



Volume 8
Nomor 1
Januari 2022

E-ISSN 2541-4275

P-ISSN 0853-7720

JURNAL

PENELITIAN DAN KARYA ILMIAH
LEMBAGA PENELITIAN UNIVERSITAS TRISAKTI

Terakreditasi SINTA 5 oleh Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi Republik Indonesia, Nomor 23/E/KPT/2019 tanggal 8 Agustus, berlaku mulai dari 1 Oktober 2018 hingga 30 September 2023

j. penelitian. karya ilmiah. lembaga
penelitian. universitas. trisakti

Vol.
8

No.
1

pp
1 - 189

P-ISSN
0853-7720



Vol.8 No.1 Januari 2023

ISSN (p): 0853-7720, ISSN (e): 2541-4275

DEWAN REDAKSI

KETUA EDITOR

Rini Setiati ID Scopus 57200731324 FTKE – Universitas Trisakti

WAKIL KETUA EDITOR

Winnie Septiani ID Scopus 55350716400 FTI- Universitas Trisakti

EDITOR

- Nurhikmah Budi Hartanti ID Scopus [57211574556] - FTSP - Universitas Trisakti
- Rosyida Permatasari ID Scopus [36548948000] FTI- Universitas Trisakti
- Rani Kurnia ID Scopus [57202498292] - FTTM - Institut Teknologi Bandung
- Oknovia Susanti ID Scopus [57193803989] - FT - Universitas Andalas
- Syifa Saputra ID Scopus [57200986449] - Universitas Al Muslim, Aceh
- Indah Widiyaningsih ID Scopus [57218204019] - UPN Veteran Yogyakarta
- Ira Herawati ID Sinta [6020520] - Universitas Islam Riau
- Fafurida ID Scopus [57196196903] - Universitas Negeri Semarang
- Yenny ID Scopus [37076227300] - FK - Universitas Trisakti

MITRA BEBESTARI

- Astri Rinanti ID Scopus [56034516500] - Lembaga Penelitian - Universitas Trisakti
- KRT Nur Suhascaryo ID Scopus [57193690188] - UPN Veteran Yogyakarta
- Leila Mona Ganiem Sinta ID [598750] - Universitas Mercu Buana
- Dian Utami Sutiksno ID Scopus 57195229091 – Politeknik Negeri Ambon

PENERBIT

Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat Universitas Trisakti, Jakarta

TENTANG JURNAL

Jurnal Penelitian dan Karya Ilmiah Lembaga Penelitian Universitas Trisakti, adalah jurnal yang diterbitkan oleh Lembaga Penelitian Universitas Trisakti untuk memberikan wadah kepada para peneliti untuk menyebarluaskan pengetahuan dan kemampuan yang dimiliki dalam bentuk hasil penelitian maupun karya ilmiah terpublikasi. Jurnal ini untuk mempublikasikan berbagai isu-isu terkini yang berkaitan dengan bidang ilmu pengetahuan baik sains, sosial maupun budaya.



LINGKUP JURNAL

Jurnal Penelitian dan Karya Ilmiah Lembaga Penelitian Universitas Trisakti berisi artikel penelitian, pengembangan konseptual, tinjauan kritis yang berkaitan dengan bidang ilmu multi disiplin seperti teknik, kebumihan, sipil dan arsitektur, kedokteran, kedokteran gigi, ekonomi dan bisnis, hukum, lingkungan dan arsitektur lansekap, seni dan desain. Jurnal Penelitian dan Karya Ilmiah Lembaga Penelitian Universitas Trisakti

PROSES PENINJAUAN

Jurnal Penelitian dan Karya Ilmiah Lembaga Penelitian Universitas Trisakti, menggunakan sistem pengiriman paper dan *review online*. Pengiriman naskah dan *peer review* dari setiap artikel harus dikelola menggunakan sistem ini dan berdasarkan Kebijakan *Peer Review Policy* sebagai berikut.

- Editorial Penelitian dan Karya Ilmiah bertanggung jawab atas pemilihan makalah dan pemilihan *reviewer*.
- Artikel biasanya harus direview oleh setidaknya dua *reviewer* independen.
- Reviewer tidak mengetahui identitas penulis, dan penulis juga tidak mengetahui identitas *reviewer* (*double blind review*)
- Proses *review* akan mempertimbangkan kebaruan, objektivitas, metode, dampak ilmiah, kesimpulan, dan referensi.
- Editor akan mengirimkan keputusan akhir tentang paper yang dikirim kepada *author* yang sesuai berdasarkan rekomendasi *reviewer*.
- Dewan Editorial Penelitian dan Karya Ilmiah akan melindungi kerahasiaan semua materi yang diserahkan ke jurnal dan semua komunikasi dengan *reviewer*.

CEK PLAGIARISMAE

Jurnal Penelitian dan Karya Ilmiah Lembaga Penelitian Universitas Trisakti, Dewan Redaksi akan memastikan bahwa setiap artikel yang diterbitkan tidak akan melebihi Skor kesamaan 30%. Skrining plagiarisme akan dilakukan oleh Dewan Editorial menggunakan Grammarly® Plagiarism Checker dan layanan skrining plagiarisme Turnitin.

KEBIJAKAN AKSES TERBUKA

Jurnal Penelitian dan Karya Ilmiah Lembaga Penelitian Universitas Trisakti mempunyai kebijakan open akses terhadap konten jurnal dengan prinsip memajukan pertukaran pengetahuan secara global

DAFTAR ISI

Radikal Bebas sebagai Faktor Risiko Penyakit Katarak Terkait Umur DOI : https://doi.org/10.25105/pdk.v8i1.15160 Noviani Prasetyaningsih, Monica Dwi Hartanti, Isa Bella	1 – 7
Efek Aliran non-Darcy Pada Desain <i>Hydraulic Fracturing</i> di Reservoir Permeabilitas Rendah DOI : https://doi.org/10.25105/pdk.v8i1.14418 Ari Febriana Kabisat, Rini Setiati, Suryo Prakoso	8 - 18
<i>An Overview of Escherichiae Coli Contamination in Refill Drinking Water Depot In Pasar Minggu District</i> DOI : https://doi.org/10.25105/pdk.v8i1.15080 Rudy Pou, Risna M. Riskawa, Rachel Marlina, Bedwina Rachmayanti, Farra Assyifa Rizqy, Nabillah Putri Amiyanti	19 - 29
Analisis Bentuk Ruang Dan Akustik Pada Perancangan Ruangan Teater Gedung Pertunjukan Seni DOI : https://doi.org/10.25105/pdk.v8i1.14491 Nurul Safika Utami, Nurhikmah Budi Hartanti, Rita Walaretina	30 - 42
Perubahan Guna Lahan dan Struktur Ekonomi pada Lokasi Pengembangan Desa Wisata DOI : https://doi.org/10.25105/pdk.v8i1.14721 Ulfah Nur'Azmi, Endrawati Fatimah, Anindita Ramadhani	43 - 53
Pengaruh Diameter Blade Tipe Lurus Terhadap Efisiensi Turbin Vorteks Menggunakan Metode CFD DOI : https://doi.org/10.25105/pdk.v8i1.14861 Ari Andriyan, Rosyida Permatasari	54 - 65
Hubungan Skor Paparan Matahari Dengan Hasil Skrining Rhinitis Alergi DOI : https://doi.org/10.25105/pdk.v8i1.14935 Silvi Zahra Rosita, Donna Adriani, Mustika Anggiane Putri	65 - 72
Analisis Karakteristik Pengguna Pada Pemilihan Moda Angkutan Umum Jalur Blok M - Bundaran HI DOI : https://doi.org/10.25105/pdk.v8i1.14712 Alfath Musthofawi, Rahel Situmorang, Martina Cecilia Adriana	73 - 84
Elemen <i>Creative Placemaking</i> Pada Desain Ruang Publik Untuk Memperkuat Karakter Suatu Tempat DOI : https://doi.org/10.25105/pdk.v8i1.14489 Wishesha Citra Wardhani, Nurhikmah Budi Hartanti, Hardi Utomo	85 - 98
Diagnosis dan Tatalaksana Anemia Defisiensi Besi pada Anak Usia 0 – 18 Tahun DOI : https://doi.org/10.25105/pdk.v8i1.15079 Nathalia Ningrum, Dita Setiati, Meiriani Sari	99 – 111
Program <i>Corporate Social Responsibility</i> (CSR) Bidang Kesehatan PT Freeport Indonesia di Era Pandemi COVID-19 DOI : https://doi.org/10.25105/pdk.v8i1.15094 Gita Handayani Tarigan, Maria R. Nindita Radyati, Maria Ariesta Utha	112 - 124

- Uji Klinis : Evaluasi Kejadian Mata Kering Setelah Operasi Fakoemulsifikasi Menggunakan Kuesioner DEQ-5 125 - 133
 DOI : <https://doi.org/10.25105/pdk.v8i1.15093>
Anggraeni Adiwardhani, Husnun Amalia, Noviani Prasetyaningsih, Erlani Kartadinata
- Tumbuh Kembang Bayi dengan Labiognatopalatoschizis 134 - 143
 DOI : <https://doi.org/10.25105/pdk.v8i1.15092>
Dita Setiati, Nisa Shafira
- Gangguan Pendengaran Akibat Paparan Toluene 144 - 163
 DOI : <https://doi.org/10.25105/pdk.v8i1.15096>
Alvin Mohamad Ridwan, Ade Dwi Lestari
- Penggunaan Skor Kandida Untuk Pemberian Antijamur Rasional Pada Pasien ICU Dengan Risiko Candidiasis Invasif 164 - 176
 DOI : <https://doi.org/10.25105/pdk.v8i1.15107>
Isa Bella, Monica Dwi Hartanti, Noviani Prasetyaningsih, Husnun Amalia
- Hubungan antara Sikap Karyawan terhadap Sistem Kerja Hybrid dengan Produktivitas Kerja 177 - 189
 DOI : <https://doi.org/10.25105/pdk.v8i1.15108>
Rika Ibrahim, Kurniasari

Isa Bella I

by Isa Bella

Submission date: 25-Sep-2022 09:03AM (UTC+0700)

Submission ID: 1908045406

File name: r_Rasional_Pada_Pasien_ICU_Dengan_Risiko_Kandidiasis_Invasif.doc (496.5K)

Word count: 3369

Character count: 22149

Penggunaan Skor Kandida Untuk Pemberian Antijamur Rasional Pada Pasien ICU Dengan Risiko Kandidiasis Invasif

Isa Bella¹, Monica Dwi Hartanti², Noviani³, Husnun Amalia⁴
1-4: Faculty of medicine, Trisakti University

PENDAHULUAN

Pasien yang dirawat di ICU baik dengan atau tanpa pembedahan, mempunyai risiko tinggi terserang kandidiasis invasif.¹ 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.² Dari penelitian yang dilakukan oleh Dasgupta dkk. pada tahun 2015 di India timur, *Candida sp.* merupakan patogen penyebab infeksi nosokomial ketiga terbanyak di ICU, yaitu sebesar 15%.³

Tatalaksana untuk kandidiasis invasif masih merupakan tantangan, karena belum tersedia metode diagnostik cepat yang cukup terpercaya, hal ini mengakibatkan pemberian antijamur menjadi terlambat. Angka kematian yang disebabkan oleh kandidiasis invasif cukup tinggi, studi prospektif di 29 ICU di Spanyol pada tahun 2010 sampai 2011 menunjukkan angka kematian karena kandidiasis invasif di ICU dalam 30 hari sejak diagnosis kandidemia ditegakkan adalah 47%.⁴ Pemberian anti jamur empirik pada pasien sakit kritis dengan kolonisasi *Candida sp.* atau pasien dengan faktor risiko lainnya merupakan intervensi dini yang diperlukan. Menurut studi oleh Leroy dkk., pemberian antijamur sedini mungkin pada pasien sakit kritis terduga kandidiasis invasif di ICU dapat menurunkan angka kematian.⁵ Namun demikian, pemberian antijamur empirik yang luas dan tidak spesifik dapat meningkatkan biaya pengobatan yang tidak perlu dan meningkatkan risiko terjadinya resistensi terhadap antijamur.⁶

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.

Sistem skoring yang dapat digunakan pada pasien ICU dan mempunyai sensitifitas serta spesifisitas yang cukup baik yaitu Skor Kandida yang diciptakan oleh Leon dkk. Sistem skoring ini sudah dibuktikan efektifitasnya melalui studi prospektif multisenter pada tahun 2009. memiliki sensitifitas sebesar 81% dan spesifisitas 74%.⁷

Sepsis

Sepsis merupakan penyebab utama terjadinya morbiditas dan mortalitas pada pasien yang dirawat di ICU. Sepsis adalah respon sistemik yang destruktif disebabkan oleh adanya infeksi, baik yang telah terbukti ataupun masih terduga. Respon ini dapat berkembang ke arah syok sepsis yaitu sepsis disertai hipotensi yang tidak membaik walaupun telah mendapat resusitasi cairan yang adekuat. *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) merupakan konsensus internasional untuk menegakkan diagnosis sepsis dan syok sepsis serta tatalaksananya yang bertujuan untuk menurunkan angka kematian akibat sepsis di seluruh dunia. Panduan dari *Surviving Sepsis Campaign* dipublikasikan secara berkala, edisi keempat dipublikasikan oleh Critical Care Medicine pada November 2021.⁸

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. Identifikasi dini dan tatalaksana yang adekuat pada beberapa jam pertama sejak terjadinya sepsis dapat memperbaiki klinis pasien.

Candida sp.

Candida sp. 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*. 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*.⁹

Beberapa *Candida* sp. merupakan patogen oportunistik yang pada keadaan normal dapat berkolonisasi sebagai flora normal di mukosa rongga mulut, saluran cerna, dan vagina. *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.¹⁰

Faktor virulensi *Candida* antara lain;

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 kerusakan 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.¹¹

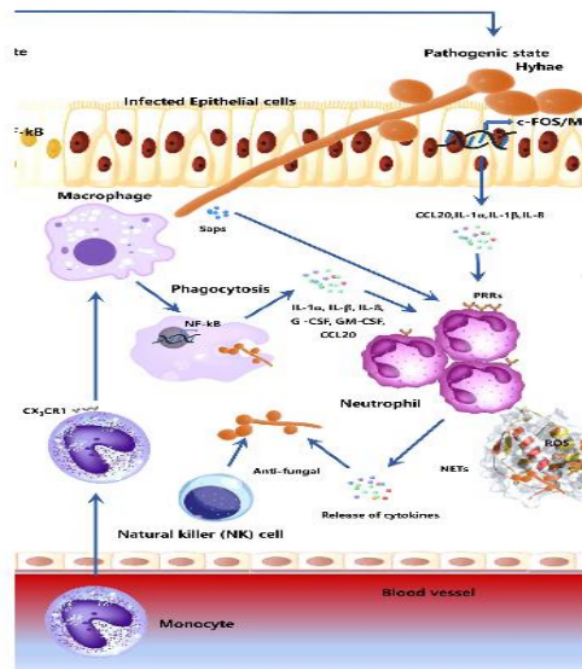
Reaksi Sistem Kekebalan Tubuh Terhadap Candida

Kekebalan terhadap infeksi oleh *Candida sp.* 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 sp.*, 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*.¹⁰

Kekebalan di Mukosa Terhadap *Candida*

Tingkat pertumbuhan *Candida sp.* di mukosa dikontrol oleh sistem kekebalan tubuh di daerah mukosa, sehingga terbentuk keseimbangan. Lapisan sel epitel merupakan barier fisik terhadap invasi *Candida sp.* 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 sp.* di mukosa. IL-17 berfungsi menarik neutrofil ke tempat infeksi, sedangkan IL-22 menginduksi produksi defensin.¹²



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 perusakan 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*.¹⁰

Monosit yang terdapat di dalam aliran darah dan makrofag yang terdapat di jaringan menghasilkan sitokin pro-inflamasi yang akan merekrut dan

mengaktivasi 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.

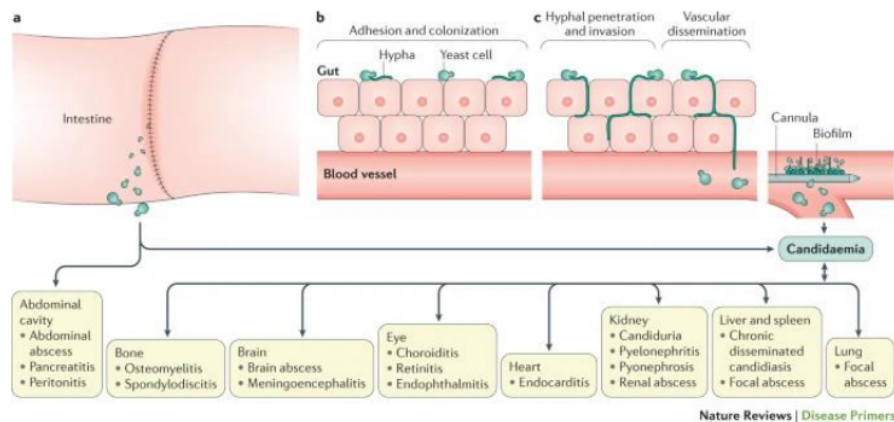
Jika candida menginvasi aliran darah ataupun jaringan, sel *T helper* 1 (Th1) akan mengaktivasi neutrofil untuk melakukan fagositosis dan mengeluarkan *reactive oxygen species* (ROS) yang akan merusak sel Candida. Selain itu, makrofag yang teraktivasi akan menghasilkan TNF dan *caspase-1 dependent IL-1* 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.

Faktor Risiko Terjadinya Kandidiasis Invasif

Prevalensi kolonisasi candida sebagai komensal pada tubuh manusia bergantung pada latar belakang dan kondisi individu, 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.¹³ Dalam keadaan normal, manusia dapat mengendalikan kolonisasi candida, tetapi pada keadaan tertentu pertumbuhan candida menjadi berlebihan dan dapat menyebabkan infeksi invasif yang mengancam jiwa.¹⁴

Terjadinya kandidiasis invasif disebabkan oleh banyak faktor, tetapi faktor yang paling berpengaruh yaitu kolonisasi Candida, gangguan keutuhan barrier fisik, dan defek respon imun yang bertugas mengendalikan invasi Candida di mukosa.²⁴ Keutuhan mukosa sebagai barrier 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 dapat menghambat pertumbuhan Candida. Pemakaian antibiotik spektrum luas ataupun antibiotik multipel yang menekan flora normal dapat menyebabkan pertumbuhan Candida yang tidak terkendali (*overgrowth*).¹⁵



Meningkatnya Angka Resistensi Candida Terhadap Antijamur

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. Penelitian oleh 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*.¹⁶

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. Namun, proporsi *Candida glabrata* dan *Candida non albicans* lainnya sebagai penyebab infeksi menunjukkan peningkatan.

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.

Patogenesis Terjadinya Kandidiasis Invasif Pada Pasien ICU

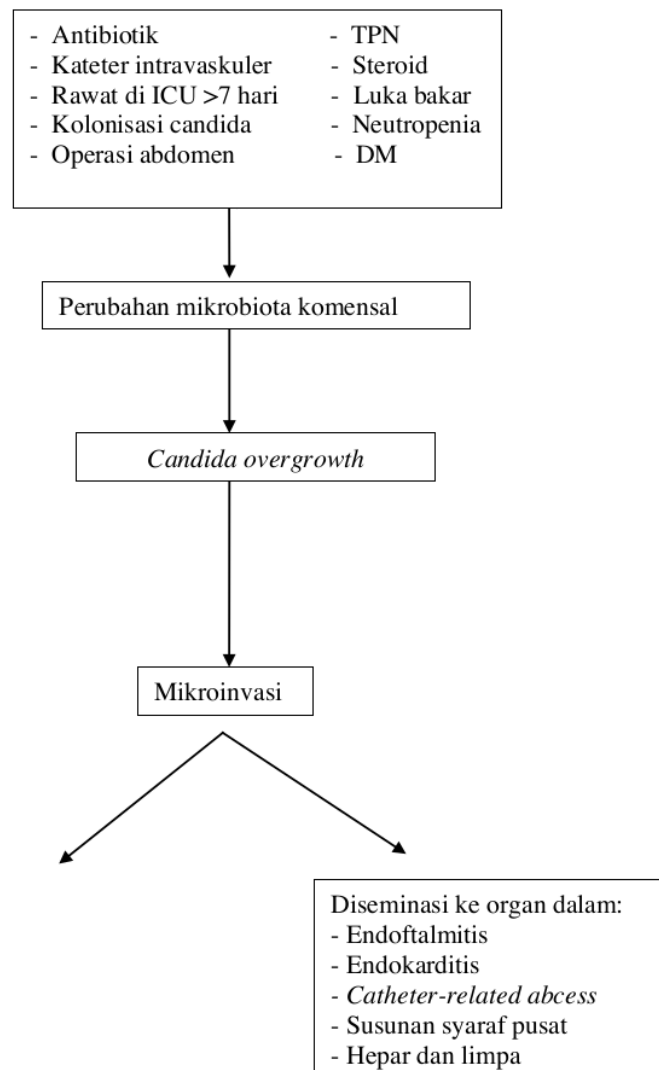
Pada banyak kasus, kandidemia berasal dari candida endogen, tetapi dapat juga dari transmisi antar individu. Di dalam fasilitas kesehatan, penularan dapat terjadi antar pasien secara langsung, atau bisa juga melalui tenaga kesehatan, melalui alat-alat kesehatan. Sumber penularan dapat pula dari cairan infus yang terkontaminasi.¹⁴

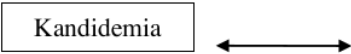
Infeksi invasif oleh candida pada organ-organ dalam sering disebabkan oleh kandidemia yang tidak terdiagnosis, sehingga tidak diterapi. Selain itu dapat juga disebabkan oleh inokulasi langsung dari alat invasif, misalnya kandidiasis peritoneal pada pasien yang memakai kateter dialisis peritoneal, atau pada pasien pasca operasi usus dengan teknik laparotomi.¹⁵

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.¹ Patogenesis kandidiasis invasif ini didahului oleh adhesi, dilanjutkan dengan kolonisasi, kemudian diseminasi, seperti tampak pada gambar 2.

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.¹⁰





Kandidemia

Gambar 2 Patogenesis Kandidiasis Invasif Pada Pasien ICU

Diolah kembali dari Mandel et al. in Principles and practice of infectious diseases.

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.¹¹

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).¹⁷

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). 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.¹⁸

Pasien yang membutuhkan terapi profilaksis antijamur, antara lain pasien neutropenia dan pasien yang baru saja menjalani operasi abdomen atau baru saja mengalami perforasi saluran cerna. Penggunaan antijamur profilaksis secara luas untuk pasien ICU tidak dianjurkan, mengingat risiko timbulnya resistensi antijamur dan beban ekonomi, serta toksisitas yang tidak perlu.¹⁹

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 sensitivitas pemeriksaan mikrobiologis pada cairan steril tubuh dan bukti yang menunjukkan bahwa keterlambatan diagnosis dan terapi meningkatkan angka kematian secara bermakna pada kandidiasis invasif.¹⁸

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 ² pada pasien sakit kritis dengan faktor risiko kandidiasis invasif, mengalami demam persisten dan terdapat bukti mikrobiologis adanya kolonisasi candida pada cairan non steril tubuh.¹⁷ Terapi pre-emptif 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 didaptkannya isolat jamur dari darah atau cairan steril tubuh lainnya atau dari jaringan, maka terapi antijamur yang diberikan disebut terapi definitif.¹⁸

Sistem Skoring Kandida

Pada tahun 2009 dari hasil penelitian prospektif observasional terhadap 1699 pasien sakit kritis dewasa non neutropenia di ICU, Leon dkk. membuktikan sistem skoring yang disebut *Candida score* mempunyai sensitivitas 81% dan spesifisitas 74%. Sistem skoring ini dapat digunakan pada pasien sakit kritis di ICU dengan atau tanpa riwayat operasi.⁷

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 syok sepsis. Poin untuk masing-masing elemen sistem *Candida score* adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Komponen Skor kandida

Variabel	Poin
Kolonisasi multifokal Candida	1
Riwayat pembedahan	1
Nutrisi parenteral total	1
Tanda klinis syok sepsis	2

Pasien dengan nilai *Candida score* ≥ 3 patut diberikan terapi empirik antijamur sambil menunggu hasil kultur.

Studi prospektif yang dilakukan oleh Leon membuktikan bahwa *Candida score* dapat membedakan secara bermakna, baik secara statistik maupun klinis antara kolonisasi yang tidak perlu diterapi antijamur dan kandidiasis invasif yang memerlukan terapi antijamur segera pada pasien sakit kritis non neutropenia di ICU.⁷

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. Klinisi membutuhkan tersedianya pedoman pemberian antijamur empirik untuk pasien ICU guna mencapai hasil klinis yang diharapkan dan menghindari penggunaan antijamur yang berlebihan. Peningkatan

spesifisitas pemberian antijamur empirik untuk pasien yang memiliki risiko menderita kandidiasis invasif dapat mengurangi biaya pengobatanyang tidak diperlukan dan mengurangi laju timbulnya resistensi terhadap obat antijamur. Skor Kandida dari Leon merupakan prediktor klinis yang dapat menjadi pilihan sebagai panduan pemberian antijamur empirik untuk pasien dewasa yang dirawat di ICU.

DAFTAR PUSTAKA

1. Thomas-Rüddel DO, Schlattmann P, Pletz M, Kurzai O, Bloos F. Risk Factors for Invasive Candida Infection in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2022 Feb;161(2):345-355. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.081. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34673022; PMCID: PMC8941622.
2. 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.
3. Dasgupta S, Das S, Chawan NS, Hazra A. Nosocomial infections in the intensive care unit: Incidence, risk factors, outcome and associated pathogens in a public tertiary teaching hospital of Eastern India. *Indian J Crit Care Med*. 2015 Jan;19(1):14-20. doi: 10.4103/0972-5229.148633. PMID: 25624645; PMCID: PMC4296405.
4. Puig-Asensio M, Peman J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martin-Mazuelos E, Cuenca-Estrella M, et al. Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med*. 2014;42:1423–32.

5. 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.
6. Aditya K. Gupta MD, PhD, Maanasa Venkataraman MSc, Helen J. Renaud PhD, Richard Summerbell PhD, Neil H. Shear MD, Vincent Piguet MD, PhD. The increasing problem of treatment-resistant fungal infections: a call for antifungal stewardship programs. *International Dermatology Journal*, Vol 60, issue 12. Maret 2021. <https://doi.org/10.1111/ijd.15495>.
7. 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.
8. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith C, French C, Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*: November 2021 - Volume 49 - Issue 11 - p e1063-e1143.
9. 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.
10. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R,. *Principles and practice of infectious diseases*. Philadelphia. Elsevier Health Sciences; 2014 Aug 28.; 2010. p. 3225-3235.
11. 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.
12. Zhou Y, Cheng L, Lei YL, Ren B, Zhou X. The Interactions Between Candida albicans and Mucosal Immunity. *Front. Microbiol.*, 21 June 2021 Sec. Microbial Immunology. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.652725>
13. 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.
14. Delaloye J., Calandra T., Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence* 5:1, 161–169; January 1, 2014;
15. Pappas, P., Lionakis, M., Arendrup, M. et al. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* 4, 18026 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>.
16. Deorukhkar SC, Saini S, Mathew S. Non-albicans Candida infection: an emerging threat. *Interdisciplinary perspectives Infect Dis*. 2014.
17. Khanina A, Tio SY, Ananda-Rajah MR, Kidd SE, Williams E, Chee L, Urbancic K, Thursky KA; Australasian Antifungal Guidelines Steering Committee. Consensus guidelines for antifungal stewardship, surveillance and infection prevention, 2021. *Intern Med J*. 2021 Nov;51 Suppl 7(Suppl 1):18-36. doi: 10.1111/imj.15586.

18. 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.
19. Yang Q, Xie J, Cai Y, Wang N, Wang Y, Zhang L, Li Y, Yu J, Li Y, Wang H, Zhang K. Efficacy and Safety of Combination Antifungals as Empirical, Preemptive, and Targeted Therapies for Invasive Fungal Infections in Intensive-Care Units. *Infect Drug Resist.* 2022;15:5331-5344 <https://doi.org/10.2147/IDR.S381851>.

Isa Bella I

ORIGINALITY REPORT

2%

SIMILARITY INDEX

2%

INTERNET SOURCES

0%

PUBLICATIONS

1%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

media.neliti.com

Internet Source

2%

2

www.scribd.com

Internet Source

1%

Exclude quotes On

Exclude bibliography On

Exclude matches < 15 words



PENGUNAAN SKOR KANDIDA UNTUK PEMBERIAN ANTIJAMUR RASIONAL PADA PASIEN ICU DENGAN RISIKO CANDIDIASIS INVASIF

Isa Bella¹, Monica Dwi Hartanti^{2*}, Noviani Prasetyaningsih³, Husnun Amalia³

¹Departemen Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti, Jakarta, 11440, Indonesia

²Departemen Biologi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti, Jakarta, 11440, Indonesia

³ Departemen Ilmu Kesehatan Mata, Fakultas Kedokteran, Universitas Trisakti, Jakarta, 11440, Indonesia

*Penulis koresponden: isabella@trisakti.ac.id

ABSTRAK

Pasien yang dirawat di ICU memiliki risiko tinggi terserang kandidiasis invasif. Hal ini dikarenakan kondisi klinis dan tatalaksana pada pasien ICU yang menjadi faktor risiko terjadinya infeksi invasif oleh candida. Hal yang dapat menyebabkan adalah penggunaan antibiotik spektrum luas dalam jangka waktu lama, penyakit penyerta yang mengakibatkan kondisi imunokompromais, riwayat operasi abdomen, pemakaian obat-obat immunosupresan, pemberian nutrisi total parenteral, dan pemakaian alat-alat invasif antara lain central venous catheter (CVC) dan ventilator. Pemberian anti jamur empirik pada pasien sakit kritis dengan kolonisasi Candida sp. atau pasien dengan faktor risiko lainnya merupakan intervensi dini yang diperlukan. Pemberian antijamur sedini mungkin pada pasien sakit kritis terduga kandidiasis invasif di ICU dapat menurunkan angka kematian. Pada keadaan normal Candida dapat berkolonisasi di saluran cerna, saluran napas bagian atas, vagina dan kulit. Sehingga isolat Candida sp. yang didapat dari biakan sampel sputum, broncho-alveolar lavage (BAL), brush protected specimen (BPS), dan sekret endotrakeal, belum dapat disimpulkan sebagai etiologi penyebab infeksi, masih terdapat kemungkinan merupakan komensal. Klinisi membutuhkan tersedianya pedoman pemberian antijamur empirik untuk pasien ICU guna mencapai hasil klinis yang diharapkan dan menghindari penggunaan antijamur yang berlebihan. Skor kandida dari Leon menawarkan penggunaan yang mudah untuk membantu klinisi menggolongkan pasien sakit kritis ICU yang perlu mendapat terapi empirik anti jamur dan pasien yang kecil sekali kemungkinan menderita kandidiasis invasif. Peningkatan spesifisitas pemberian antijamur empirik untuk pasien yang memiliki risiko menderita kandidiasis invasif dapat mengurangi biaya pengobatan yang tidak diperlukan dan mengurangi laju timbulnya resistensi terhadap obat antijamur.

ABSTRACT

Patients admitted to the ICU have a high risk of developing invasive candidiasis. This is because the clinical conditions and treatment in ICU patients are risk factors for invasive candida infection. Possible causes are long term usage of broad-spectrum antibiotics, comorbidities that result in immunocompromised

SEJARAH ARTIKEL

Diterima
24 September 2022
Revisi
28 September 2022
Disetujui
15 November 2022
Terbit online
31 Desember 2022

KATA KUNCI

- Kandidiasis invasive
- ICU
- Skor Kandida

conditions, a history of abdominal surgery, use of immunosuppressant drugs, total parenteral nutrition, and the use of invasive devices such as a central venous catheter (CVC) and use of mechanical ventilator. Early empirical antifungal administration in critically ill patients colonized by Candida sp. or patients with other risk factors is necessary. Administering antifungals as early as possible in critically ill patients suspected of invasive candidiasis in the ICU can reduce mortality. Under normal circumstances, Candida sp. can colonize the gastrointestinal tract, upper respiratory tract, vagina and skin. Thus it cannot be said that isolating Candida sp. obtained from sputum culture samples, broncho-alveolar lavage (BAL), brush protected specimen (BPS), and endotracheal secretions is the etiology of infection, there is still a possibility that it is a commensal. Clinicians need to provide empirical antifungal guidelines for ICU patients in order to achieve the better clinical outcome and avoid overuse of antifungals. Leon's candida score offers an easy tool to help clinicians classify critically ill ICU patients who need empiric antifungal therapy and patients who are least likely to develop invasive candidiasis. Increasing the specificity of giving empirical antifungals to patients who are at risk of developing invasive candidiasis can reduce unnecessary treatment costs and reduce the rate of development of antifungal resistance.

Keywords

- Invasive Candidiasis
- ICU
- Candida Score

1. PENDAHULUAN

Pasien yang dirawat di ICU baik dengan atau tanpa pembedahan, mempunyai risiko tinggi terserang kandidiasis invasif.¹ 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 immunosupresan, pemberian nutrisi total parenteral atau *Total Parenteral Nutrition* (TPN), dan pemakaian alat-alat invasif antara lain *central venous catheter* (CVC) dan ventilator.² Dari penelitian yang dilakukan oleh Dasgupta dkk. pada tahun 2015 di India timur, *Candida* sp. merupakan patogen penyebab infeksi nosokomial ketiga terbanyak di ICU, yaitu sebesar 15%.³

Tatalaksana untuk kandidiasis invasif masih merupakan tantangan, karena belum tersedia metode diagnostik cepat yang cukup terpercaya, hal ini mengakibatkan pemberian antijamur menjadi terlambat. Angka kematian yang disebabkan oleh kandidiasis invasif cukup tinggi, studi prospektif di 29 ICU di Spanyol pada tahun 2010 sampai 2011 menunjukkan angka kematian karena kandidiasis invasif di ICU dalam 30 hari sejak diagnosis kandidemia ditegakkan adalah 47%.⁴ Pemberian anti jamur empirik pada pasien sakit kritis dengan kolonisasi *Candida* sp. atau pasien dengan faktor risiko lainnya merupakan intervensi dini yang diperlukan. Menurut studi oleh Leroy dkk., pemberian antijamur sedini mungkin pada pasien sakit kritis terduga kandidiasis invasif di ICU dapat menurunkan angka kematian.⁵ Namun demikian, pemberian antijamur empirik yang luas dan tidak spesifik dapat meningkatkan biaya pengobatan yang tidak perlu dan meningkatkan risiko terjadinya resistensi terhadap antijamur.⁶

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.

Sistem skoring yang dapat digunakan pada pasien ICU dan mempunyai sensitifitas serta spesifisitas yang cukup baik yaitu Skor Kandida yang diciptakan oleh Leon dkk. Sistem skoring ini sudah dibuktikan efektifitasnya melalui studi prospektif multisenter pada tahun 2009. memiliki sensitifitas sebesar 81% dan spesifisitas 74%.⁷

2. METODOLOGI PENELITIAN

Metode pengumpulan data melalui penelusuran artikel ilmiah menggunakan aplikasi google chrome dengan kata kunci *candidiasis invasive, critical care, candida score*. Artikel yang dijadikan referensi adalah artikel 10 tahun terakhir dan yang memuat hal-hal yang berkaitan dengan tema penulis. Bahan penulisan dikumpulkan dan disusun secara sistematis dan disajikan dalam bentuk review artikel.

3. PEMBAHASAN

3.1 Sepsis

Sepsis merupakan penyebab utama terjadinya morbiditas dan mortalitas pada pasien yang dirawat di ICU. Sepsis adalah respon sistemik yang destruktif disebabkan oleh adanya infeksi, baik yang telah terbukti ataupun masih terduga. Respon ini dapat berkembang ke arah syok sepsis yaitu sepsis disertai hipotensi yang tidak membaik walaupun telah mendapat resusitasi cairan yang adekuat. *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) merupakan konsensus internasional untuk menegakkan diagnosis sepsis dan syok sepsis serta tatalaksananya yang bertujuan untuk menurunkan angka kematian akibat sepsis di seluruh dunia. Panduan dari *Surviving Sepsis Campaign* dipublikasikan secara berkala, edisi keempat dipublikasikan oleh Critical Care Medicine pada November 2021.⁸

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. Identifikasi dini dan tatalaksana yang adekuat pada beberapa jam pertama sejak terjadinya sepsis dapat memperbaiki klinis pasien.

3.2. *Candida* sp.

Candida sp. 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.dublinsiensis* dan *C.glabrata*. 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*.⁹

Beberapa *Candida* sp. merupakan patogen oportunistik yang pada keadaan normal dapat berkolonisasi sebagai flora normal di mukosa rongga mulut, saluran cerna, dan vagina. *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.¹⁰

Faktor virulensi *candida* antara lain;

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 hidrofobitas 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.

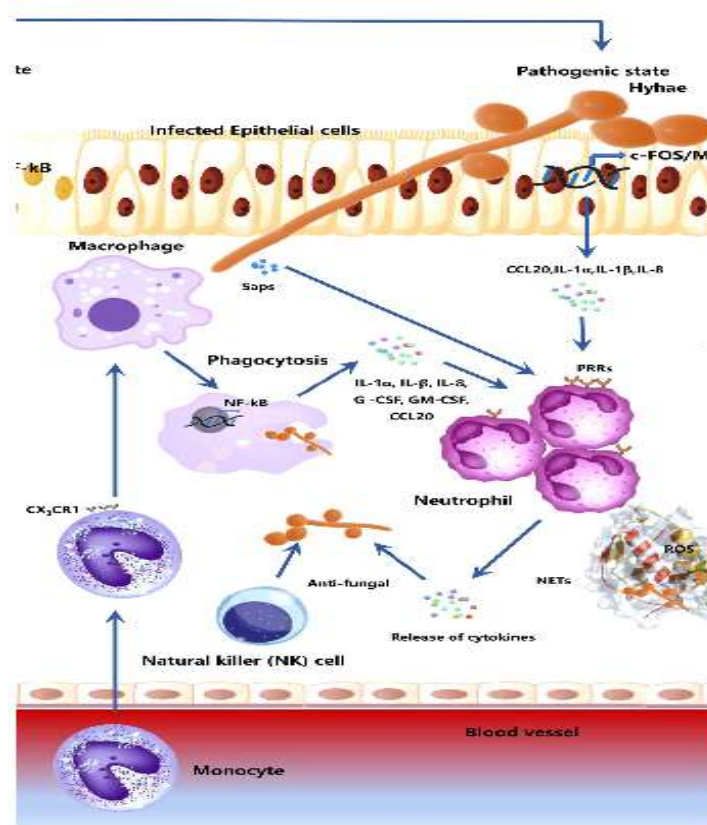
5. *Phenotypic switching*, yaitu kemampuan candida untuk berubah dari morfotip yang satu ke morfotip yang lain, dan bersifat reversibel. Pada kondisi in vitro, contoh fenomena *phenotypic switching* ini terlihat dengan adanya perubahan bentuk koloni pada kultur yang sudah lama usianya. *Phenotypic switching* 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 kerusakan 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.¹¹

3.3.1. Reaksi Sistem Kekebalan Tubuh Terhadap Candida

Kekebalan terhadap infeksi oleh *Candida sp.* 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 sp.*, 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*.¹⁰

3.3.2. Kekebalan di Mukosa Terhadap Candida

Tingkat pertumbuhan *Candida sp.* di mukosa dikontrol oleh sistem kekebalan tubuh di daerah mukosa, sehingga terbentuk keseimbangan. Lapisan sel epitel merupakan barrier fisik terhadap invasi *Candida sp.* 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 sp.* di mukosa. IL-17 berfungsi menarik neutrofil ke tempat infeksi, sedangkan IL-22 menginduksi produksi defensin.¹²



Gambar 1. Respon kekebalan tubuh di mukosa terhadap invasi Candida¹²

3.3.3. 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.¹⁰

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.

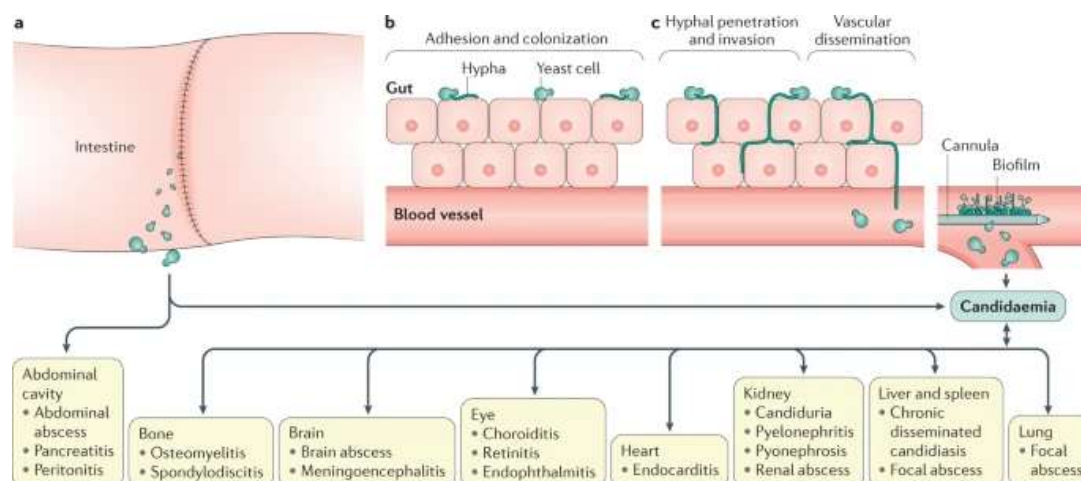
Jika candida menginvasi aliran darah ataupun jaringan, sel *T helper 1* (Th1) akan mengaktifasi neutrofil untuk melakukan fagositosis dan mengeluarkan *reactive oxygen species* (ROS) yang akan merusak sel Candida. Selain itu, makrofag yang teraktifasi akan menghasilkan TNF dan *caspase-1 dependent IL-1*

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.

3.4. Faktor Risiko Terjadinya Kandidiasis Invasif

Prevalensi kolonisasi candida sebagai komensal pada tubuh manusia bergantung pada latar belakang dan kondisi individu, 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.¹³ Dalam keadaan normal, manusia dapat mengendalikan kolonisasi candida, tetapi pada keadaan tertentu pertumbuhan candida menjadi berlebihan dan dapat menyebabkan infeksi invasif yang mengancam jiwa.¹⁴

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.¹⁴ 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 dapat menghambat pertumbuhan Candida. Pemakaian antibiotik spektrum luas ataupun antibiotik multipel yang menekan flora normal dapat menyebabkan pertumbuhan Candida yang tidak terkendali (*overgrowth*).¹⁵



Gambar 2. Respon Kekebalan Spesifik Terhadap Kandidiasis Invasif¹⁰

3.5. Meningkatnya Angka Resistensi Candida Terhadap Antijamur

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. Penelitian oleh 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*.¹⁶

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. Namun, proporsi *Candida glabrata* dan *Candida non albicans* lainnya sebagai penyebab infeksi menunjukkan peningkatan.

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.

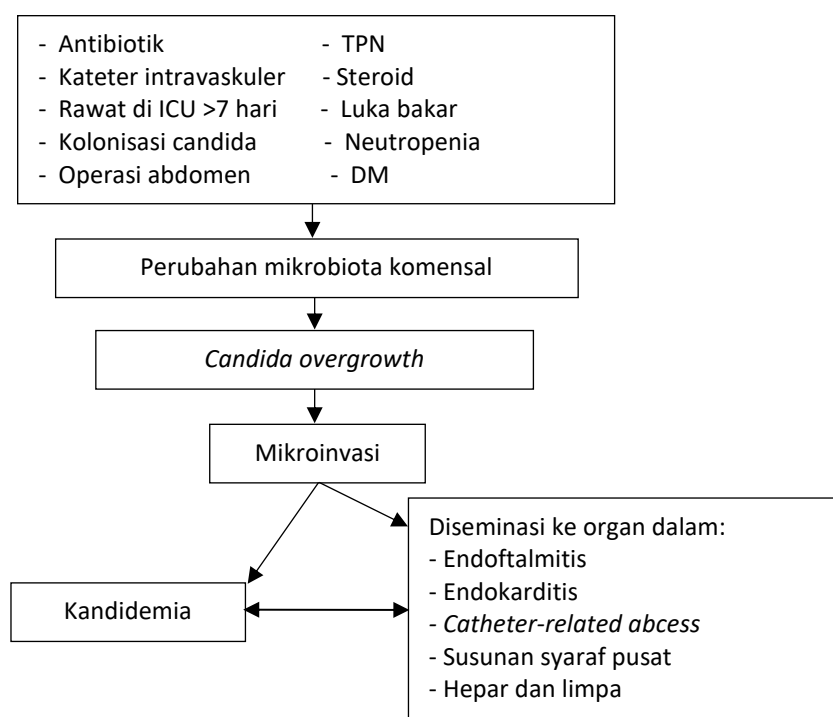
Patogenesis Terjadinya Kandidiasis Invasif Pada Pasien ICU

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.¹⁴

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.¹⁵

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.¹ Patogenesis kandidiasis invasif ini didahului oleh adhesi, dilanjutkan dengan kolonisasi, kemudian diseminasi, seperti tampak pada gambar 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.¹⁰



Gambar 3. Patogenesis Kandidiasis Invasif Pada Pasien ICU¹⁰

Diolah kembali dari Mandel et al. in Principles and practice of infectious diseases.

3.6. 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.¹¹

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).¹⁷

3.7. 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). 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.¹⁸

Pasien yang membutuhkan terapi profilaksis antijamur, antara lain pasien neutropenia dan pasien yang baru saja menjalani operasi abdomen atau baru saja mengalami perforasi saluran cerna. Penggunaan antijamur profilaksis secara luas untuk pasien ICU tidak dianjurkan, mengingat risiko timbulnya resistensi antijamur dan beban ekonomi, serta toksisitas yang tidak perlu.¹⁹

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.¹⁸

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.¹⁷ Terapi pre-emptif 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 didaptkannya isolat jamur dari darah atau cairan steril tubuh lainnya atau dari jaringan, maka terapi antijamur yang diberikan disebut terapi definitif.¹⁸

3.8. Sistem Skoring Kandida

Pada tahun 2009 dari hasil penelitian prospektif observasional terhadap 1699 pasien sakit kritis dewasa non neutropenia di ICU, Leon dkk. membuktikan sistem skoring yang disebut *Candida score* mempunyai sensitivitas 81% dan spesifisitas 74%. Sistem skoring ini dapat digunakan pada pasien sakit kritis di ICU dengan atau tanpa riwayat operasi.⁷

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 syok sepsis. Poin untuk masing-masing elemen sistem *Candida score* adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Komponen Skor kandida

Variabel	Poin
Kolonisasi multifokal Candida	1
Riwayat pembedahan	1
Nutrisi parenteral total	1
Tanda klinis syok sepsis	2

Pasien dengan nilai *Candida score* ≥ 3 patut diberikan terapi empirik antijamur sambil menunggu hasil kultur.

Studi prospektif yang dilakukan oleh Leon membuktikan bahwa *Candida score* dapat membedakan secara bermakna, baik secara statistik maupun klinis antara kolonisasi yang tidak perlu diterapi antijamur dan kandidiasis invasif yang memerlukan terapi antijamur segera pada pasien sakit kritis non neutropenia di ICU.⁷

4. KESIMPULAN

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. Klinisi membutuhkan tersedianya pedoman pemberian antijamur empirik untuk pasien ICU guna mencapai hasil klinis yang diharapkan dan menghindari penggunaan antijamur yang berlebihan. Peningkatan spesifisitas pemberian antijamur

empirik untuk pasien yang memiliki risiko menderita kandidiasis invasif dapat mengurangi biaya pengobatan yang tidak diperlukan dan mengurangi laju timbulnya resistensi terhadap obat antijamur. Skor Kandida dari Leon merupakan prediktor klinis yang dapat menjadi pilihan sebagai panduan pemberian antijamur empirik untuk pasien dewasa yang dirawat di ICU.

5. DAFTAR PUSTAKA

1. Thomas-Rüddel DO, Schlattmann P, Pletz M, Kurzai O, Bloos F. Risk Factors for Invasive Candida Infection in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2022 Feb;161(2):345-355. doi: 10.1016/j.chest.2021.08.081. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34673022; PMCID: PMC8941622.
2. 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.
3. Dasgupta S, Das S, Chawan NS, Hazra A. Nosocomial infections in the intensive care unit: Incidence, risk factors, outcome and associated pathogens in a public tertiary teaching hospital of Eastern India. *Indian J Crit Care Med*. 2015 Jan;19(1):14-20. doi: 10.4103/0972-5229.148633. PMID: 25624645; PMCID: PMC4296405.
4. Puig-Asensio M, Peman J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martin-Mazuelos E, Cuenca-Estrella M, et al. Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med*. 2014;42:1423–32.
5. 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.
6. Aditya K. Gupta MD, PhD, Maanasa Venkataraman MSc, Helen J. Renaud PhD, Richard Summerbell PhD, Neil H. Shear MD, Vincent Piguet MD, PhD. The increasing problem of treatment-resistant fungal infections: a call for antifungal stewardship programs. *International Dermatology Journal*, Vol 60, issue 12. Maret 2021. <https://doi.org/10.1111/ijd.15495>.
7. 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.
8. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith C, French C, Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Crit Care Med*: November 2021 - Volume 49 - Issue 11 - p e1063-e1143.
9. 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.

10. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R,. Principles and practice of infectious diseases. Philadelphia. Elsevier Health Sciences; 2014 Aug 28.; 2010. p. 3225-3235.
11. 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.
12. Zhou Y, Cheng L, Lei YL, Ren B, Zhou X. The Interactions Between Candida albicans and Mucosal Immunity. Front. Microbiol., 21 June 2021 Sec. Microbial Immunology. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.652725>
13. 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.
14. Delaloye J., Calandra T., Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. Virulence 5:1, 161–169; January 1, 2014;
15. Pappas, P., Lionakis, M., Arendrup, M. et al. Invasive candidiasis. Nat Rev Dis Primers 4, 18026 (2018). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>.
16. Deorukhkar SC, Saini S, Mathew S. Non-albicans Candida infection: an emerging threat. Interdisciplinary perspectives Infect Dis. 2014.
17. Khanina A, Tio SY, Ananda-Rajah MR, Kidd SE, Williams E, Chee L, Urbancic K, Thursky KA; Australasian Antifungal Guidelines Steering Committee. Consensus guidelines for antifungal stewardship, surveillance and infection prevention, 2021. Intern Med J. 2021 Nov;51 Suppl 7(Suppl 1):18-36. doi: 10.1111/imj.15586.
18. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli 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.
19. Yang Q, Xie J, Cai Y, Wang N, Wang Y, Zhang L, Li Y, Yu J, Li Y, Wang H, Zhang K. Efficacy and Safety of Combination Antifungals as Empirical, Preemptive, and Targeted Therapies for Invasive Fungal Infections in Intensive-Care Units. Infect Drug Resist. 2022;15:5331-5344 <https://doi.org/10.2147/IDR.S381851>.