
Prevalens dan Sebaran Faktor Risiko Mikosis Sistemik pada Neonatus dengan Sepsis Awitan Lambat di RS Dr. Cipto Mangunkusumo

Didik Wijayanto, Idham Amir, Retno Wahyuningsih, Endang Windiastuti

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Infeksi jamur sistemik merupakan salah satu penyebab morbiditas dan mortalitas pada neonatus dengan gejala klinis yang mirip dengan sepsis. Mengetahui prevalens, pola jamur, faktor risiko, profil klinis, terapi, dan luaran klinis diharapkan dapat mengurangi morbiditas dan mortalitas infeksi jamur pada neonatus.

Tujuan. Mengetahui prevalens dan faktor risiko mikosis sistemik pada neonatus dengan sepsis awitan lambat.

Metode. Studi potong lintang retrospektif dengan penelusuran rekam medis Departemen Ilmu Kesehatan Anak sejak bulan Januari 2005- Desember 2008.

Hasil. Seratus empat puluh satu neonatus mengalami sepsis awitan lambat, 10 subjek tidak memenuhi kriteria inklusi sehingga terdapat 131 subjek yang dapat dianalisis. Lima puluh lima (42%) subjek terbukti mengalami infeksi mikosis sistemik. Manifestasi klinis yang mencolok adalah infeksi pada sistem respirasi dan gastrointestinal. Faktor risiko infeksi jamur yang ditemukan pada studi ini adalah pemasangan kateter intravena, nutrisi parenteral, dan masa rawat lama. Profil laboratorium yang jelas adalah trombositopeni, CRP > 10, dan rasio IT > 0,2. Setelah dilakukan analisis multivariat dan regresi logistik maka faktor risiko yang bermakna adalah muntah, tidak diare, dan masa rawat lama.

Kesimpulan. Prevalens infeksi jamur sistemik pada sepsis awitan lambat 42% dengan penyebab *Candida sp.* Faktor risiko yang bermakna adalah muntah, tidak diare, dan masa rawat lama. (**Sari Pediatri** 2009;11(4):229-37).

Kata kunci: *candida*, sepsis, neonatus

Alamat korespondensi

Dr. Idham Amir, Sp.A(K). Divisi Perinatologi. Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM. Jl. Salemba no. 6. Jakarta 10430.
Telepon: 021- 3154020

Sepsis merupakan salah satu penyebab utama kesakitan dan kematian neonatus terutama pada bayi berat lahir rendah (BBLR). Sepsis awitan lambat yaitu sepsis yang terjadi setelah usia tujuh hari, merupakan masalah penting pada

neonatus dengan berat badan lahir sangat rendah (BBLSR). Stoll dkk¹ melaporkan 1313 (21%) dari 6215 neonatus yang bertahan hidup lebih dari tiga hari, memiliki satu atau lebih episode sepsis awitan lambat yang terbukti berdasarkan biakan darah. Duabelas persen kasus sepsis awitan lambat yang terjadi pada neonatus disebabkan oleh jamur.²

Mikosis sistemik terjadi antara lain karena sistem imun spesifik dan non spesifik neonatus masih belum sempurna. Faktor risiko infeksi jamur berupa penggunaan antibiotik lama, BBLR, usia gestasi kurang, dan penggunaan alat medik invasif. Apabila ada faktor risiko, neonatus menjadi lebih rentan terhadap infeksi sistemik yang dapat berakibat fatal. Komplikasi yang dapat terjadi adalah meningitis, gangguan ginjal, gangguan retina, dan vegetasi di dalam jantung sehingga membutuhkan waktu rawat yang lebih lama jika dibandingkan dengan tanpa komplikasi. Penelitian ini juga dilakukan untuk mengetahui angka kejadian dan pola jamur penyebab mikosis sistemik pada neonatus dengan sepsis awitan lambat secara retrospektif di Divisi Perinatologi IKA-RSCM.

Metode

Studi potong lintang retrospektif dilakukan pada data rekam medis Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI – RSCM. Subjek adalah neonatus dengan sepsis awitan lambat yang dirawat di RSCM sejak 1 Januari 2005 hingga 31 Desember 2008. Pasien dengan data rekam medis yang tidak lengkap tidak diikutsertakan dalam penelitian. Besar sampel dihitung dengan formula estimasi proporsi populasi tunggal dengan angka ketepatan 5% dan perkiraan prevalens mikosis sistemik pada sepsis awitan lambat sebesar 50% sehingga diperoleh sampel minimal 163 orang.

Pencatatan rekam medis dilakukan untuk variabel manifestasi klinis (respirasi, kardiovaskular, gastro-hepatologi, neurologi, renal, metabolik, kulit, mata), parameter laboratorium (Hemoglobin, Hematokrit, leukosit, trombosit, rasio IT, CRP, bilirubin, PT, PTT, GDS, AGD), faktor risiko intrinsik (neutropenia, berat lahir <1500 g, prematur, usia gestasi <32 minggu) dan ekstrinsik (lama pemberian antibiotik, kateter intravena, kortikosteroid, hiperalimentasi, ventilator lama, pembedahan, nutrisi parenteral, masa rawat lama), serta jenis terapi yang diberikan (flukonazol, amfoterisin B).

Sepsis awitan lambat didefinisikan sebagai sindrom klinis penyakit sistemik yang disertai bakteremia, umumnya terjadi setelah umur satu minggu kehidupan. Diagnosis mikosis dibagi menjadi tiga kategori, yaitu *proven*/pasti, jika ditemukan gejala sepsis, faktor risiko, dan biakan bahan klinik yang seharusnya steril (darah, cairan serebrospinal) memberikan hasil positif; *probable*, jika ditemukan gejala klinis, faktor risiko, dan bahan klinik yang tidak steril (feses) positif pada pemeriksaan dengan biakan; dan *possible* jika hanya ditemukan gejala klinis serta faktor risiko.

Data diolah dengan perangkat piranti lunak SPSS 15.0 dan disajikan secara deskriptif dan tabular. Persetujuan etik diperoleh dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Hasil

Selama kurun waktu 1 Januari 2005 sampai sampai 31 Desember 2008, ditemukan 3600 neonatus dengan sepsis neonatorum dan 141 (3,9%) di antaranya didiagnosis sebagai sepsis awitan lambat. Sepuluh bayi tidak diikutsertakan karena rekam medis pasien tidak lengkap sehingga pada akhirnya didapatkan 131 kasus yang memenuhi kriteria penelitian.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	Jumlah (n=131)	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	78	59,5
Perempuan	53	40,5
Usia saat dirawat (hari)		
≤7	72	55,0
>7	59	45,0
Berat lahir (gram)		
<1500	22	16,8
≥1500	109	83,2
Masa gestasi (minggu)		
<32	23	17,6
≥32	108	82,4
Riwayat persalinan		
Spontan	68	51,9
<i>Sectio saccaria</i>	46	35,1
Ekstraksi vakum dan forseps	17	12,9
Luaran klinis		
Hidup	100	76,3
Mati	31	23,7

Karakteristik subjek penelitian

Dijumpai 131 neonatus yang terbukti menderita sepsis awitan lambat, terdiri dari 59,5% bayi laki-laki dan

Tabel 2. Karakteristik subjek yang terbukti mengalami infeksi *Candida*

Karakteristik	Jumlah	%
Berat lahir (gram)		
<1000	0	0
1000-1500	14	25,5
1501-2500	20	36,4
>2500	21	38,1
Usia gestasi (minggu)		
<32	7	12,8
32-37	24	43,6
>37	24	43,6
Lama rawat sebelum kultur positif (hari)		
1	1	1,8
2-7	5	9,2
8-14	40	72,6
15-21	6	11
22-30	2	3,6
>30	1	1,8

40,5% bayi perempuan. Karakteristik subjek penelitian tertera pada Tabel 1.

Prevalens mikosis sistemik pada sepsis awitan lambat

Diantara 131 neonatus dengan sepsis awitan lambat, 55 (42%) terbukti mengalami mikosis sistemik, koloni sel ragi juga ditemukan pada pemeriksaan biakan darah bakteri, satu pada biakan darah pertama dan sepuluh pada biakan darah kedua. Neonatus dengan koloni sel ragi pada pemeriksaan biakan darah bakteri pertama merupakan neonatus cukup bulan dengan awitan gejala sepsis pada hari ke-15, takipnu, retraksi, hiperbilirubinemia, dan letargi. Karakteristik subjek dengan infeksi kandida tertera pada Tabel 2.

Sebaran jamur penyebab mikosis sistemik pada neonatus dengan sepsis awitan lambat

Biakan darah terhadap jamur dilakukan pada 76 dari 131 neonatus dengan sepsis awitan lambat. Pada biakan darah, koloni jamur dapat diisolasi pada 55 subjek, sedangkan pada 21 subjek lainnya tidak ditemukan

Tabel 3. Manifestasi klinis neonatus dengan sepsis awitan lambat

Gejala	<i>Candida</i> + (n=55)	<i>Candida</i> - (n=76)	<i>p</i>	OR
Sistem respirasi (n, %)				
Takipnu	42 (76,4)	46 (60,5)	0,356	1,4 (0,7-2,9)
Retraksi	30 (54,5)	31 (40,7)	0,390	1,4 (0,7-2,7)
Merintih	7 (12,7)	11 (14,5)	0,620	0,8 (0,3-2,1)
Sistem kardiovaskular (n, %)				
Takikardia	0	8 (10,5)	0,009	
Perfusi buruk	18 (32,7)	24 (31,6)	0,822	0,9 (0,4-1,9)
Edema	1 (1,8)	3 (3,9)	0,431	0,4 (0,04-4,0)
Sistem gastro-hepatologi (n, %)				
Sulit minum	31 (56,4)	35 (46)	0,667	1,1 (0,6-2,3)
Muntah	12 (21,8)	6 (7,9)	0,069	2,6 (0,9-7,5)
Perdarahan <i>nasogastric tube</i>	6 (10,9)	7 (9,2)	0,886	1,1 (0,3-3,4)
Diare	3 (5,4)	12 (15,8)	0,044	0,3 (0,07-1,0)
Kembung	10 (18)	12 (15,8)	0,903	1,1 (0,4-2,7)
Sistem neurologis (n, %)				
Kejang	4 (7,2)	2 (2,6)	0,258	2,6 (0,5-14,9)
Metabolik (n, %)				
Hiperglikemia	0	1 (1,3)	0,371	
Hipoglikemia	2 (3,6)	3 (3,9)	0,844	0,8 (0,1-5,1)
Instabilitas suhu	24 (43,6)	39 (51,3)	0,171	0,6 (0,3-1,2)
Hiperbilirubinemia	5 (9,7)	12 (15,8)	0,844	0,8 (0,1-5,1)

koloni jamur. Jenis jamur yang ditemukan dalam biakan tersebut seluruhnya adalah *Candida* sp.

Manifestasi klinis dan profil laboratorium mikosis sistemik pada sepsis awitan lambat

Tabel 3 menggambarkan sebaran manifestasi klinis mikosis sistemik pada sepsis awitan lambat. Pada sistem respirasi, takipnu merupakan manifestasi yang paling sering ditemukan baik pada terbukti mikosis sistemik (76,4%) maupun tidak terbukti mikosis sistemik (60,5%).

Perfusi yang buruk merupakan manifestasi kardiovaskular yang paling mencolok, ditemukan pada 32,7% yang terbukti menderita mikosis sistemik

dan 31,6% pada kelompok tidak terbukti mikosis sistemik. Gejala sistem gastro-hepatologi yang paling sering ditemukan adalah kesulitan minum, 56,4% pada terbukti mikosis sistemik dan 46% pada tidak terbukti mikosis sistemik. Manifestasi neurologis kejang ditemukan pada 6 kasus, terdiri atas 4 kasus terbukti mikosis sistemik dan 2 kasus tidak terbukti mikosis sistemik. Instabilitas suhu merupakan manifestasi metabolik yang paling sering ditemukan yaitu 43,6% kasus terbukti mikosis sistemik dan 51,3% pada tidak terbukti mikosis sistemik. Manifestasi metabolik lain seperti hipoglikemia hanya ditemukan pada 5 kasus dan hiperglikemia pada satu kasus.

Profil laboratorium neonatus dengan sepsis awitan lambat tertera pada Tabel 4. Leukositosis dengan

Tabel 4. Profil laboratorium neonatus dengan sepsis awitan lambat

Laboratorium	<i>Candida</i> + (n=55)	<i>Candida</i> - (n=76)	P	OR
Hemoglobin (g/dL, n, %)				
<14	34 (62)	46 (60,5)	0,834	1,1 (0,5-2,2)
14-24	21 (38)	30 (39,4)		
>24	0	0		
Hematokrit (vol%, n, %)				
<44	35 (63)	53 (69,7)	0,443	
44-64	19 (35)	23(30,2)		
>64	1 (2)	0		
Leukosit (mm ³ , n, %)				
<6000	16 (29)	18 (23,6)	0,127	1,7 (0,8-3,4)
6000-30000	37 (67)	43 (56,5)		
>30000	2 (4)	15 (19,7)		
Trombosit (mm ³ , n, %)				
<100000	44 (80)	51 (67,1)	0,291	
100000-300000	9 (16)	17 (22,3)		
>300000	2 (4)	8 (10,5)		
IT ratio (n, %)				
≤0,2	10 (18)	28 (36,8)		
>0,2	45 (82)	48 (63,1)		
CRP(n, %)				
<10	10 (18)	28 (36,8)		
≥10	45 (82)	48 (63,1)		
Bilirubin (mg/dL)				
≤12	12 (22)	6 (7)	0,004	8,4 (1,8-38,6)
>12	5 (9)	12(15,7)		
GDS (mg/dL, n, %)				
<47	2 (4)	0		
≥47	14 (25)	32 (42,1)		
AGD (n, %)				
Normal	10 (18)	12 (15,7)	0,108	0,29 (0,06-1,4)
Asidosis	8 (15)	20 (26,3)		

Tabel 5. Sebaran faktor risiko terjadinya mikosis sistemik pada neonatus dengan sepsis awitan lambat

Faktor risiko	<i>Candida</i> + (n=55)	<i>Candida</i> - (n=76)	<i>p</i>	OR
Intrinsik (n, %)				
Netropenia	Tidak ada data	Tidak ada data		
Berat lahir <1500 g	10 (18)	12 (15,7)	0,764	1,1 (0,5-2,6)
Usia gestasi <32 minggu	10 (18)	13 (17)	0,121	0,5 (0,2-1,2)
Ekstrinsik (n, %)				
Lama pemberian antibiotik				
<7 hari	14(25,5)			
≥7 hari	41(74,5)	76(100)		
Kateter intravena	53 (96)	68 (89,4)	0,108	3,4 (0,7-16,9)
Kortikosteroid	1 (2)	1 (1,3)		
Ventilator lama	5 (9)	10 (13,1)		
Pembedahan	5 (9)	3 (3,9)		
Nutrisi parenteral	53 (96)	60 (78,9)	0,002	7,8 (1,7-35,7)
Masa rawat lama	53 (96)	58 (76,3)	0,001	9,1 (2,0-41,3)

kadar leukosit >30000/μL ditemukan pada 4% dari kelompok terbukti mikosis sistemik dan sebesar 19,7%, pada kelompok tidak terbukti mikosis sistemik. Kadar bilirubin berbeda bermakna secara statistik antara kelompok dengan kultur *Candida* positif dibandingkan dengan tidak.

Sebaran faktor risiko terjadinya mikosis sistemik pada neonatus dengan sepsis awitan lambat

Tabel 5 menggambarkan sebaran faktor risiko mikosis sistemik pada neonatus dengan sepsis awitan lambat. Nutrisi parenteral sebagai faktor risiko ekstrinsik mikosis sistemik ditemukan 96% pada kelompok terbukti mikosis sistemik, sedangkan pada kelompok tidak terbukti mikosis sistemik 78,9%. Masa rawat lebih dari tujuh hari ditemukan 96% pada kelompok terbukti mikosis sistemik, dan 76,3% pada kelompok tidak terbukti mikosis sistemik. Rerata lama rawat pada kelompok terbukti mikosis sistemik adalah 37 hari dan untuk kelompok tidak terbukti mikosis sistemik 28 hari.

Penggunaan antijamur pada neonatus sepsis awitan lambat

Amfoterisin B merupakan jenis antijamur yang paling sering digunakan yaitu pada 39 dari 55 neonatus yang mempunyai biakan darah koloni kandida, sedangkan flukonazol digunakan pada 9

orang pasien (Tabel 6). Amfoterisin B juga diberikan pada 13 dari 76 neonatus yang tidak terbukti mempunyai jamur pada pemeriksaan biakan darah jamur atau tidak dilakukan pemeriksaan biakan darah jamur. Secara keseluruhan, amfoterisin B digunakan pada 39,7% neonatus dengan sepsis awitan lambat.

Tabel 7 menunjukkan sebaran luaran klinis berdasarkan jenis obat anti jamur yang digunakan. Jumlah pasien yang hidup lebih banyak ditemukan pada neonatus yang mendapat amfoterisin B (75%) dibandingkan yang diobati dengan flukonazol (46,6%).

Tabel 6. Sebaran penggunaan anti jamur pada neonatus sepsis awitan lambat

Jamur	Amfoterisin B	Flukonazol
<i>Candida</i> (+)	39	9
<i>Candida</i> (-)	13	6
Total	52	15

Tabel 7. Sebaran luaran klinis berdasarkan jenis obat anti jamur yang digunakan

Obat anti jamur	Luaran klinis	
	Hidup	Mati
Amfoterisin B (n, %)	39 (75)	13 (25)
Flukonazol (n, %)	7 (46,6)	8 (53,4)

Tabel 8. Regresi logistik

	Variabel	Koefisien	S.E.	Wald	df	p	OR	min	Maks
Step 8(a)	Muntah (1)	1.68	0.69	5.98	1	0.014	5.35	1.40	20.54
	Diare (1)	-1.75	0.76	5.36	1	0.021	0.17	0.04	0.76
	Masa rawat (1)	2.70	0.85	10.04	1	0.002	14.93	2.80	79.47
	Konstanta	-2.68	0.84	10.10	1	0.001	0.07		

Analisis multivariat

Berdasarkan analisis multivariat dengan regresi logistik *multistep*, diperoleh variabel yang berhubungan bermakna dengan mikosis sistemik adalah muntah, tidak diare, dan masa rawat lama (Tabel 8). Persamaan regresi logistik yang diperoleh adalah,

$$Y = -2,677 + 1,68 a + (-)1,751 b + 2,703 c$$

Keterangan: a: muntah; ya=1, tidak = 0

b: tidak diare; ya=1, tidak=0

c: masa rawat lama; ya=1, tidak=0

Pembahasan

Prevalens sepsis awitan lambat pada neonatus dengan diagnosis sepsis neonatorum pada penelitian kami adalah 3,9%. Penelitian meliputi 131 neonatus yang terbukti mengalami sepsis awitan lambat, 59,5% bayi laki-laki dan 40,5% perempuan. Hal ini tidak jauh berbeda dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa tidak ada perbedaan angka kejadian sepsis awitan lambat berdasarkan jenis kelamin.⁴²

Didapatkan 83,2% subjek penelitian memiliki berat badan ≥ 1500 gram dan 16,8% memiliki berat badan < 1500 gram. *The National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) *neonatal research network* yang melaporkan 25% bayi berat badan lahir sangat rendah menderita sepsis awitan lambat.^{42,43} Sedangkan *The Centers for Disease Control and Prevention National Nosocomial Infection Surveillance System* juga melaporkan bahwa 15%-20% bayi dengan berat lahir < 1500 gram menderita sepsis awitan lambat.^{42,43}

Risiko terjadinya sepsis awitan lambat makin tinggi dengan makin mudanya usia gestasi terutama usia gestasi < 28 minggu dan makin rendahnya berat badan lahir, terutama berat badan lahir < 1500 gram.⁴²⁻⁴⁴ Pada penelitian kami juga didapatkan bahwa 82,4%

subjek berusia ≥ 32 minggu dan hanya 17,6% berusia < 32 minggu, sejalan dengan proporsi berdasarkan berat badan bayi. Perbedaan ini mungkin terjadi karena bayi yang dirawat dengan sepsis di RS Cipto Mangunkusumo sebagian besar adalah bayi cukup bulan dengan berat badan lahir ≥ 1500 gram atau hal ini dapat merupakan tanda bahwa angka infeksi nosokomial di RS Cipto Mangunkusumo masih cukup tinggi sehingga bayi dengan berat lahir cukup dan cukup bulan juga rentan terhadap infeksi atau populasi ibu yang datang melahirkan ke RS Cipto Mangunkusumo adalah ibu yang memiliki risiko tinggi infeksi pada janin.

Leibovitz³ melaporkan angka mortalitas sebesar 25%-54%. Angka mortalitas pada penelitian ini lebih kecil mungkin lebih disebabkan karena jumlah subjek pada penelitian ini lebih banyak yang usia gestasinya cukup bulan dan memiliki berat badan ≥ 1500 gram sehingga secara umum sistem imunologisnya lebih baik dibandingkan bayi prematur atau bayi dengan berat badan < 1500 gram. Angka mortalitas sepsis awitan lambat pada penelitian ini ditemukan sebesar 23,7%, lebih kecil jika dibandingkan dengan angka yang dilaporkan oleh NICHD 45%.⁴²

Empat puluh dua persen neonatus dengan sepsis awitan lambat terbukti menderita mikosis sistemik. Pada kelompok neonatus dengan *Candida* positif sebagian besar lahir dengan berat > 2500 g dan cukup bulan. Sebagian besar neonatus dengan *Candida* positif terbukti mengalami mikosis sistemik pada perawatan hari ke 8-14.³ Infeksi jamur disebabkan oleh *Candida* sp, seperti dilaporkan oleh Wahyuningsih dkk,⁵ *Candida* (81%). Hal ini menunjukkan bahwa belum terjadi pergeseran organisme penyebab mikosis sistemik dalam delapan tahun terakhir.

Lamagni dkk⁴ juga menemukan bahwa spesies jamur penyebab infeksi invasif pada neonatus tersering adalah *Candida* sp. (97,6%), sedangkan spesies lain seperti *Aspergillus* sp. dan *Malassezia* sp. masing-masing

1,2%.⁴ Pfaller dkk⁹ melaporkan bahwa *Candida albicans* merupakan penyebab tersering infeksi jamur neonatus 53%-60%. Data dari CDC, NNIS, SENTRY juga menunjukkan bahwa *Candida albicans* adalah penyebab tersering infeksi jamur pada neonatus disusul oleh *Candida tropicalis*.⁹ Wahyuningsih dkk⁵ (2001-2003) menemukan penyebab tersering infeksi jamur pada neonatus yang dirawat di Divisi Perinatologi RS Cipto Mangunkusumo adalah *Candida tropicalis* (48,5%), *Candida guilliermondii* (14,7%) dan *Candida albicans* (11,8%). Agarwal dkk³⁴ dalam penelitiannya menyatakan bahwa meskipun penyebab tersering mikosis sistemik pada neonatus adalah *Candida albicans* akan tetapi terdapat kecenderungan meningkatnya mikosis sistemik yang disebabkan oleh non-*C.albicans*.

Manifestasi klinis sepsis awitan lambat yang mencolok baik pada kasus yang terbukti mikosis sistemik maupun tidak terbukti mikosis sistemik adalah adanya keterlibatan sistem respirasi yaitu timbulnya sindrom gawat napas (takipnu, retraksi, dan merintih) dan gangguan sistem gastrointestinal (sulit minum, muntah, perdarahan per NGT, diare, kembung). Manifestasi neurologis yaitu kejang hanya ditemukan pada total 6 dari 131 neonatus sepsis awitan lambat yaitu 4 kasus terbukti mikosis sistemik dan 2 kasus tidak terbukti mikosis sistemik. Penelitian Makhoul dkk⁴⁴ di Israel juga menunjukkan bahwa manifestasi klinis sistem respirasi dan gastrointestinal merupakan gejala klinis yang paling menonjol pada neonatus dengan sepsis awitan lambat. Manifestasi klinis sepsis awitan lambat ini pada umumnya tidak berbeda dengan sepsis awitan dini, kecuali pada insidens terjadinya meningitis yang didapatkan lebih tinggi pada sepsis awitan lambat.⁴⁴⁻⁴⁶

Profil darah tepi (kadar hemoglobin, hematokrit, leukosit, trombosit) neonatus sepsis awitan lambat tidak jauh berbeda antara kelompok terbukti mikosis sistemik dengan kelompok tidak terbukti mikosis sistemik (Tabel 5). Leukositosis dengan kadar leukosit >30.000/ μ L ditemukan dalam proporsi yang lebih tinggi pada kelompok tidak terbukti mikosis sistemik (19,7%) dibandingkan kelompok terbukti mikosis sistemik (4%). Proporsi trombositopenia dengan kadar trombosit <100.000/ μ L didapatkan dalam proporsi yang jauh lebih tinggi pada kelompok terbukti (80%) mikosis sistemik dibandingkan dengan kelompok tidak terbukti (67,1%) mikosis sistemik. Sesuai dengan hasil penelitian Benjamin dkk⁶ yang menyatakan bahwa

trombositopenia merupakan faktor yang berhubungan bermakna dengan insidens kandidemia.

Benjamin dkk⁶ membuat kriteria skor kandidemia untuk menuntun pemberian anti jamur secara empiris pada neonatus BBLSR. Kriteria tersebut meliputi trombositopenia, mendapatkan sefalosporin generasi III atau carbapenem, usia gestasi 25-27 minggu, atau usia gestasi <25 minggu. Skor >2 diklasifikasikan sebagai positif. Hasil penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai data dasar sebagai upaya untuk membuat suatu kriteria skoring yang akan menuntun kita dalam pemberian anti jamur empiris sebelum didapatkan hasil kultur jamur.

Pemberian nutrisi parenteral, penggunaan kateter intravena, dan masa rawat yang lama didapatkan dalam proporsi yang jauh lebih tinggi pada kelompok terbukti mikosis sistemik dibandingkan dengan kelompok tidak terbukti mikosis sistemik. Hasil ini sejalan dengan penelitian Benjamin dkk⁶ yang membandingkan faktor risiko timbulnya kandidemia dengan risiko terjadinya sepsis awitan lambat oleh *coagulase negative Staphylococcus* yang mendapatkan hasil bahwa penggunaan antibiotik sefalosporin generasi III, penggunaan kortikosteroid, penggunaan kateter sentral, penggunaan kortikosteroid, serta pemberian nutrisi parenteral merupakan faktor risiko bermakna kandidemia.

Proporsi lama penggunaan antibiotik ≥ 7 hari baik lini pertama dan lini kedua tidak berbeda antara kedua kelompok yaitu masing-masing 42% dan 44,7% untuk lini pertama, 56% dan 52,6% untuk lini kedua. Pada kelompok terbukti mikosis sistemik ditemukan bahwa penggunaan antibiotik lini ketiga ≥ 7 hari lebih tinggi daripada kelompok tidak terbukti mikosis sistemik (33% versus 15,7%), hal ini konsisten dengan kepustakaan yang menyatakan bahwa penggunaan antibiotik spektrum luas lebih dari 7 hari merupakan salah satu faktor risiko ekstrinsik terjadinya mikosis sistemik.³⁻⁶ Jika ditelaah lebih lanjut 82,6% neonatus pada kelompok yang terbukti mikosis sistemik mendapatkan antibiotik ≥ 7 hari sebelum dilakukan biakan darah jamur, dengan 61,8% selama 7-14 hari dan 19,7% lebih dari 14 hari. Lama pemakaian antibiotik ≥ 7 hari terbukti merupakan risiko terjadinya mikosis sistemik.³⁻⁶

Penggunaan ventilator lama, kortikosteroid lama, pembedahan, dan hiperalimentasi tidak berbeda antara kedua kelompok. Pemberian nutrisi parenteral, penggunaan kateter intravena, masa rawat yang lama, serta pemakaian antibiotik ≥ 7 hari merupakan faktor

risiko ekstrinsik terjadinya mikosis sistemik.

Jenis anti jamur yang paling sering digunakan adalah amfoterisin B, 68% dari total anti jamur yang digunakan dan 17% diantaranya digunakan untuk neonatus kelompok tidak terbukti mikosis sistemik yang tidak tumbuh jamur pada pemeriksaan kultur jamur atau yang tidak dilakukan pemeriksaan jamur. Penggunaan amfoterisin B lebih efektif dibandingkan dengan flukonazol berdasarkan luaran klinisnya. Dijumpai 75% neonatus yang mendapat amfoterisin B berhasil selamat (hidup), sedangkan pada neonatus yang mendapat flukonazol hanya 46,6%. Sesuai dengan konsensus yang dianut saat ini yang menyatakan bahwa amfoterisin B merupakan obat anti lini pertama untuk mengatasi mikosis sistemik.^{3,33,34,36,41}

Berdasarkan analisis multivariat dan regresi logistik didapatkan bahwa faktor risiko adalah muntah, tidak diare, dan masa rawat yang lama. Faktor risiko lainnya tidak terbukti, hal ini dapat disebabkan jumlah sampel penelitian kurang dan tidak semua mendapat perlakuan yang sama. Tidak diare sebagai faktor risiko tidak sesuai dengan kepastakaan yang ada. Sejalan dengan penelitian Makhoul dkk⁴⁴ di Israel yang melaporkan manifestasi sistem respirasi dan gastrointestinal merupakan yang terbanyak pada sepsis awitan lambat.

Sebagai kesimpulan pada neonatus dengan sepsis awitan lambat didapatkan 42% neonatus menderita mikosis sistemik dengan penyebab tersering *Candida* sp. Manifestasi klinis sepsis awitan lambat yang cukup dominan adalah gejala sistem respirasi dan sistem gastrointestinal. Faktor risiko mikosis sistemik adalah muntah, tidak diare, dan masa rawat lama. Amfoterisin B cukup efektif sebagai terapi lini pertama mikosis sistemik pada neonatus. Penelitian prospektif lebih lanjut perlu dilakukan untuk mengetahui jenis spesies jamur penyebab dan resistensinya serta mengetahui faktor risiko mikosis sistemik pada neonatus dengan sepsis.

Daftar Pustaka

1. Bizzarro MJ, Raskin C, Baltimore RS, Gallagher PG. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale:1928-2003. *Pediatrics* 2005;116:595-602.
2. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, dkk. Late onset sepsis in very low birth weight neonates: The experience of NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 2002;110:285-291.
3. Leibovitz E. Neonatal candidiasis: epidemiologic, clinical and therapeutic aspects. *Infect Med* 2003;20:494-8.
4. Lamagni TL, Clerihew L, Mc Guire W. UK enhanced surveillance study of invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Commun Dis Rep CDR* 2003;13:994.
5. Wahyuningsih R, Rozalyani A, El Jannah SM, Amir I, Prihartono J. Kandidemia pada neonatus yang mengalami kegagalan terapi antibiotik. *Maj Kedokt Indon* 2008;58:110-5.
6. Benjamin Jr DK, DeLong ER, Steinbach WJ, Cotton CM, Walsh TJ. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:543-7.
7. Donnelly JP. Systemic fungal infection and the immunocompromized patients contemporary challenges in risk assessment and diagnosis. Abstract The third international symposium: Optimising management strategies for systemic fungal infection. Portugal 2002.
8. Rasmin M, Syarifudin PK, Setiawati A, Soemitro D, Hamid A, Wahyuningsih R, dkk. Tatalaksana mikosis sistemik. Dalam: Budimulya V, Bramono K, Zinuwh S, penyunting. Konsensus FKUI dan PMKI. Jakarta: Perhimpunan Mikologi Kedokteran dan Hewan Indonesia;2001.h.1-3.
9. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ. Trends in antifungal susceptibility of candida sp isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections; SENTRY antimicrobial surveillance program,1997 to 2000. *J Clin Microbiol* 2002;40:852-6.
10. Ellis DH. *Clinical Mycology: the human opportunistic mycones*. Australia: Pfizer Inc Gillingham Printers Pty Ltd;1994.h.17-39.
11. *Malassezia* sp. [Diakses tanggal 5 Januari 2008] Diunduh dari <http://www.doctorfungus.org>.
12. *Aspergillosis and HIV*. [Diakses tanggal 5 Februari 2008] Diunduh dari <http://www.hivinsite.ucsf.edu>.
13. Epidemiology and clinical aspects of unusual fungal nosocomial infections. [Diakses tanggal 5 Februari 2008] Diunduh dari <http://www.nfid.org/publications/clinicalupdates/fungal/noso.htm>.
14. Suprihatin SD. *Kandida dan Kandidiasis pada manusia*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 1982.h.9-24.
15. Maertens J, Vrebos M, Boogaerts M. Assessing risk factors for systemic fungal infections. *Eur J Cancer Care* 2001;10:56-62.
16. Tiraboschi IN, Bennet JE, Kauffman JA, Rex JH, Girmenia C, Sobel JD, dkk. Deep candida infections in

- the neutropenic and non-neutropenic hosts. *Med Mycol* 2000;38: 199-204.
17. Verweij PE, Poulain D, Obayashi T, Patterson TF, Wenning DW, Penton J. Current trends in the detection of antigenemia, metabolites and cell wall markers for the diagnosis and therapeutic monitoring of fungal infections. *Med Mycol* 1998;36:146-55.
 18. Lopez Sastre JB, Coto Cotallo GD, Fernandez CB. Neonatal invasive candidiasis: a prospective multicenter study of 118 cases. *Am J Perinatol* 2003;20:153-63.
 19. Leibovitz E. Neonatal candidosis: clinical, management controversies and consensus, and new therapeutic options. *J Antimicrob Chemoter* 2002;49:69-73.
 20. Warris A, Semmerkot BA, Voss A. Candidal and bacterial bloodstream infection in premature neonates: a case control study. *Med Mycol* 2001;39:75-9.
 21. Burnie JP, Odds FC, Lee W, Webster C, Williams JD. Outbreak of systemic *Candida albicans* in the intensive care unit cause by cross infection. *Br Med J* 1985;290:746-8.
 22. Fraser C. Cross-infection and diversity of *Candida albicans* strain carriage in patients and nursing staff in an intensive care unit. *J Vet Med Mycol* 1990;28:317-25.
 23. Davis LE. Fungal infections of the central nervous system. *Neurol Clin* 1999;17:761-81.
 24. Vasquez JA, Sobel JD. *Candidiasis*. Dalam: Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD, penyunting. *Clinical Mycology*. New York: Oxford University Pres; 2003. h.143-87.
 25. Gomela TL, Cunningham MD, Eyal FG, Zenk KE. Management, procedures, on call problems, diseases, and drugs. Dalam: Gomella TL, Cumminghan MD, Eyal FG, Zenk KE, penyunting. *Neonatology*. Edisi 5. New York: Mc Graw Hill; 2004.h.435-6.
 26. Volpe JJ. Bacterial and fungal intracranial infections. *Neurology of the newborn*. Edisi ke-3. Philadelphia: WB Saunders;1995.h. 730-66.
 27. Fernandez M, Moylett EH, Noyola DE, Baker CJ. Candidal meningitis in neonates: a 10 year review. *Clin Infect Dis* 2000;31:458-63.
 28. Benjamin DK, De Long ER, Steibach WJ, Cotton CM, Walsh TJ, Clark RH. Empirical therapy for neonatal candidemia in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2003;112:543-57.
 29. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patrie JT, Robinson M, Donowitz LG. Fluconazole prophylaxis against fungal colonization and infection in preterm infants. *N Engl J Med* 2001;345:1660-6.
 30. Inamada AC, Palit A. The genus *Malassezia* and human disease. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2000;69:265-70.
 31. Aspergillosis. [Diakses tanggal 10 Februari 2008] Diunduh dari <http://www.emedicine.com/PED/topic148.htm>.
 32. Trichosporon infections. [Diakses tanggal 10 Februari 2008] Diunduh dari <http://www.emedicine.com/cgi-bin/foxweb.exe>.
 33. Rex JH. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000;30:662-78.
 34. Agarwal J, Bansal S, GK Malik, Jain A. Trends in neonatal septicemia: Emergence of non *albicans* *candida*. *Indian Pediatrics* 2004;41:712-5.
 35. Gagneur A, Sizun J, Vernotte E, De Parscau L, Quinio D, Le Flohic AM, dkk. Low rate of *Candida parapsilosis* related colonization and infection in hospitalized preterm infants: A one year prospective study. *Hosp Inf J* 2001;48:193-7.
 36. Kingo AR, Smyth JA, Waisman D. Lack of evidence of amphotericin B toxicity in very low birth weight infants treated for systemic candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1002-03.
 37. William KM, Kearns GL. Lipid amphotericin preparations. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:567-9.
 38. Kicklighter SD. Antifungal agents and fungal prophylaxis in the neonate. *Neoreviews* 2002;3:252.
 39. *Candida* spp. [Diakses tanggal 13 April 2009] Diunduh dari <http://www.doctorfungus.org/thefungil/candida>.
 40. Caspofungin. [Diakses tanggal 13 April 2009] Diunduh dari <http://www.merck.com/product/usal/candicas>.
 41. Al Mohsen I, Walter T, Hughes. Systemic antifungal therapy: past, present and future. *Annals of Saudi Med* 1998;18:28-38.
 42. Gordon A, Isaacs D. Late onset sepsis and the role of antibiotic prescribing policies. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17:231-6.
 43. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, dkk. Late-onset sepsis in very low birth weight neonate: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr* 1996;129:63-71.
 44. Makhoul IR, Sujov P, Smolkin T, Lusky A, Reichman B. Epidemiological, clinical, and microbiological characteristics of late-onset sepsis among very low birth weight infants in Israel: a national survey. *Pediatrics* 2002;109:34-9.
 45. Pagana KD, Pagana TJ. *Manual of diagnostic and laboratory tests*. Edisi ke-2. Missouri: Mosby's;1998.h.172-337.