

Peran Skor Kandida Sebagai Metode Diagnostik Kandidiasis Invasif Terhadap Neutropenia Berat pada Anak dengan Keganasan

Irene Ratridewi, Nanda Juwita, Marvin Anthony Putera, Susanto Nugroho
Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar, Malang

Latar belakang. Infeksi kandidiasis invasif meliputi infeksi aliran darah dan infeksi invasif dalam lainnya yang disebabkan oleh spesies *Candida* dan merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas yang signifikan, khususnya pada pasien dengan status *immunocompromised*, seperti pada kondisi keganasan hematologis, kelainan limfoproliferatif, dan gangguan *myeloproliferative*.

Tujuan. Meninvestigasi peran skor *Candida*, dibandingkan dengan kultur darah dan PCR, sebagai alat diagnostik kandidiasis invasif pada pasien dengan neutropenia berat, khususnya pada kasus keganasan.

Metode. Penelitian ini menggunakan desain penelitian cross sectional. Data yang diperoleh diolah dan dianalisis menggunakan metode *Receiver operating characteristic* (ROC) untuk mendapatkan nilai *area under curve* (AUC). Berdasarkan kurva AUC kemudian dilakukan pencarian titik potong yang paling optimal untuk mendapatkan nilai sensitivitas dan spesifisitas

Hasil. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kedua kelompok dengan kultur positif dan negatif tidak didapatkan perbedaan bermakna berdasarkan karakteristik jenis kelamin, usia, berat badan, status gizi, dan diagnosis klinis (uji Mann-Whitney, $p>0,05$).

Kesimpulan. Berdasarkan hasil tersebut, dapat disimpulkan bahwa tidak didapatkan perbedaan pada sensitivitas dan spesifisitas skor *Candida* dibandingkan dengan hasil kultur pada pada pasien anak dengan neutropenia berat. **Sari Pediatri** 2021;22(6):351-8

Kata kunci: keganasan, neutropenia berat, PCR, skor *Candida*, uji diagnostik

The Role of Candidiasis Score as a Diagnostic Method of Invasive Candidiasis on Severe Neutropenia in Child with Malignancy

Irene Ratridewi, Nanda Juwita, Marvin Anthony Putera, Susanto Nugroho

Background. Invasive candidiasis infection includes bloodstream infection and other visceral infections caused by *Candida* sp. which could lead to significant morbidity and mortality, particularly in the immunocompromised patients, such as hematological malignancy, lymphoproliferative disorders, and myeloproliferative disorders.

Objective. The current study was aimed to investigate the role of candida score, compared with blood culture and PCR, as a diagnostic tool for invasive candidiasis in patients with severe neutropenia, particularly in children with malignancy.

Methods. This study was designed as a cross-sectional. Data were analyzed by using receiver operating characteristic (ROC) analysis to obtain the area under curve (AUC) value. Based on AUC analysis, the optimal cut-off was determined to gather the sensitivity and specificity of the test for a chosen cut-off value.

Result. Our data demonstrated that there was no significant difference in sex, age, body weight, nutritional status, and clinical diagnosis between the groups with a positive and negative result of culture (Mann-Whitney test, $p>0.05$).

Conclusion. In conclusion, there is no significant difference in sensitivity and specificity of *Candida* score compared with the result from the culture in children with severe neutropenia. **Sari Pediatri** 2021;22(6):351-8

Keywords: candida score, diagnostic test, malignancy, PCR, severe neutropenia

Alamat korespondensi: Irene Ratridewi. Departemen Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Saiful Anwar Gedung, Jl. JA Suprpto 2, Klojen, Malang 65112. Email: irene24.fk@ub.ac.id

Infeksi kandidiasis invasif meliputi infeksi aliran darah dan infeksi invasif dalam lainnya yang disebabkan oleh spesies *Kandida* dan merupakan penyebab morbiditas dan mortalitas yang signifikan. Sebuah survey dalam skala besar di Amerika Serikat melaporkan bahwa kandidiasis invasif merupakan penyebab ketiga terbanyak atau sekitar 11% dari *bloodstream infection* (BSI). Beberapa studi yang dilakukan di Denmark, Amerika Serikat, dan India menunjukkan bahwa angka kejadian sepsis karena *Kandida* masih tinggi dan cenderung mengalami peningkatan dalam beberapa dekade terakhir. Selain insiden yang makin meningkat setiap tahunnya, beberapa studi juga menunjukkan bahwa kandidiasis invasif juga menyebabkan angka mortalitas tinggi dan lama rawat meningkat. Angka kematian secara keseluruhan berkisar antara 40-54% di seluruh dunia.¹ Data di Indonesia yang menunjukkan prevalensi pasien kandidiasis invasif di RSCM adalah 12,3% dengan angka mortalitas 64,8%.² Kandidiasis juga dilaporkan terjadi pada 42% neonatus dengan sepsis awitan lambat di RSCM.³

Oleh karena konsekuensi klinis dan ekonomis yang cukup besar, perlu proses diagnosis infeksi kandidiasis invasif, khususnya pada stadium awal infeksi diperlukan sebagai manajemen klinis awal pada pasien dengan neutropenia. Saat ini, standar baku emas untuk menegakkan diagnosis kandidiasis invasif atau kandidemia adalah kultur darah mikologis. Namun demikian, modalitas diagnostik ini dilaporkan gagal mendiagnosis infeksi kandida invasif hingga 25%-50% kasus.⁴ Hal ini mungkin disebabkan oleh prosedur yang lama sebelum penegakan diagnosis dapat dilakukan, yaitu sekitar 2-5 hari sejak pengambilan darah. Di sisi lain, penundaan terapi anti jamur berkontribusi terhadap peningkatan mortalitas di rumah sakit.¹

Untuk mengatasi kekurangan dari kultur dan PCR sebagai metode diagnostik PCR, maka dikembangkan sistem skoring dengan nilai prediktif yang mengombinasikan faktor risiko dan informasi kolonisasi *Kandida*. Skor *Kandida* telah dikembangkan untuk stratifikasi pasien kritis non-neutropenia yang berisiko tinggi.⁵ Skor *Kandida* tersebut mengintegrasikan empat faktor risiko (nutrisi parenteral total, tindakan bedah, kolonisasi *Kandida* multifokal, dan sepsis berat. Selain sangat mudah digunakan, skor *Kandida* ini juga bisa memberikan nilai prediktif negatif yang tinggi (hingga 98%) untuk menyingkirkan diagnosis kandidiasis invasif.⁶ Stratifikasi yang dimaksud dalam

penelitian ini adalah nilai skor *Kandida* ≥ 3 mempunyai kemungkinan besar terjadi infeksi *Kandida* invasif, sedangkan apabila skor *Kandida* < 3 dikatakan tidak mungkin terjadi proses infeksi *Kandida* invasif sehingga tidak memerlukan pemberian terapi antifungal. Skor ini diharapkan bisa membantu menjawab dilema antara *overuse* dan *underuse* agen antifungal dan yang berhubungan dengan efisiensi waktu dan biaya serta prognosis pasien dalam manajemen kandidiasis invasif. Namun, ini saat ini belum ada penelitian lebih lanjut mengenai penggunaan skor *Kandida* pada pasien anak dengan neutropenia berat.⁵ Berdasarkan hal tersebut, maka peneliti akan menginvestigasi peran skor *Kandida*, dibandingkan dengan kultur darah dan PCR, sebagai alat diagnostik kandidiasis invasif pada pasien dengan neutropenia berat.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *cross sectional*. Sampel diambil secara *consecutive sampling* dari data pasien yang secara klinis dicurigai kandidiasis invasif pada bulan November – Desember 2019 di ruang rawat inap anak, RS Dr. Saiful Anwar, Malang. *Consecutive sampling* adalah pemilihan sampel dengan menetapkan subjek yang telah memenuhi kriteria penilaian. Besar sampel dihitung dengan rumus uji diagnostik *receiver operating characteristic* (ROC). Dibutuhkan sampel minimal 29 pasien, populasi yang memenuhi kriteria inklusi diambil sebagai responden.⁷ Kriteria inklusi tidak dibedakan antara jenis kelamin dan usia. Kriteria inklusi adalah pasien dengan kelainan hematologi onkologi yang mengalami setidaknya satu kali kejadian neutropenia saat rawat inap; pasien tidak mengonsumsi obat anti jamur sebelumnya (setidaknya dalam waktu 1 bulan sebelum penelitian) dan tidak sedang terapi obat anti jamur; orang tua pasien bersedia secara sukarela mengizinkan anaknya berpartisipasi dalam penelitian setelah mendapatkan penjelasan. Pasien dengan infeksi HIV termasuk dalam kriteria eksklusi. Jenis keganasan tidak diperhitungkan dalam pengambilan sampel.

Pengambilan sampel darah dilakukan satu kali, yaitu pada awal penelitian di ruang rawat inap anak RSSA. Volume darah yang diambil pada masing-masing sampel sebanyak 5 ml. Selanjutnya, sampel darah dibuat serum melalui proses sentrifugasi pada

3000 rpm selama 5 menit, dan disimpan pada suhu 4°C untuk selanjutnya dilakukan pengukuran PCR serum dan kultur Kandida. Pengukuran skor Kandida berdasarkan *rounded candida score* = 1 x (nutrisi parenteral total) + 1 x (pasca pembedahan) + 1 x (kolonisasi Kandida spesies multifokal) + 2 x (sepsis berat). Pengukuran PCR/*polymerase chain reaction* menggunakan 1 pasang primer untuk mengamplifikasi sekuens genom target. Pengukuran PCR menggunakan *real time*, dilakukan satu kali, yaitu pada awal penelitian. Penelitian ini merupakan penelitian uji diagnostik, yaitu menguji keakuratan suatu alat diagnostik dengan membandingkan hasil pemeriksaan menggunakan alat tersebut dengan standar pemeriksaan lain. Selanjutnya, data yang diperoleh diolah dan dianalisis menggunakan metode *receiver operating characteristic* (ROC) untuk mendapatkan nilai *area under curve* (AUC) alat yang diuji. Kurva AUC kemudian dilakukan pencarian titik potong yang paling baik untuk diolah agar mendapatkan sensitivitas dan spesifisitas suatu alat diagnostik.⁷

Hasil

Data rinci mengenai karakteristik subjek penelitian tertera pada Tabel 1. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada kedua kelompok dengan kultur positif dan negatif tidak didapatkan perbedaan bermakna berdasarkan karakteristik jenis kelamin, usia, berat badan, status gizi, dan diagnosis klinis (uji Mann-Whitney, $p > 0,05$). Uji non-parametrik dilakukan karena skala data masuk kategorikal (jenis kelamin, status gizi, diagnosis klinis) dan arena sebaran data tidak normal. Diagnosis klinis keganasan hematologis pada subjek meliputi leukemia, limfoma maligna, kondisi pra-keganasan, seperti *myelodysplastic syndrome* (MDS), dan kasus yang jarang seperti *Langerhans cells histiocytosis* (LCH). Diagnosis keganasan non-hematologis meliputi neuroblastoma, osteosarcoma, retinoblastoma, teratoma, meduloblastoma, fibrosarcoma, dan synovial carcinoma. Uji normalitas dilakukan dengan uji Kolmogorov Smirnov dan Shapiro Wilk. Jika nilai $p > 0,05$, maka interpretasinya adalah sebaran data terdistribusi normal. Sebaliknya, jika nilai $p < 0,05$, maka sebaran data terdistribusi tidak normal. Hasil uji normalitas menunjukkan bahwa untuk variabel skor Kandida, baik pada kelompok kultur positif maupun negatif memiliki nilai $p < 0,05$. Hal ini menunjukkan bahwa

sebaran data skor tidak normal. Oleh karena itu, uji beda yang dipakai selanjutnya adalah uji Mann-Whitney yang merupakan uji non-parametrik. Untuk variabel usia, berat badan, hitung leukosit, hitung neutrofil, dan ANC menunjukkan pada kelompok kultur positif memiliki sebaran data normal, tetapi pada kelompok kultur negatif sebaran datanya tidak normal. Dengan demikian, uji yang dipakai adalah uji non-parametrik Mann Whitney karena satu dari dua variabel yang diuji tidak terdistribusi normal.

Telah dilakukan uji Mann Whitney untuk mengetahui apakah ada perbedaan hitung leukosit, khususnya neutrofil, antara kelompok dengan kultur Kandida positif dan negatif seperti tertera pada Tabel 2. Hasil uji Mann Whitney menunjukkan bahwa hitung leukosit pada kelompok dengan kultur Kandida positif secara signifikan lebih rendah ($1913,2 \pm 396,0$ sel/mm³) jika dibandingkan dengan kelompok dengan hasil kultur negatif ($3731,0 \pm 631,3$ sel/mm³) ($p = 0,023$). Selain itu, data persentase neutrofil menunjukkan hasil yang konsisten. Pada kelompok dengan kultur positif menunjukkan angka lebih rendah ($15,6 \pm 4,0\%$) dibandingkan dengan kelompok kultur negatif ($21,8 \pm 2,3\%$), meskipun secara statistik tidak signifikan ($p = 0,122$). Berdasarkan nilai absolut hitung neutrofil atau *absolute neutrophil count* (ANC), data menunjukkan hasil yang konsisten. Nilai ANC pada kelompok dengan kultur positif ($190,1 \pm 40,6$ sel/ μ L) memiliki nilai ANC yang lebih rendah secara bermakna dibandingkan kelompok kultur negatif ($571,1 \pm 45,3$ sel/ μ L) ($p = 0,000$). Hasil tabulasi pemeriksaan PCR dibandingkan dengan kultur adalah terdapat 9 kultur positif dan 11 kultur negatif untuk hasil PCR yang positif, dan terdapat 4 kultur positif dan 27 kultur negatif untuk hasil PCR yang negatif. Berdasarkan tabulasi tersebut, maka sensitivitas adalah $9/13$ ($69,23\%$) dengan spesifisitas adalah $27/38$ ($71,05\%$). Selain dua parameter tersebut, dapat diketahui bahwa *false negative rate* dan *false positive rate* dari PCR secara berturut-turut adalah $4/13$ ($30,77\%$) dan $11/38$ ($28,95\%$). Selain itu, nilai *negative prediction value* dan *positive prediction value* dari PCR secara berturut-turut adalah $27/31$ ($87,09\%$) dan $9/20$ (45%).

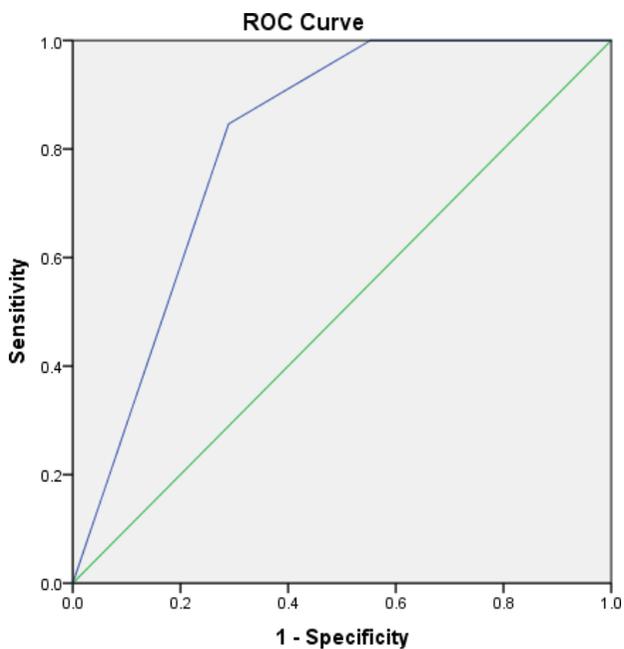
Telah dilakukan uji ROC dengan menggunakan SPSS untuk mengetahui kemampuan diagnostik skor Kandida dibandingkan dengan kultur darah. Data skor menunjukkan bahwa pada kelompok dengan hasil kultur darah positif memiliki rerata skor lebih tinggi ($3,54 \pm 0,22$) dibandingkan dengan kelompok

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Kultur Kandida positif (n=13)	Kultur Kandida negatif (n=38)	Nilai p
Jenis kelamin			
Laki-laki	9	19	0,930
Perempuan	4	19	
Usia (tahun)	5,0±0,3	6,2±0,6	0,964
Status gizi			
Buruk	11	29	0,355
Kurang	2	9	
Baik	0	0	

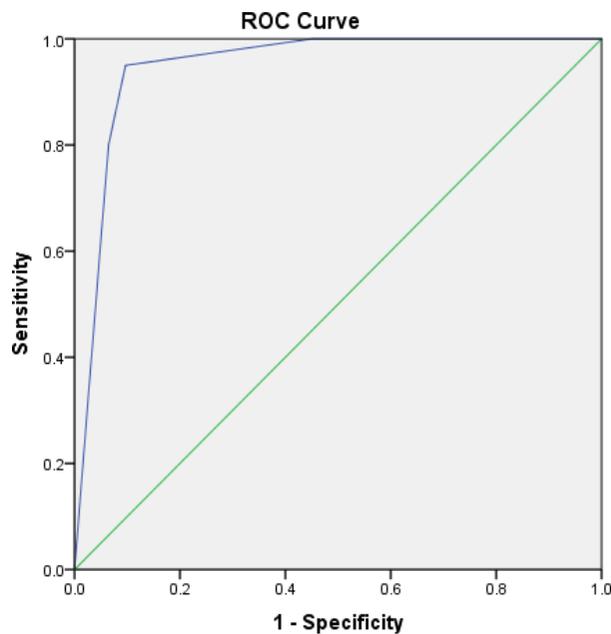
Tabel 2 Perbedaan kelompok kultur Kandida positif dan negatif

Profil	Kultur positif	Kultur negatif	p
Hitung leukosit (sel/mm ³)	1913,2±396,0	3731,0±631,3	0,023
Persentase neutrofil (%)	15,6±4,0	21,8±2,3	0,122
ANC (sel/μL)	190,1±40,6	571,1±45,3	0,000
Skor Kandida	3,54±0,22	2,08±0,19	0,000



Diagonal segments are produced by ties.

Gambar 1. Grafik ROC skor kandida dibandingkan dengan kultur darah Keterangan : Interpretasi dari angka ini menunjukkan bahwa skor kandida dapat dijadikan sebagai uji diagnostik dengan kategori baik. Berdasarkan uji titik potong untuk nilai *cut-off* skor Kandida 2,5



Gambar 2. Grafik ROC skor Kandida dibandingkan dengan PCR Keterangan: Interpretasi dari angka ini menunjukkan bahwa skor Kandida dapat dijadikan sebagai uji diagnostik dengan kategori sangat baik. Berdasarkan uji titik potong untuk nilai *cut-off* skor Kandida

dengan hasil kultur negatif (2,08-0,19) ($p=0,000$). Grafik perbedaan skor tertera pada Gambar 1. Selain itu, grafik hasil analisis ROC tertera pada Gambar 2. Hasil analisis ROC menunjukkan bahwa luas area di bawah kurva adalah 0,819. Interpretasi dari angka ini menunjukkan bahwa skor Kandida dapat dijadikan sebagai uji diagnostik dengan kategori baik karena rentang angkanya antara 0,8-0,9. Analisis selanjutnya adalah menentukan titik potong (*cut-off*) pada kurva tersebut untuk menentukan nilai sensitivitas dan spesifisitas. Prinsipnya, koordinat yang dipilih sebagai titik potong skor Kandida untuk uji diagnostik adalah yang memiliki angka sensitivitas dan spesifisitas optimal. Berdasarkan uji titik potong untuk nilai *cut-off* skor Kandida 2,5, maka nilai sensitivitasnya adalah 84,6%, dengan spesifisitas 71,1%. Sementara untuk nilai *cut-off* skor 3,5, maka nilai sensitivitas 69,2 %, dengan spesifisitas 76,3%. Untuk dua nilai *cut-off* tersebut, maka nilai yang paling optimal yang dapat dipilih adalah pada angka skor 2,5.

Pembahasan

Data penelitian menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan sebaran jenis kelamin pada kedua kelompok subjek (kultur positif dan negatif). Hasil penelitian ini menunjukkan sebaran yang sama dengan penelitian sebelumnya, kasus kanker terjadi pada anak laki-laki dan perempuan dengan rasio yang kurang lebih sama (laki-laki: perempuan 151,4:129,4 kasus/juta orang/tahun). Berdasarkan faktor usia, data register internasional menunjukkan bahwa insiden kasus keganasan pada anak puncaknya ada pada usia 0-4 tahun (187,9 kasus/juta orang/tahun), disusul dengan kelompok usia 10-14 tahun (114,4 kasus/juta orang/tahun) dan 5-9 tahun (107,6 kasus/juta orang/tahun).⁸ Pada penelitian ini, rerata usia anak yang masuk pada penelitian berada pada rentang 5-9 tahun.

Analisis lebih lanjut berdasarkan karakteristik klinis subjek menunjukkan bahwa pada kedua kelompok (kultur Kandida positif dan negatif) sebagian besar didominasi oleh pasien dengan status gizi buruk. Sebuah penelitian *review* sistematis melaporkan bahwa prevalensi malnutrisi pada anak dengan diagnosis kanker sekitar 0-10% untuk kasus leukemia, 20-50% untuk neuroblastoma, dan 0-30% untuk diagnosis kanker lainnya. Kehilangan berat badan, baik pada massa tubuh

dengan atau tanpa lemak, pada anak dengan kanker dapat disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu defisiensi energi dan inflamasi. Defisiensi energi disebabkan oleh ketidakseimbangan antara asupan energi dan tingginya kebutuhan energi yang dipengaruhi oleh peningkatan laju metabolisme, *diet-induced thermogenesis*, di luar kebutuhan dasar, yaitu pertumbuhan dan aktivitas fisik. Di sisi lain, inflamasi kronis yang terjadi, pasien dengan kanker yang secara patofisiologis dibutuhkan oleh sel imun tubuh untuk melawan sel kanker, akan menyebabkan peningkatan proses pemecahan protein, lipid, dan perubahan pada metabolisme karbohidrat yang konsekuensinya berupa hilangnya massa otot dan fungsi tubuh.⁹ Penelitian di Nicaragua melaporkan bahwa malnutrisi pada pasien anak dengan kanker berkontribusi pada peningkatan *treatment-related morbidity* (TRM) dan penurunan *event-free survival* (EFS).¹⁰ Oleh karena itu, penanganan malnutrisi sendiri membutuhkan pertimbangan khusus sebagai salah satu target manajemen pada anak dengan kanker.

Analisis pada diagnosis klinis menunjukkan bahwa kasus keganasan hematologis, khususnya leukemia, paling banyak diderita oleh pasien pada kedua kelompok pengamatan. Hal ini sesuai dengan data penelitian lain yang menunjukkan bahwa pada kelompok usia 0-4 tahun 5-9 tahun, kasus kanker yang paling sering terjadi adalah leukemia, disusul dengan tumor pada sistem saraf pusat dan limfoma.⁸

Neutrofil merupakan sel fagosit yang merupakan representasi dari komponen seluler pertama dari respon inflamasi dan kunci utama dari imunitas alamiah. Neutropenia yang diinduksi kemoterapi merupakan toksisitas hematologis paling utama dari kemoterapi. Neutropenia pada kasus ini dapat berakibat meningkatnya risiko infeksi, termasuk infeksi yang bersifat mengancam nyawa. Oleh karena neutrofil sangat berperan pada “respon inflamasi”, maka infeksi yang terjadi pada pasien dengan defisiensi jumlah neutrofil akan menyebabkan minimnya gejala infeksi dan percepatan perburukan pasien yang ditandai oleh sepsis dengan kegagalan multi-organ.¹¹ Oleh karena itu, asuhan keperawatan dan medis khusus yang dilakukan pada kelompok pasien dengan neutropenia meliputi filtrasi HEPA, cuci tangan, pemakaian masker, baju, dan penutup sepatu khusus, perawatan mulut, dan diet khusus.¹² Pemakaian antibiotik intravena pada pasien risiko tinggi yang ditentukan berdasarkan kadar interleukin-8 juga dapat dipertimbangkan pada pasien dengan *febrile neutropenia*.¹³

Hasil uji komparasi antara dua kelompok menunjukkan bahwa pada anak dengan diagnosis kandidiasis invasif yang terkonfirmasi dengan kultur darah memiliki hitung neutrofil yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok dengan hasil kultur negatif. Suatu penelitian *review* sistematis yang menganalisis 22 penelitian terkait faktor risiko terjadinya kandidiasis invasif pada anak dengan keganasan melaporkan bahwa durasi neutropenia merupakan faktor risiko tertinggi untuk terjadinya kandidiasis invasif.¹⁴

Faktor lain yang berpengaruh adalah derajat neutropenia, pasien dengan nilai ANC <100 memiliki risiko paling tinggi untuk terjadinya kandidiasis invasif. Selain neutropenia, faktor risiko terjadinya kandidiasis invasif pada pasien anak dengan keganasan adalah paparan terhadap steroid dosis tinggi (1 mg/kg/hari untuk prednisolone selama lebih dari 1 minggu), faktor karakteristik dasar klinis lain seperti diagnosis *acute myeloid leukemia* (AML), *acute lymphocytic leukemia* (ALL) risiko tinggi atau relaps, dan transplantasi sel punca hematologis allogenik.^{15,16} Pada pasien dengan leukemia, infeksi jamur invasif paling umum terjadi pada kasus AML dibandingkan ALL dan etiologi terbanyak adalah spesies Kandida dan *Aspergillus fumigatus*.¹⁷ Selain itu, pada anak yang dirawat di PICU, risiko kandidemia meningkat pada penggunaan kateter vena sentral, keganasan, penggunaan vankomisin lebih dari 3 hari setelah didahului penggunaan 2 minggu, dan penggunaan antibiotik untuk bakteri anaerob >3 hari.¹⁸ Penelitian observasional melaporkan bahwa pada kasus kandidiasis invasif yang terjadi pada pasien anak dengan keganasan hematologis, kasus terbanyak yang ditemukan disebabkan oleh *Candida albicans*, sedangkan mortalitas terbanyak disebabkan oleh infeksi *Candida parapsilosis*.¹⁴

Neutropenia adalah faktor risiko kunci untuk perkembangan kandidiasis invasif. Pada studi seminal pasien yang menerima terapi untuk leukemia akut, risiko dari aspergillosis invasif adalah secara langsung berkaitan dengan durasi dari neutropenia pada pasien dengan leukemia akut.¹⁹

Setelah 14 hari neutropenia, risiko dari aspergillosis meningkat dengan hubungan langsung terhadap durasi neutropenia. Neutropenia juga menjadi penanda utama terhadap faktor risiko lain terhadap perkembangan kandidiasis invasif.¹⁹

Saat ini, beberapa pendekatan diagnostik kandidemia meliputi kultur darah dan histopatologi, biomarker atau

antibodi (galactomannan, β -D-glucan, mannan dan anti-mannan), dan modalitas pencitraan radiologis (CT-scan thorax, MRI otak dan liver, USG, dan lain lain).^{20,21} Diagnosis kandidemia berdasarkan kultur memiliki sensitivitas antara 21-71% dan hal ini berkaitan dengan masalah jumlah sampel yang terambil.²² Di sisi lain, PCR memiliki masalah dalam hal standarisasi metode yang digunakan. Saat ini, FDA telah menyetujui metode diagnostik Kandida untuk lima spesies, yaitu *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, dan *C. glabrata* dengan sistem uji cepat dengan pendekatan teknik hibridisasi. Namun demikian, uji ini belum dievaluasi pada populasi pediatri.²⁰ Di Indonesia belum ada laporan mengenai data prevalensi kandidiasis invasif secara keseluruhan. Penelitian yang dilakukan oleh Kalista dkk² melaporkan prevalensi pasien kandidiasis invasif di RSCM adalah 12,3% dengan angka mortalitas 64,8%. Kandidiasis juga dilaporkan pada 42% neonatus dengan sepsis awitan lambat di RSCM.³

Penggunaan PCR untuk deteksi infeksi jamur sistemik telah banyak dipublikasi dan menunjukkan nilai sensitivitas dan spesifisitas yang potensial. Sensitivitas dan spesifisitas PCR bervariasi tergantung dari jenis atau metode PCR, perbedaan dalam ekstraksi DNA, dan metode deteksi produk. Berdasarkan data yang ada, angka sensitivitas dan spesifisitas secara keseluruhan dari *nested*-PCR pada kasus terbukti dan tersangka kandidiasis invasif adalah 84,6% dan 88,8%. Teknik PCR yang digunakan pada penelitian ini menggunakan *real-time* PCR. Hingga saat ini belum ada protokol standar mengenai uji PCR, diversitas dari desain penelitian yang berbeda membuat sulit membandingkan hasil uji PCR antara penelitian satu dengan lainnya.²³

Teknik diagnostik berbasis asam nukleat merupakan uji deteksi DNA jamur yang memiliki sensitivitas tinggi dan memberikan hasil lebih cepat dibandingkan pendekatan diagnostik standar. Hal ini memudahkan dalam diagnosis inisiasi terapi antijamur yang lebih sesuai dan tepat waktu. Selain itu, teknik berbasis molekul ini dapat menegakkan diagnosis pada tingkat spesies atau digunakan untuk penilaian cepat terhadap resistensi primer atau sekunder. Potensi kerugian lain dari metode berbasis asam nukleat ini adalah kesulitan dalam membedakan kolonisasi jamur dari penyakit dan potensi hasil positif palsu karena kontaminasi atau penyebab lainnya. Karena kekurangan ini, teknologi diagnostik berbasis asam nukleat harus dipertimbangkan untuk diteliti saat ini. Saat ini belum

ada tes berbasis asam nukleat yang disetujui FDA untuk diagnosis jamur.²⁴

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa nilai sensitivitas dan spesifisitas PCR dalam mendiagnosis kandidiasis invasif adalah 69,23% dan 71,05%. Beberapa penelitian yang telah dilakukan terhadap pasien anak dengan keganasan hematologi menunjukkan rendahnya sensitivitas PCR yang rendah. Hasil ini berbeda dengan angka yang dilaporkan oleh penelitian meta-analisis yang dilakukan pada tahun 2016 oleh Avni dkk.²⁵ Penelitian tersebut menyebutkan bahwa PCR memiliki angka sensitivitas 95% (confidence interval 0,88-0,98) dengan spesifisitas 92% (confidence interval 0,88-0,95). Hal ini dapat disebabkan oleh perbedaan jumlah sampel. Pada penelitian ini jumlah sampel sedikit. Selain itu, tidak ada data mengenai hari pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan PCR. Hasil penelitian yang sama juga menyebutkan bahwa peningkatan performa PCR berkaitan dengan beberapa faktor, seperti penggunaan *whole blood*, rRNA, atau target gen P450 dan batas deteksi PCR ≤ 10 CFU/mL.²⁵

Sebuah studi menyarankan bahwa menggabungkan serial RT-PCR untuk kandidiasis invasif dengan pengujian mannan membaik sensitivitas dan diagnosis dini kandidiasis invasif. Studi tambahan tentang teknologi berbasis PCR dalam kombinasi dengan modalitas diagnostik lainnya harus lebih memperjelas kelayakan dan manfaat potensial untuk diagnosis kandidiasis invasif dan infeksi jamur lainnya.²⁶ Sebuah meta-analisis terbaru dari 54 penelitian menggunakan PCR berbasis metode untuk mendiagnosis kandidiasis invasif dari sampel darah menyimpulkan bahwa penggunaan PCR langsung dikaitkan dengan sensitivitas dan spesifisitas yang baik untuk diagnosis cepat kandidiasis invasif. Sensitivitas dan spesifisitas sangat baik ketika sampel hanya mencakup pasien dengan terbukti kandidemia, tetapi sensitivitas cenderung menurun saat individu dengan kemungkinan kandidiasis invasif atau mungkin ditambahkan ke populasi.²⁵

Skor Kandida merupakan penilaian skoring klinis untuk menduga diagnosis kandidiasis invasif. Pada tahun 2016 sebuah grup peneliti Spanyol menggunakan data dari proyek Estudio de Prevalencia de Candidiasis untuk mengidentifikasi 4 prediktor infeksi Kandida invasif yang telah terbukti dalam penelitian. Berdasarkan 4 prediktor tersebut, disusun suatu skor bernama skor Kandida. Pada tahun 2017, grup peneliti yang sama melakukan penelitian yang menunjukkan adanya asosiasi linier yang bermakna antara peningkatan nilai

skor Kandida dengan angka insiden infeksi Kandida invasif. Skor ini sangat berguna untuk menstratifikasi faktor risiko infeksi Kandida yang telah terbukti, mengidentifikasi pasien yang akan mendapat manfaat dari terapi anti jamur secara dini dan menstratifikasi pasien yang tidak mungkin terinfeksi Kandida invasif.²⁶

Hasil uji ROC menunjukkan bahwa pada penelitian skor Kandida memiliki nilai sensitivitas 84,6% dengan spesifisitas 71,1% untuk nilai *cut-off* 2,5. Angka ini menyerupai temuan dari penelitian sebelumnya yang meneliti tentang sensitivitas skor Kandida untuk menilai terjadinya kandidiasis invasif. Penelitian tersebut menyimpulkan bahwa skor Kandida $> 2,5$ dapat secara akurat mengidentifikasi pasien berisiko lebih tinggi untuk terinfeksi kandidiasis invasif dengan sensitivitas 81% dan spesifisitas 74%.²⁶ Pada populasi pasien dewasa tanpa neutropenia, skor Kandida memiliki nilai sensitivitas 77,4% dibandingkan dengan pemeriksaan biomarker beta-D-glucan, yaitu 63,3% untuk diagnosis kandidemia pada pasien yang dirawat di ICU.²⁶ Dari referensi tersebut, disimpulkan bahwa terdapat relevansi klinis skor Kandida untuk mengidentifikasi pasien di ruang intensif yang akan mendapatkan manfaat terapi anti jamur secara dini dan pasien yang hampir tidak mungkin terinfeksi Kandida invasif.

Pada tahun 2017 terdapat penelitian pada 1107 pasien dewasa non neutropenik di 36 ruang intensif bedah dan non-bedah di Spanyol, Perancis, dan Argentina yang masuk antara April 2016 dan Juni 2017. Angka insiden infeksi Kandida invasif adalah 2,3% pada pasien dengan skor di bawah 3, 8,5% pada pasien dengan skor 3, 16,8% pada pasien dengan skor 4, 23,6% pada pasien dengan skor 5. Peneliti menyimpulkan bahwa infeksi Kandida invasif hampir tidak mungkin terjadi pada pasien dengan *rounded candida score* di bawah 3. Hasil penelitian sebelumnya tidak jauh berbeda dengan penelitian ini, dengan *cut off* 2,5 yang dapat disimpulkan bahwa skor Kandida $> 2,5$ dapat secara akurat mengidentifikasi pasien berisiko lebih tinggi untuk terinfeksi kandidiasis invasif dengan sensitivitas 84,6% dan spesifisitas 71,1%.

Penelitian ini telah dilakukan untuk menganalisis perbandingan PCR dan skor Kandida dalam mendiagnosis kandidiasis invasif terhadap pasien neutropenia berat dibandingkan dengan kultur darah dengan hasil yang cukup baik. Namun demikian, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, yaitu hanya melakukan satu uji *rapid test* dengan metode *real time* PCR. Kemudian jumlah sampel juga terbatas

sehingga angka sensitivitasnya juga dapat terpengaruh.

Kesimpulan

Tidak didapatkan perbedaan bermakna antara skor Kandida dengan hasil kultur dan PCR Kandida pada anak dengan demam neutropenia berat. Penelitian ini adalah penelitian pendahuluan dengan jumlah subjek terbatas sehingga penelitian lanjutan dengan jumlah subjek lebih besar diperlukan untuk mendapatkan hasil yang lebih baik. Namun setidaknya, skor Kandida dapat digunakan sebagai uji tapis infeksi Kandida invasif (kandidemia) pada anak dengan demam neutropenia berat di daerah dengan fasilitas terbatas.

Daftar pustaka

1. Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Annals of Intensive Care* 2011;1: 37.
2. Kalista K F, Lie K C, Retno W, Cleopas MR. Karakteristik klinis dan prevalensi pasien kandidiasis invasif di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo. *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia* 2017;4:56-61.
3. Wijayanto D, Idham A, Retno W, Endang W. Prevalens dan sebaran faktor risiko mikosis sistemik pada neonatus dengan sepsis awitan lambat di RS Dr. Cipto Mangunkusumo. *Sari Pediatri* 2016;11:229-37.
4. Bassetti M, Peghin M, Timsit JF. The current treatment landscape: candidiasis. *J Antimicrobiol Chem* 2016;71(suppl_2): 13-22.
5. Umberger R, Garsee K, Davidson B, Carringer JA, Kuhl D, Muthiah MP. The utility of the candida score in patients with sepsis. *Dimens Crit Care Nurs* 2016;35:92-8.
6. Calandra T, Roberts JA, Antonelli M, Bassetti M, Vincent JL. Diagnosis and Management of Invasive Candidiasis in The ICU: An Updated Approach to An Old Enemy. *Crit Care* 2016;20:125.
7. Dahlan MS. Penelitian diagnostik: dasar-dasar teoritis dan aplikasi dengan program SPSS dan stata. Jakarta: Penerbit Salemba Medika; 2009.h.19-30.
8. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, dkk.. International incidence of childhood cancer, 2000-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 2017;18:P719-31.
9. Brinksma A, Huizinga G, Sulkers E, dkk. Malnutrition in childhood cancer patients: a review on its prevalence and possible causes. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;83:249-75.
10. Pribnow AK, Ortiz R, Baez LF, dkk. Effects of malnutrition on treatment related morbidity and survival of children with cancer in Nicaragua. *Pediatr Blood Cancer* 2017;64:1-7.
11. Badr M, Hassan T, Sakr H, dkk. Chemotherapy-induced neutropenia among pediatric cancer patients in Egypt: Risks and consequences. *Mol Clin Oncol* 2016;5:300-6.
12. Mize L, Harris N, Stokhuyzen A, dkk. Neutropenia precautions for children receiving chemotherapy or stem cell transplantation for cancer. *J Ped Oncol Nursing*. 2014;31:200-10.
13. Miedema KGE, Tissing WJE, Abbink FCH, dkk. Risk-adapted approach for fever and neutropenia in paediatric cancer patients – A national multicentre study. *Eur J Cancer* 2016;53:16-24.
14. De Carvalho Parahym AMR, De Melo LRB, De Moraes VLL, Neves RP. Candidiasis in pediatric patients with cancer interned in a university hospital. *Brazil J Microbiol* 2009;40:321-4.
15. Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T, dkk. Risk factors for invasive fungal disease in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2017;7:191-8.
16. Lin G, Chang H, Lu C, dkk. Clinical characteristics and outcome of invasive fungal infections in pediatric acute myeloid leukemia patients in a medical center in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2018; 51:251-9.
17. Gulhan B, Kanik-Yukse S, Ozkaya-Parlakay A, dkk. Invasive fungal infection in children with hematologic malignancy. *Turk J Pediatr* 2019;61:159 -65.
18. Zaoutis TE, Prasad PA, Localio AR, dkk. Risk factors and predictors for Candidemia in pediatric intensive care unit patients: implications for prevention. *Clin Infect Dis* 2010;51:e38-45.
19. Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspectives for the management of febrile neutropenic patients with cancer in the 21st century. *Cancer*. 2015;103:1103-13.
20. Seth R, Xess I, Jana M. Diagnosis of invasive fungal infections in children. *Indian Pediatr* 2019;56:229-36.
21. Saffioti C, Mesini A, Bandettini R, Castagnola E. Diagnosis of invasive fungal disease in children: a narrative review. *J Expert Rev Anti-infect Ther* 2019; 11:895-909.
22. Warris A, Lehrnbecher T. Progress in the diagnosis of invasive fungal disease in children. *Curr Fungal Infect Rep* 2017;11:35-44.
23. Badiiee, Parisa, Zahra Hashemizadeh, Mani Ramzi, Mohammad Karimi, Rasoul Mohammadi. Non-invasive methods to diagnose fungal infections in pediatric patients with hematologic disorders. *Jundishapur J Microbiol* 2016; 9:1-6.
24. Kourkoumpetis TK, Beth Burgwyn Fuchs, Jeffrey J. dkk. Polymerase chain reaction-based assays for the diagnosis of invasive fungal infections. *CID* 2017;54: 1322-31.
25. Avni, Tomer, Leonard Leibovici, Mical Paul. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic Review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 49: 665-70.
26. Ostrosky-Zeichner, Luis. Invasive mycoses: diagnostic challenges. *Am J Med* 2017;125:S14-24.