM*	Tanggal Kultur	CS *	Tanggal Antijamur	Antijamur	Outcome
1	MA	378-56-99	23-03-2015	4	29-03-2015	flukonazol	†19-4-2015
2	KU	402-71-27	31-03-2015	2	02-04-2015	tidak	†02-4-2015
3	TL	403-89-09	22-04-2015	3	30-04-2015	flukonazol	†12-5-2015
4	KT	407-67-48	01-09-2015	3	06-09-2015	micafungin	†11-9-2015

*RM: Rekam Medis

*CS: *Candida* score

* † : meninggal

Tiga orang pasien kandidemia memiliki *Candida score* ≥ 3 , tetapi tidak mendapat terapi empirik antijamur sebelum hasil kultur darah positif candida didapatkan. Menurut studi retrospektif oleh Morrel dkk., menunda pemberian antijamur hingga melebihi 12 jam sejak pengambilan sampel darah pada pasien yang kemudian mendapatkan hasil kultur darah positif candida, berhubungan dengan peningkatan angka kematian dua kali lipat.⁹ Pemberian antijamur sedini mungkin pada pasien terduga kandidiasis invasif dapat menurunkan angka kematian.⁴⁸

4.4 Hubungan *Candida Score* Dengan Perbaikan Klinis

Hasil akhir dari 100 pasien ICU yang dilibatkan dalam penelitian ini sebanyak 47% pasien menunjukkan perbaikan klinis sehingga akhirnya diekstubasi, dapat bernafas spontan dan kemudian dipindahkan ke bangsal atau ke HCU. Sebanyak 53% pasien tidak menunjukkan perbaikan, yaitu 50% pasien meninggal di ICU, 2% pasien pulang paksa atas keinginan keluarga, dan 1% pasien tetap berada di ICU (lampiran 4 tabel 6). Dilakukan analisis dengan uji *chi square* untuk melihat perbedaan proporsi *outcome* pasien berdasarkan nilai ambang dari *Candida score* (tabel 4.8) .

Tabel 4.8 Krostabulasi Nilai Ambang *Candida Score* dengan Perbaikan Klinis

	tidak ada perbaikan	ada perbaikan	Total	p
<i>Candida score</i> ≥ 3	25 (71,4%)	10 (28,6%)	35 (100%)	0,007
<i>Candida score</i> < 3	28 (43,1%)	37 (56,9%)	65 (100%)	
Total	53 (53%)	47 (47%)	100 (100%)	

Dari tabel 4.8 dapat dilihat bahwa proporsi pasien yang tidak menunjukkan perbaikan lebih tinggi (71,4%) dibandingkan pasien yang mendapat perbaikan klinis (28,6%) pada kelompok pasien dengan skor candida ≥ 3 ; sedangkan pada kelompok pasien dengan *Candida score* < 3 terjadi yang sebaliknya. Secara statistik perbedaan ini bermakna ($p=0,007$).

Sepsis berat dan syok sepsis merupakan penyebab terbanyak kematian di ICU dengan angka kematian sebesar 30% - 50%.⁵⁰ Untuk kandidiasis invasif, jika disertai komplikasi dengan syok sepsis, angka kematian sebesar >60%.^{49,51} Dalam penelitian ini pada kelompok pasien dengan *Candida score* <3, proporsi pasien sepsis sebesar 47,7% dan pasien dengan sepsis berat/ syok sepsis sebesar 52,3% (47,7% sepsis berat dan 4,6% syok sepsis). Sedangkan pada kelompok pasien dengan *Candida score* ≥ 3 , proporsi pasien sepsis berat/ syok sepsis sebesar 100% (74,3% sepsis berat dan 25,7% syok sepsis). Keadaan ini menjelaskan bahwa pada kelompok pasien dengan *Score candida* ≥ 3 proporsi pasien yang tidak mendapatkan perbaikan lebih tinggi daripada proporsi pasien yang mendapatkan perbaikan, dan sebaliknya pada kelompok pasien dengan *Candida score* <3.

4.5 Keterbatasan Penelitian:

1. Beberapa pasien tidak memungkinkan untuk diambil dengan lengkap spesimennya disebabkan kondisi anuria atau sputum tidak produktif atau tidak mendapat izin dari dokter jaga ICU karena pertimbangan tertentu.
2. Spesimen hanya diambil dan diperiksa satu kali oleh karena keterbatasan biaya. Hal ini memungkinkan isolat *Candida sp.* tidak terdeteksi jika munculnya beberapa waktu setelah kultur pertama dilakukan.
3. Untuk mengidentifikasi adanya kolonisasi oleh *Candida sp.*, pengambilan sampel terbatas pada urin dan sekret saluran nafas, sedangkan kultur swab luka, swab rektal dan tenggorok tidak dilakukan.
4. Riwayat terapi antijamur pasien sebelum masuk ICU tidak diketahui, sehingga ada kemungkinan negatif palsu untuk kejadian kandidiasis invasif.

BAB 5

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1 Kesimpulan

1. Dari 100 pasien ICU yang menjadi subjek penelitian ini didapatkan proporsi pasien dengan *Candida score* ≥ 3 sebesar 35%, dan pasien dengan *Candida score* < 3 sebesar 65%. Dalam penelitian ini tidak kami dapatkan pasien dengan *Candida score* =5.
2. Sebagian besar pemberian antijamur pada pasien ICU RSCM sudah sesuai dengan kriteria *Candida score*, dan secara statistik bermakna ($p < 0,001$).
3. Tiga dari empat pasien dengan kandidemia mempunyai *Candida score* ≥ 3 tetapi tidak mendapatkan antijamur empirik sebelum hasil kultur darah positif candida didapatkan.
4. Terdapat asosiasi yang bermakna secara statistik antara peningkatan nilai *Candida score* dengan peningkatan proporsi pasien yang tidak mendapatkan perbaikan klinis ($p = 0,007$).

5.2 Saran

1. Perlu dilakukan sosialisasi kepada klinisi bahwa penting dilakukan penghitungan *Candida score* untuk pasien ICU guna mencegah keterlambatan pemberian antijamur dan mencegah pemberian antijamur empirik yang berlebihan.
2. Angka kematian pada pasien kandidemia dalam penelitian ini 100%, perlu dilakukan sebuah studi pada pasien yang terdiagnosis kandidiasis invasif untuk mengetahui faktor risiko yang berasosiasi dengan terjadinya kematian dan pendekatan yang dapat menunjang keberhasilan terapi.
3. Perlu dilakukan penelitian lanjutan secara prospektif dan dilakukan kultur serial dan pemeriksaan kultur dari site non steril dilakukan pada sekret saluran nafas, urin, swab luka, swab rektal dan swab tenggorok.

Daftar Pustaka

1. Lamagni TL, Evans BG, Shigematsu M, Johnson EM. Emerging trends in the epidemiology of invasive mycoses in England and Wales (1990–1999). *Epidemiol Infect.* 2001 Jun 1;126(03):397-414.
2. Oberoi J. Invasive candidiasis. *J Int Med Sci Acad* 2010;23:25-8.
3. Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Annals Intensive Care.* 2011;1:37.
4. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, Carlet J, Reynes J, Rosenheim M, Regnier B, Lortholary O. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit Care Med.* 2009 May 1;37(5):1612-1618.
5. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* (2004) 39 (3): 309-317
6. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent J-L. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: Analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med.* 2011;39:665-670.
7. Ibanez-Nolla J, Nolla-Salas M, León MA, García F, Marrugat J, Soria G, Díaz RM, Torres-Rodríguez JM. Early diagnosis of candidiasis in non-neutropenic critically ill patients. *J Infect.* 2004;48:181-192.
8. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infec Dis.* 2006 Jul 1;43:25-31.
9. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 3640-3645.
10. Hsueh PR, Graybill JR, Playford EG, Watcharananan SP, Oh MD, Ja'alam K, Huang S, Nangia V, Kurup A, Padiglione AA. Consensus statement on the management of invasive candidiasis in Intensive Care Units in the Asia-Pacific Region. *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Sep 30;34(3):205-209.
11. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, Kauffman CA, Kett D, Larsen RA, Morrison V, Nucci M. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microb Infect Dis.* 2007 Apr 1;26(4):271-276.
12. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmonts J-M. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis?. *Crit Care Med.* 2003;31:752-757.
13. Paphitou NI, Ostrosky-Zeichner L, Rex JH. Rules for identifying patients at increased risk for candidal infections in the surgical intensive care unit:

- approach to developing practical criteria for systematic use in antifungal prophylaxis trials. *Med Mycol.* 2005;43:235-243.
14. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Álvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MÁ, EPCAN Study Group. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med.* 2006;34:730-737.
 15. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, Balasini C, Utande-Vázquez A, de Molina FJ, Blasco-Navalproto MA, López MJ. Usefulness of the "Candida score" for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2009;37:1624-1633.
 16. Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, Lemaire C, Parmentier E, Devos P, Leroy O. Evaluation of "Candida score" in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. *Annals Intensive Care.* 2011 Nov 30;1(1):p.1.
 17. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, Moran GJ, Abraham E, Trzeciak S, Huang DT, Osborn T, Stevens D, Talan DA, Program ED. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Annals Emergency Med.* 2006 Jul 31;48(1):54-e1.
 18. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013 Feb 1;39(2):165-228.
 19. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Régnier B. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults: a multicenter prospective study in intensive care units. *JAMA.* 1995 Sep 27;274(12): 968-974.
 20. Mahon CR, Manuselis Jr G. Medically significant fungi. in: Mahon CR, Lehman DC, Manuselis Jr G. *Textbook of diagnostic microbiology.* 5 Ed. Maryland Heights: Elsevier Health Sciences; 2014. p. 589-621.
 21. Anaissie EJ, Dignani MC, Solomkin JS. Candida. in: Anaissie EJ, Elias J, Pfaller MA. *Clinical Mycology.* 2 ed. Philadelphia. Elsevier; 2009.p. 197-230.
 22. Murray P, Baron EJ, Jorgensen JH, Lndry ML, Pfaller MA. Candida, Cryptococcus, and other Yeast of medical importance. in: Murray P, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology.* 7 ed. Philadelphia: Elsevier. Inc; 2013.p. 1762-1772.
 23. Edwards JE., Candida Species. in: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R., *Principles and practice of infectious diseases.* Philadelphia. Elsevier Health Sciences; 2014 Aug 28.; 2010. p. 3225-3235.
 24. van de Veerdonk FL, Kullberg B-J, Netea MG. Pathogenesis of invasive candidiasis. *Curr Crit Care.* 2010;16:453-459.
 25. Lau AF, Kabir M, Chen SC, Playford EG, Marriott DJ, Jones M, Lipman J, McBryde E, Gottlieb T, Cheung W, Seppelt I. Candida colonization as

- a risk marker for invasive candidiasis in mixed medical-surgical intensive care units: development and evaluation of a simple, standard protocol. *J Clin Microb.* 2015 Apr 1;53(4):1324-1330.
26. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, Chawla V, Young J, Hadley S. Factors associated with candidemia caused by non-albicans *Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *Clin Infect Dis.* 2008 Apr 15;46(8):1206-1213.
 27. Chakrabarti A, Ghosh A, Batra R, Kaushal A, Roy P, Singh H. Antifungal susceptibility pattern of non-albicans *Candida* species & distribution of species isolated from Candidaemia cases over a 5 year period. *Ind J Med Research* 1996;104:171-176.
 28. Deorukhkar SC, Saini S, Mathew S. Non-albicans *Candida* infection: an emerging threat. *Interdisciplinary perspectives Infect Dis.* 2014.
 29. Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National surveillance of nosocomial blood stream infection due to species of *Candida* other than *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. *Diagnostic Microb Infect Dis.* 1998;30:121-129.
 30. Wahyuningsih R, Rozalyani A, El Jannah SM, Amir I, Prihartono J. Kandidemia pada neonatus yang mengalami kegagalan terapi antibiotik. *Majalah Kedokteran Indonesia* 2008;58:110-115.
 31. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, Flowers ME, Corey L, Boeckh M. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood.* 2000 Sep 15;96(6):2055-2061.
 32. Martino R, Subira M. Invasive fungal infections in hematology: new trends. *Annals Hematol.* 2002;81:233-243.
 33. Pfaller M, Messer S, Boyken L, Tendolkar S, Hollis R, Diekema D. Geographic variation in the susceptibilities of invasive isolates of *Candida glabrata* to seven systemically active antifungal agents: a global assessment from the ARTEMIS Antifungal Surveillance Program conducted in 2001 and 2002. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3142-3146.
 34. Hazen KC, Howel SA. Mycology and antifungal susceptibility testing. in: Isenberg HD. *Clinical Microbiology Procedures Handbook.* 2 ed. Washington, DC: ASM Press; 2007. p. 8.1.1-8.10.1.
 35. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdogli S, Bille J. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Dec 1;18(s7):19-37.
 36. Lipsett PA. Clinical trials of antifungal prophylaxis among patients in surgical intensive care units: concepts and considerations. *Clin Infect Dis.* 2004 Oct 15;39(Supplement 4):S193-199.
 37. Calandra T, Marchetti O. Clinical trials of antifungal prophylaxis among patients undergoing surgery. *Clin Infect Dis.* 2004;39:S185-S192.

38. Bassetti M, Mikulska M, Viscoli C. Bench-to-bedside review: therapeutic management of invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care*. 2010;14:1.
39. Weinstein RA, Rex JH, Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1191-1200.
40. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, Filler SG, Fisher JF, Kullberg BJ, Zeichner LO, Reboli AC. Clinical practice guidelines for the management candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009 Mar 1;48(5):503-535.
41. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW. Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group. *Clin Infect Dis*. 2008 Jun 15;46(12):1813-1821.
42. Lortholary O RC, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F, French Mycosis Study Group. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002--2010)}. *Intensive Care Med*. 2014;40:1303-1312.
43. Leroy O BS, Gangneux JP, Mira JP, Devos P, Dupont H, Montravers P, Perrigault PF, Constantin JM, Guillemot D, Azoulay E. Systemic antifungal therapy for proven or suspected invasive candidiasis: the AmarCAND 2 study. *Annals Intensive Care*. 2016;6(1):1.
44. Andes DR SN, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, Sobel JD, Pappas PG, Kullberg BJ, . Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis*. 2012;12.
45. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care*. 2010; 16:445-452.
46. Parkins MD SD, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60:613-618.
47. Colombo AL GT, Sukienik T, Pasqualotto AC, Andreotti R, Queiroz-Telles F, Nouér SA, Nucci M. . Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. . *Intensive Care Med*. 2014;Oct 1;40(10):1489-1498.
48. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis*. 2012; 54:1739-1746.
49. Delaloye J., Calandra T., Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence* 5:1, 161–169; January 1, 2014;

50. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001; 29:1303–1310.
51. Guzman JA, Tchokonte R, Sobel JD. Septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of shock development. *J Clin Med Res*. 2011; 3:65-71.