

Laporan Kasus

Diagnosis dan Tatalaksana Infeksi Fungal Invasif pada Pasien dengan Disfungsi Sistem Imun

Fokus pada Lupus Eritematosus Sistemik dan Fungal Pneumonia



Penyusun

Dr. Stevent Sumantri

0806484742

Residen Tahap I
Departemen Ilmu Penyakit Dalam
Universitas Indonesia – RSUP Cipto Mangunkusumo
Jakarta, Juni 2010

Daftar Isi

Pendahuluan	3
Ilustrasi Kasus.....	5
Diskusi kasus	10
Faktor predisposisi dan etiopatogenesis infeksi pada LES	10
Infeksi fungal pada pasien LES	13
Kandidemia dan kandidiasis invasif	13
Pneumonia kandida	15
Gambaran radiologis pneumonia fungal, fokus kepada kandida dan aspergilus.....	16
Diagnosis kandidemia dan infeksi fungal invasif	18
Pengenalan faktor risiko untuk mendiagnosis infeksi fungal invasif secara empirik	19
Terapi antifungal untuk kandidemia dan infeksi fungal invasif.....	20
Profilaksis kandidemia dan infeksi fungal invasif	20
Terapi antifungal empirik.....	21
Lama terapi antifungal.....	22
Mortalitas kandidemia dan infeksi fungal invasif	22
Kesimpulan.....	24
Referensi	25

Pendahuluan

Lupus eritematosus sistemik (LES) merupakan suatu penyakit kronik yang mempengaruhi banyak sistem organ dan mempunyai manifestasi klinis serta laboratoris beragam. Secara klinis LES merupakan penyakit dengan ciri khas rekurensi, sementara pada sekelompok pasien penyakit ini dapat ringan namun pada kelompok pasien lain dapat berat dan tidak respons terhadap terapi. Laju kesintasan pasien dengan LES telah membaik secara signifikan dalam lima dekade terakhir, mulai dari kurang 50% dalam 5 tahun pada 1955 sampai 85% dalam 10 tahun menurut penelitian-penelitian baru. Perbaikan dalam laju kesintasan SLE merupakan hasil dari perbaikan terus menerus kesintasan dalam populasi umum, kemajuan modalitas terapi, penggunaan terapi yang lebih baik terutama steroid dan obat-obatan sitotoksik serta adanya perubahan dalam faktor prognostik. Namun demikian, meskipun adanya perbaikan-perbaikan yang menggembirakan, pasien dengan LES tetap mempunyai tingkat mortalitas yang lebih tinggi 2,4 sampai 3 kali lebih tinggi dibandingkan populasi normal.¹

Pasien yang terdiagnosis dengan lupus pada usia 20-an tahun mempunyai risiko 1 dalam 6 untuk meninggal pada usia 35 tahun, seringkali disebabkan oleh karena aktivitas lupusnya sendiri atau oleh karena infeksi. Pada paruh usia selanjutnya, infark miokardial dan stroke menjadi penyebab kematian yang penting. Pola mortalitas bimodal pada lupus ini telah dikenali lebih dari 30 tahun yang lalu.² Suatu studi oleh Bernatsky et al pada tahun 2006 yang melibatkan 9.547 pasien LES dari 23 pusat perawatan menunjukkan, bahwa penyakit infeksi tetap merupakan penyebab kematian utama pada sepsis dengan risiko mortalitas standar (*SMR-standardized mortality ratio*) sebesar 5.0 (95% CI 3.7-6.7), dan pneumonia merupakan salah satu kausal infeksi terpenting dengan SMR sebesar 2.6 (95% CI 1.6-4.1).³

Seperti telah disebutkan di atas, infeksi merupakan salah satu komplikasi serius dari LES, namun insidens komplikasi infeksi spesifik pada populasi ini masih belum diketahui. Data-data yang ada menunjukkan bahwa infeksi yang terdokumentasi sebagian besar adalah infeksi bakterial dan hanya sedikit yang membahas mengenai infeksi fungal. Pada suatu laporan 30 kasus LES dengan infeksi fungal invasif ditemukan bahwa infeksi tersering adalah dengan *Candida sp.* (n=13), diikuti dengan *C.neoformans* (n=10) dan *Aspergillus sp.* (n=4). Faktor predisposisi yang dapat ditemukan adalah penggunaan steroid, obat-obatan sitotoksik, kecanduan narkoba, luka termal, pembedahan, protesa kardiak dan penggunaan antibiotika.^{4,5}

Infeksi fungal invasif merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien dengan disfungsi sistem imun. Prevalensi akurat dari penyakit ini belum diketahui, namun survei berbasis populasi memperkirakan berkisar antara 12-17 per 100.000 populasi. Kandidiasis dan aspergilosis, sebagaimana telah disebutkan di atas, tetap merupakan penyebab yang paling sering. Infeksi kandida invasif paling sering ditemukan pada pasien yang dirawat di unit rawat intensif (*ICU-intensive care unit*) dan bayi dengan berat badan

lahir sangat rendah (BBSR). Mortalitas pasien dengan kandidemia berkisar antara 36% sampai 63%, walaupun mortalitas pada pasien ICU telah membaik pada tahun-tahun terakhir dan diduga disebabkan oleh pemberian terapi antifungal yang lebih dini. Diagnosis tetap didasarkan pada metode kultur tradisional, namun demikian bahkan tanpa dokumentasi kandidemia, dimungkinkan untuk mengidentifikasi kelompok pasien yang akan memperoleh keuntungan dari terapi profilaksis atau pre-emptif. Profilaksis antifungal menyeluruh tidak direkomendasikan dan kemungkinan akan menyebabkan resistensi antifungal dan perubahan kausal patogen.^{6,7}

Inisiasi terapi antifungal yang sesuai sangat penting untuk menurunkan mortalitas, sebagaimana telah disebutkan di paragraf sebelumnya, sehingga diagnosis dini infeksi sangat penting. Namun demikian diagnosis infeksi fungal invasif tetap sulit dan seringkali mengalami penundaan. Kultur darah kurang sensitif dalam diagnosis infeksi fungal invasif (sensitivitas <50%) dan seringkali terlambat menjadi positif. Pengambilan sampel jaringan invasif seringkali sulit dilakukan pada pasien sakit kritis di ICU dan tanda-tanda radiologis sering timbul terlambat pada perjalanan penyakit. Semua hal di atas menunjukkan diperlukannya cara-cara untuk memperbaiki ketepatan klinisi dalam mendiagnosis dan menstratifikasi risiko pasien-pasien dengan kecenderungan tinggi menderita infeksi fungal invasif untuk dapat memperbaiki kesintasan pada populasi ini.⁶⁻⁸

Kami mengajukan suatu kasus wanita usia muda dengan LES dan infeksi fungal invasif, dalam hal ini pneumonia fungal dengan kecurigaan kandidemia, yang dalam perjalanan penyakitnya mengalami perjalanan klinis yang berat dengan timbulnya sepsis. Pada laporan kasus ini, kami akan membahas mengenai faktor-faktor predisposisi dan patogenesis kerentanan pasien LES terhadap infeksi dan terutama infeksi jamur. Kami juga akan membahas mengenai diagnosis dini infeksi fungal invasif pada pasien-pasien dengan disfungsi sistem imun beserta dengan tatalaksananya. Harapan kami, dengan pembahasan laporan kasus ini dapat diperoleh suatu gambaran yang komprehensif mengenai infeksi fungal invasif pada pasien dengan disfungsi sistem imun, sehingga akan memperbaiki penanganan terhadap populasi pasien ini.

Ilustrasi Kasus

Riwayat Penyakit Sekarang

Wanita usia 28 tahun datang dengan keluhan utama sesak yang memberat sejak 1 minggu SMRS. Pasien mengeluhkan sejak 3 bulan SMRS mulai merasa sesak, sesak dirasakan terutama pada saat aktivitas, saat ini dengan aktivitas ringan pasien sesak dan hanya tidak sesak dengan istirahat, sesak membangunkan dari tidur malam hari, sesak membaik dengan posisi duduk dan disertai dengan timbulnya bengkak pada kedua kaki dan pinggul yang makin lama makin membesar. Satu minggu sebelum masuk rumah sakit pasien merasakan sesak semakin memberat, disertai dengan batuk berdahak berwarna putih kekuningan, tidak disertai dengan darah ataupun dahak kehijauan. Batuk berdahak disertai dengan demam, demam dirasakan tidak terlalu tinggi, timbul sepanjang waktu dan membaik dengan pemberian obat penurun panas. Pasien sempat berobat ke RSUD, dikatakan menderita paru terendam namun karena keterbatasan biaya pasien hanya berobat di rumah saja.

Pasien juga mengeluhkan adanya kerontokan pada rambut, jumlah meningkat dibandingkan biasanya, nyeri pada sendi-sendi pasien terutama pada sendi kecil, timbul sariawan dalam jumlah beberapa di mulut dan lidah terdapat bercak keputihan namun tidak disertai dengan nyeri menelan. Pasien juga mengeluhkan mudah merasa lemah bila terkena sinar matahari dan timbul bercak-bercak berwarna kemerahan terutama pada wajah didaerah sekitar hidung. Penurunan berat badan dirasakan sebesar 6 kg dalam waktu 3 bulan terakhir, suka merasakan demam sumeng-sumeng terutama pada malam hari, keringat malam disangkal dan riwayat batuk-batuk lama disangkal. Kontak terhadap penderita flek paru disangkal, kontak penderita DBD disangkal, riwayat bepergian ke daerah malaria disangkal. Buang air besar tidak ada keluhan, buang air kecil terkadang dikeluhkan pasien suka timbul busa, BAK keruh disangkal, BAK berpasir dan nyeri disangkal.

Riwayat Penyakit Dahulu

Riwayat operasi disangkal, riwayat sakit ginjal disangkal, riwayat sakit jantung disangkal, riwayat sakit asma atau alergi disangkal, riwayat hipertensi atau diabetes mellitus disangkal, riwayat keganasan disangkal. Riwayat keluarga untuk penyakit autoimun disangkal.

Pemeriksaan Fisik

Pemeriksaan fisik menunjukkan wanita dengan penampilan sesuai usia, nampak sakit sedang dan sesak pada aktivitas ringan, posisi nyaman setengah duduk, kesadaran compos mentis. Pasien takipneik dengan laju napas 26 kali/menit, subfebris 37,8°C, takikardia 120 kali/menit dan tekanan darah dalam batas normal 120/80 mmHg. Rambut pasien nampak kusam dan mudah dicabut, konjungtiva nampak pucat, sklera tidak ikterik, ditemukan malar rash pada wajah pasien. Pemeriksaan rongga mulut menunjukkan adanya ulkus aftosa multipel dengan ukuran 0,5 sampai 1 cm di palatum dan sisi bukal bilateral disertai dengan

oral thrush pada lidah pasien. Pemeriksaan leher menunjukkan JVP 5 + 2 cmH₂O, tiroid tidak teraba membesar, KGB servikal tidak teraba membesar.

Pemeriksaan thoraks menunjukkan thoraks simetris dalam keadaan statis dan dinamis, stem fremitus simetris bilateral, perkusi sonor pada kedua lapang paru dan redup pada basal paru kanan. Auskultasi paru menunjukkan suaran napas vesikular menurun pada basal paru kanan, ditemukan ronki bilateral tanpa adanya wheezing. Pemeriksaan jantung menunjukkan iktus kordis terlihat dan teraba pada ICS VI 1 jari lateral linea midklavikularis sinistra, teraba adanya lifting dan heaving pada iktus kordis, batas kanan dan kiri jantung melebar disertai hilangnya pinggang jantung pada perkusi. Auskultasi jantung menunjukkan A₂<P₂, S₂>S₁ pada katup pulmonal, murmur sistolik pada semua katup 3/6, dan ditemukan gallop S₃.

Pemeriksaan abdomen menunjukkan abdomen nampak buncit, venektasi tidak ada, spider naevi tidak ada, supel pada perabaan, tidak ditemukan nyeri tekan dangkal dan dalam, hepar dan lien tidak teraba membesar. Pada perkusi tidak ditemukan adanya shifting dullness dan auskultasi bising usus dalam batas normal. Pemeriksaan ekstremitas tidak ditemukan adanya inflamasi sendi, terdapat edema pitting tungkai bilateral, akril teraba hangat dan *capillary refill time* <3 detik. Pada kedua ekstremitas juga diamati adanya bercak-bercak pustular dengan dasar eritematous, berwarna pucat saat ditekan dengan ukuran 0,1-0,2 mm.

Pemeriksaan rontgen thoraks awal menunjukkan adanya kardiomegali dengan hilangnya pinggang jantung, infiltrat bilateral pada paru dan efusi pleura dekstra setinggi ICS 7 dan 8. Pada bagian basal paru kanan juga terlihat konsolidasi berbentuk bulat dengan ukuran diameter 5 cm, dengan bagian tengah nampak lebih hitam dibandingkan luar dan air bronkogram (+), tidak nampak adanya radiolusensi pada batas terluar konsolidasi. Pemeriksaan elektrokardiogram menunjukkan irama sinus ritmis dengan rate 120x/menit dan *left axis deviation*, P wave (+) normal, PR interval 0,16 s, low voltage qrs pada semua lead, ST changes (-), T wave inversion (-), hipertrofi ventrikel (-), *bundle branch block* (-). Echocardiography menunjukkan adanya regurgitasi mitral moderate-severe, regurgitasi trikuspidal mild, pericardial efusion trivial, fungsi sistolik LV baik dan hipertensi pulmonal moderate.

Pemeriksaan laboratorium awal menunjukkan hemoglobin 4,8 g/dL; hematokrit 16%; leukosit 8.200 sel/mcL; trombosit 110.000 sel/mcL; MCV 82; MCH 25 dan MCHC 30. Pemeriksaan kreatinin 0,9 mg/dL; SGPT 12 IU/dL; GDS 94 g/dL; natrium 139; kalium 3,0, klorida 107, bilirubin total 1,2 g/dL, bilirubin direk 0,3 g/dL dan indirek 0,9 g/dL. Urinalisis menunjukkan leukosituria (10-12 sel/LPB); hematuria (18-22 sel/LPB); protein 2(+); hemoglobin 2(+); berat jenis 1.025 dan pH 5,0. Pemeriksaan analisa gas darah pH 7,580; pCO₂ 34,3; pO₂ 113,1; sO₂% 99,1% dan HCO₃ 32,5. Pemeriksaan kadar C₃ 24,9 mg/dL; C₄ 2 mg/dL; Ana positif titer 1/320 pola speckled dan titer lebih dari sama dengan 1/10.000 pola homogen dan anti ds-DNA 1.524 IU/mL. Pemeriksaan Coomb's menunjukkan adanya

inkompatibilitas minor dengan kompatibilitas mayor pada medium Lis Coomb's, adanya auto-aloantibody, dan dalam serum ditemukan adanya reguler dan irreguler antibody dengan spesifikasi tidak dapat ditentukan. Pemeriksaan kadar CD4+ menunjukkan angka 134 sel/mcL. Pemeriksaan ACA IgM menunjukkan hasil 82,4 (*high positive*) dan ACA IgG 42,8 (*to medium positive*).

Diagnosis dan tatalaksana

Pasien pada saat awal perawatan ditegakkan diagnosis dengan CHF fc. III ec. Anemia Heart Disease dan Hipertensi Pulmonar; SLE dengan keterlibatan hematologik (anemia MH dan trombositopenia), ginjal (proteinuria) dan mukokutan (malar rash dan stomatitis aftosa), hipokalemi dan ISK asimtomatik. Pasien kemudian diterapi dengan O2 3 liter/menit nasal kanul, IVFD NS 500cc/24 jam, Diet jantung 1700 kkal 0,8 g/kg BB protein, UMU BC (-) 300 cc/24 jam, restriksi cairan 600 cc/24 jam, inhalasi ventolin:bisolvon:NS = 1:1:1/8 jam, lasix 2 x 40 mg IV, ciprofloxacin 2 x 400mg IV, KSR 3 x 1 tab, methylprednisolon 2 x 250 mgIV dan cellcept 2 x 500mg PO.

Follow up

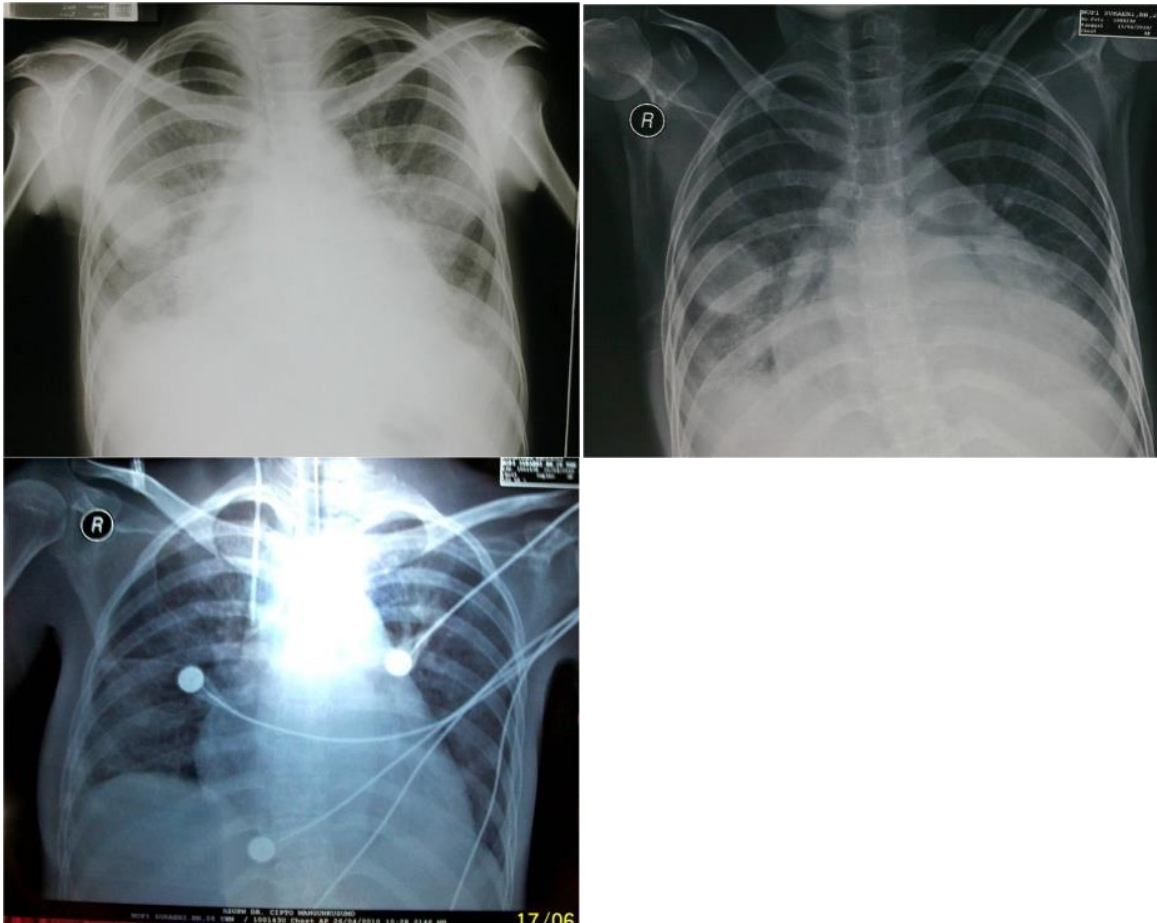
Pada hari perawatan ke 7, keadaan pasien bertambah berat dengan hemodinamik stabil, takikardia 120 kali/menit, takipnea 32 kali/menit dan demam subfebris 37,6°C. Pada pemeriksaan leher JVP masih ditemukan meningkat 5+2 cmH₂O, pada paru terdapat ronki basah kasar bilateral dan pada ekstremitas terdapat edema pitting bilateral. Pemeriksaan laboratorium menunjukkan hemoglobin 8,6; kematokrit 25%; leukosit 41.500 dengan hitung jenis 0/0/0/93/5/2; trombosit 142.000; laju endap darah 16; prokalsitonin 0,5; natrium 150; kalium 4,33; klorida 109,8; ureum 108; kreatinin 1,4; albumin 2,2; PT 14/11,7; APTT 43,3/37,8; analisa gas darah 7,410/47,7/86,3/30,2/96,5%; D-dimer 2.400 dan fibrinogen 152. Pemeriksaan ACA IgG dan IgM menunjukkan hasil positif kuat.

Pasien dikaji ulang dengan Sepsis ec. pneumonia jamur dengan DIC dan Acute Kidney Injury serta pneumonida komunitas ec jamur dd/bakterial, TB paru infeksi sekunder. Konsolidasi sirkular pada paru kanan dinilai sebagai infeksi jamur dan terapi dengan flukonazole 2 x 200mg IV. Pasien direncanakan untuk dilakukan pemeriksaan CT scan thorax, namun karena keadaan umum belum memadai pemeriksaan ditunda. Terapi pasien juga ditambahkan dengan ceftazidime 3x1g IV; levofloxacin 1x500mg IV; heparinisasi full dose dengan target APTT/K 1,5-2,5 kali; Cavit D3[®] 2 x 1; asam folat 1 x 3 tablet dan cellcept dinaikkan menjadi 3 x 500mg.

Oleh karena sesak yang semakin memberat, pasien kemudian dialih rawat ke high care unit pada hari perawatan ke-8. Pada saat di HCU pasien dikaji dengan masalah gagal napas tipe II (pCO₂ 53,8) dan diputuskan untuk dilakukan pemasangan ventilator dan central venous catheter. Direncanakan juga pemeriksaan kultur sputum MOR, BTA 3x melalui aspirasi endotrakeal. Hasil pewarnaan gram sputum memperlihatkan adanya jamur namun tidak

dilakukan pemeriksaan spesies jamur dan hasil kultur memperlihatkan infeksi dengan *S.epidermidis* yang dicurigai merupakan kuman komensal. Terapi ditambahkan dengan omeprazole 1 x 40mg IV.

Selama perawatan di HCU parameter sepsis seperti leukosit mempunyai kecenderungan untuk turun dengan kadar leukosit dari titik tertinggi 41.500 terus mengalami penurunan hingga 9.000 pada hari ke 12 perawatan, ronki basah kasar membaik dan juga gambaran konsolidasi Sedangkan hasil kultur darah menunjukkan hasil negatif, baik untuk bakteri maupun jamur. Nodul sirkuler pada rontgen dada yang mengalami perbaikan dan kemudian menghilang. Namun demikian kegagalan organ terus menerus terjadi perburukan dengan acute kidney injury memburuk (ureum dan kreatinin terus meningkat menjadi 221/2,0), DIC (PT 2,08 kali kontrol, APTT 1,5 kali kontrol dan D-dimer 2000) dan fungsi pernapasan yang terus didukung dengan penggunaan ventilator. Pasien direncanakan untuk dilakukan hemodialisis untuk memperbaiki keadaan uremia yang disebabkan oleh karena AKI.



Ilustrasi Radiologik. Konsolidasi sirkuler pada basal paru kanan mulai dari masa padat pada rontgen pertama, mengalami atenuasi sentral pada rontgen kedua dan menghilang sempurna setelah terapi dengan flukonazol intravena.

Pada hari ke 14 perawatan, pasien timbul demam 38°C disertai dengan takikardia 120 kali/menit, ronki basah kasar memberat dan disertai dengan peningkatan leukosit menjadi 30.000 dan prokalsitonin yang positif 1,0. Pasien dicurigai mengalami pneumonia terkait

ventilator (VAP) yang dikomplikasikan dengan perburukan dari sepsis, direncanakan untuk dilakukan pemeriksaan kultur sputum, urin dan darah ulang. Pada hari ke 15 perawatan keadaan hemodinamik pasien mengalami perburukan, pasien dikaji ulang dengan syok sepsis ec VAP dengan sindrom disfungsi organ multipel (MODS). Setelah dilakukan resusitasi cairan dan pemberian vasopressor keadaan pasien terus memburuk dan tidak mengalami respons. Pasien kemudian mengalami henti napas dan jantung, resusitasi jantung dan paru dilakukan namun tidak memberikan respons. Pasien akhirnya dinyatakan meninggal dengan penyebab kematian gagal sirkulasi oleh karena syok sepsis ireversibel dengan sindrom disfungsi organ multipel.

Diskusi kasus

Faktor predisposisi dan etiopatogenesis infeksi pada LES

Banyak peneliti telah mengamati faktor-faktor risiko yang mempredisposisi infeksi pada pasien SLE, sebagian besar setuju bahwa terapi dengan kortikosteroid dan juga manifestasi SLE aktif berkaitan erat dengan risiko infeksi. Studi oleh Staples et al menemukan bahwa laju infeksi pada pasien rawat inap meningkat dari 0,43 menjadi 1,63 per 100 hari rawat inap dengan peningkatan dosis steroid dari 0 menjadi lebih dari 50mg/hari.⁹ Sedangkan studi Downstate menunjukkan adanya peningkatan lima kali lipat dari frekuensi semua tipe infeksi, dari 35 menjadi 179 per 100 tahun-pasien seiring dengan peningkatan dosis steroid dari 0 menjadi lebih dari 40 mg/hari. Tren yang serupa dapat diamati pada infeksi bakterial (dari 10/100 tahun-pasien menjadi 87/100 tahun pasien) ataupun infeksi oportunistik seperti infeksi jamur (142/100 tahun-pasien).¹⁰

Studi oleh Noel pada 87 pasien dengan LES yang diikuti dari tahun 1960 sampai 1997, menunjukkan 35 diantaranya menderita paling tidak satu episode infeksi. Faktor risiko yang diamati pada studi ini adalah aktivitas penyakit berat, glomerulonefritis, kortikosteroid, siklofosamid dan plasmaferesis.¹¹ Sedangkan studi oleh Ruiz-Irastorza pada tahun 2009, dengan mengikuti 249 pasien secara prospektif dalam kohort Lupus-Cruces, menemukan adanya 83 episode infeksi mayor. Kausal tersering adalah infeksi umum seperti *E.coli*, *S.aureus*, *M.tuberculosis* dan *S.pneumoniae*. Sedangkan infeksi kandida menempati porsi yang cukup signifikan dengan 3 episode (7%) dari keseluruhan infeksi mayor. Studi ini mengungkapkan beberapa faktor risiko, diantaranya adalah adanya antibodi antifosfolipid, yang dapat dilihat pada tabel 1 di bawah ini.

Tabel 1. Tabel regresi logistik dari faktor-faktor independen terkait dengan infeksi mayor pada pasien dengan LES.¹²

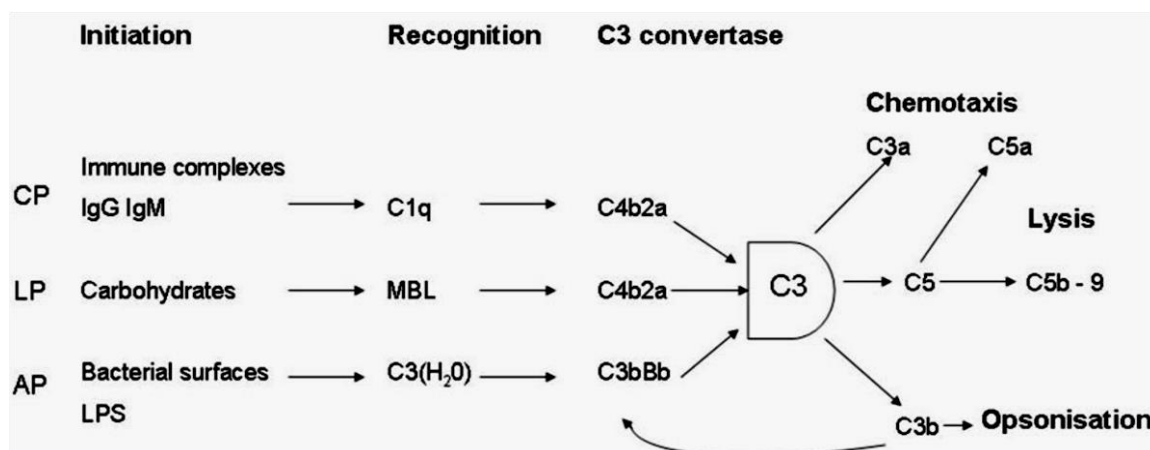
Logistic regression, final model (dependent variable, major infection)		
Variable	Odds ratio	95% confidence interval
Lung involvement at study point	4.41	1.06 to 18.36
Prednisone dose (mg/day)	1.12	1.04 to 1.19
Antimalarials	0.06	0.02 to 0.18
Antiphospholipid antibodies	1.88	0.66 to 5.32
Antiphospholipid antibodies x antimalarials	2.21	0.52 to 9.33
Antiphospholipid antibodies x prednisone dose	0.98	0.88 to 1.11

Antiphospholipid antibodies x antimalarials and antiphospholipid antibodies x prednisone dose are interaction variables.

Sebagaimana telah ditunjukkan di atas, pasien kami memiliki berbagai macam faktor risiko yang menempatkan dirinya pada risiko yang besar untuk mengalami infeksi. Aktivitas penyakit, sebagaimana ditunjukkan oleh skor SLEDAI, cukup tinggi pada pasien kami yakni menunjukkan skor 21 yang berkorelasi dengan aktivitas penyakit berat. Selain itu pasien kami juga memiliki manifestasi glomerulonefritis dan keterlibatan paru pada saat diagnosis,

hasil dari pemeriksaan ekokardiografi menunjukkan adanya hipertensi pulmonal. Hipertensi pulmonal telah ditunjukkan sebagai manifestasi penyakit autoimun, salah satunya LES, sebagai akibat dari keterlibatan endotel dan jaringan interstitial paru dalam proses inflamasi.¹⁰

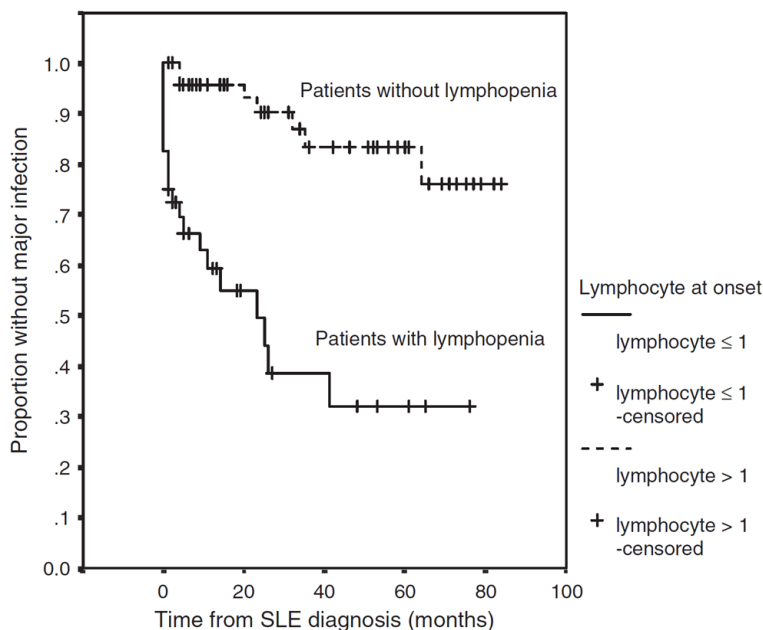
Satu faktor yang menarik dari studi yang dilakukan oleh Ruiz-Irastorza adalah adanya antibodi antikardiolipin. Antibodi antikardiolipin pada banyak studi juga dikaitkan dengan infeksi sistemik yang berat, baik oleh karena bakterial ataupun fungal. Hal ini mungkin disebabkan oleh peranan kardiolipin sebagai komponen membran sel, di mana dengan adanya antibodi antikardiolipin maka integritas membran sel akan terganggu dan ini akan mempredisipasi pasien terhadap infeksi berat. Paru sebagai tempat di mana endotel memainkan peranan sangat penting sebagai salah satu pelindung terhadap infeksi, baik translokasi maupun infiltrasi sistemik, sangat terpengaruh oleh karena adanya antibodi antikardiolipin. Kerusakan endotel yang disebabkan oleh karena antibodi antikardiolipin akan membuat infeksi paru merupakan salah satu penyebab penting mortalitas pada pasien LES. Berdasarkan bukti di atas, nampaknya pasien kami memiliki risiko tinggi untuk mengalami infeksi paru, dan kemudian dengan adanya kerusakan endotel mempunyai risiko tinggi untuk diseminasi dari fokus infeksi ke dalam aliran darah.



Gambar 1. Jalur aktivasi komplemen. CP, jalur klasik; LP, MBL atau jalur lectin; AP, jalur alternatif.

Banyak kelainan, termasuk defisiensi imunoglobulin, defisiensi komplemen, gangguan kemotaksis, aktivitas fagositik dan hipersensitivitas tipe lambat dapat menyebabkan meningkatnya kerentanan pasien LES terhadap infeksi. Aktivasi dan konsumsi komplemen telah digambarkan secara jelas pada LES, dan peranan komplemen spesifik telah didefinisikan. Sebagai contoh, fiksasi C3 terhadap dinding sel bakterial dan fungal sangat penting untuk fagositosis dan pencernaan lanjut mikro-organisme. Komplemen C3b, yang merupakan produk teraktivasi C3 sangat penting untuk opsonisasi patogen sebelum fagositosis (gambar 1). Individu-individu dengan defisiensi komplemen C3 rentan untuk mengalami infeksi bakterial/fungal diseminata dan atau rekuren. Lebih lanjut lagi infeksi paru rekuren pada pasien lupus juga telah dikaitkan dengan defisiensi total C4 terkait antigen leukosit manusia (HLA-*human leukocyte antigen*).^{10, 13}

Abnormalitas imunitas selular pada pasien dengan LES nampak berkontribusi terhadap risiko infeksi oportunistik. Limfopenia merupakan salah satu predisposisi terhadap infeksi yang banyak dikenal, terutama pada pasien dengan infeksi terhadap virus HIV dan pasien-pasien dengan limfositopenia sel T CD4 idiopatik. Pasien dengan hitung sel CD4 kurang dari 200 sel/mcL mempunyai risiko peningkatan insidensi infeksi oportunistik seperti kandidiasis, pneumonia *Pneumocystis carinii* dan tuberkulosis.^{10, 14} Sel T pada pasien dengan LES menunjukkan fenotip memori dengan jumlah sel T naif dan *supressor-inducer* yang menurun, lebih lanjut lagi sel T regulator juga berkurang jumlahnya.¹⁵ Mekanisme limfopenia pada LES masih belum jelas, namun limfopenia sering timbul pada pasien LES selama masa aktif dan dikaitkan dengan fiksasi komplemen reaktif suhu dingin dan antibodi antilimfosit sitotoksik. Mekanisme potensial lainnya dari limfopenia adalah peningkatan apoptosis sebagaimana ditunjukkan oleh peningkatan ekspresi antigen Fas pada sel T.¹⁴



Gambar 2. Probabilitas kumulatif kesintasan bebas infeksi selama masa pemantauan pada pasien LES dengan atau tanpa limfopenia ($\leq 1000/\text{mCL}$) pada saat presentasi ($n=82$).¹⁴

Pasien kami, setelah mempunyai risiko tinggi terhadap infeksi paru dan diseminasi fokus infeksi ke dalam aliran darah, nampaknya juga mempunyai gangguan dalam sistem imunitasnya yang membuat infeksi dapat bermanifestasi secara berat. Sebagaimana pasien LES pada umumnya, gangguan komplemen yang juga terjadi pada pasien kami membuat bersihan patogen dari dalam pembuluh darah menjadi sulit. Selain itu gangguan dalam fungsi sel limfosit T, terutama sel CD4 akan membuat infeksi oportunistik menjadi dominan. Limfopenia tidak selalu diamati pada pasien dengan LES, terlebih lagi adanya penurunan jumlah dari sel CD4, namun keberadaan limfopenia dan jumlah sel CD4 yang rendah akan membuat pasien LES sangat rentan terhadap infeksi berat. Kesemua hal di atas membuat insidens, derajat keberatan dan lamanya sepsis pada pasien LES (termasuk pasien kami) menjadi meningkat. Dalam titik etiopatogenesis ini jelas pasien kami mempunyai banyak faktor risiko untuk infeksi dan bahkan sepsis berat, yakni: aktivitas penyakit berat

sesuai dengan SLEDAI (21), keterlibatan paru, glomerulonefritis, limfopenia dengan sel CD4 rendah, antibodi antikardiolipin positif dan kadar komplemen yang sangat rendah.

Tabel 2. Infeksi fungal pada pasien LES, rangkuman dari beberapa penelitian.^{4,5}

Author	Years	Patient number	Pathogen	Mortality rate	Features of patients with fungal infection
Sieving et al. (10)		30	<i>Candida species</i> ^a	73%	Mostly steroid use, delayed diagnosis
Hellmann et al. (3)		15	<i>Candida species</i> ^a		End-organ damage mostly due to candidemia
Sato et al. (13)	1955-90	44	<i>Cryptococcus species</i>	45.4%	Fever of unknown origin, diffuse pulmonary infiltrates, unexplained CNS symptoms
Gonzalez-Crespo et al. (2)	1957-94	21	<i>Aspergillus species</i>	95%	Steroid, immunosuppressant and broad spectrum antibiotics use
Katz et al. (12)	1968-95	23	<i>Aspergillus species</i>	96%	Active disease status
Hansen et al. (18)	1966-98	8	Histoplasmosis	50%	Corticosteroids at doses of 20 mg/d or higher
Mok et al. (19)	1970-2002	8	Mucormycosis	88%	Active disease status, delayed diagnosis and treatment
Chen et al. (11)	1978-2004	15	<i>Cryptococcus species</i> ^a	46.7%	Prednisolone low dose prior to and high dose after fungal infection
Tsai et al.	1999-2008	18	<i>Candida species</i> ^a	66.6%	Steroid or cyclophosphamide use, previous broad spectrum antibiotics

^adominant fungal species

Infeksi fungal pada pasien LES

Infeksi kandida berat merupakan infeksi fungal oportunistik yang paling banyak dijumpai pada beberapa penelitian pada pasien LES (tabel 2). Perawatan rumah sakit yang berkepanjangan terutama di unit rawat intensif, pemasangan kateter vena sentral, penggunaan steroid berkepanjangan dan juga bakteremia berulang merupakan karakteristik umum dari pasien-pasien ini. Walaupun terdapat perbaikan dari pemberian obat-obatan antifungal, mortalitas tetap tinggi dan dapat terjadi dalam beberapa hari pada saat instabilitas hemodinamik terjadi. Inhalasi spora aspergilus, meskipun sangat sering dijumpai, namun jarang menyebabkan penyakit klinis. Invasi terhadap jaringan paru biasanya terbatas pada pasien-pasien dengan immunosupresi. Spesies Kriptokokkus, sebagaimana ditunjukkan oleh studi oleh Chen et al⁴, merupakan patogen paling letal dalam semua kasus mortalitas dan mempunyai perjalanan klinis yang progresif cepat. Pada studi ini 6 dari 7 kematian (7 kematian dari 15 kasus, 46,7%) yang disebabkan oleh infeksi jamur oportunistik disebabkan oleh infeksi *Cryptococcus neoformans*.^{4,5}

Kandidemia dan kandidiasis invasif

Kandidemia merujuk kepada adanya *Candida species* di dalam darah. Pejamu dengan defisiensi sistem imun dan pasien rawat intensif merupakan populasi dengan risiko tinggi mengalami kandidemia. Manifestasi klinis bervariasi mulai dari demam minimal sampai kepada sindrom sepsis berat yang tidak dapat dibedakan dari infeksi bakterial berat. Kandidiasis diseminata atau invasif akut dapat timbul pada saat lokasi-lokasi viseral terinfeksi sebagai akibat dari penyebaran hematogen ataupun inokulasi dari traktus gastrointestinal.¹⁶⁻¹⁸

Petunjuk klinis akan adanya penyebaran hematogen *Candida* termasuk lesi mata karakteristik, lesi kulit dan abses otot yang jarang ditemukan. Lesi kulit cenderung untuk muncul tiba-tiba sebagai kelompok pustul tak nyeri dengan dasar eritematosa, mereka dapat timbul pada bagian tubuh manapun. Lesi-lesi ini dapat bervariasi mulai dari pustul yang dapat mudah dilewatkan sampai ke ukuran beberapa sentimeter serta dapat pula nampak mempunyai inti yang nekrotik (gambar 3). Pada pasien dengan neutropenia berat, lesi dapat lebih makular dibandingkan pustular. Materi yang diambil dengan kerokan dasar pustul dengan pisau bedah dapat menunjukkan adanya khamir pada pemeriksaan Gram, dan bila cukup untuk dilakukan kultur maka akan menunjukkan adanya *Candida species*. Sebagai tambahan dari lokasi keterlibatan perifer ini, tanda-tanda adanya kegagalan multiorgan dapat dijumpai. Pemeriksaan otopsi dapat menunjukkan adanya penyebaran mikroabses viseral yang terutama dapat dijumpai di ginjal, hati, hepar, limpa, paru, mata dan otak.^{16, 19}



Gambar 3. Lesi pustular oleh karena adanya diseminasi hematogen *Candida albicans* yang dapat ditemukan pada pasien dengan tanda-tanda sepsis.

Pasien kami mempunyai gambaran sepsis berat pada saat perawatan di rumah sakit, ditandai dengan takikardia, takipnea, demam subfebril dan juga adanya kecurigaan fokus infeksi di paru. Patut di catat, pada pasien ini pada awalnya tidak nampak adanya tanda-tanda leukositosis sehingga diagnosis sepsis pada pasien ini mengalami keterlambatan. Leukositosis baru timbul jauh di masa perawatan, pada saat keadaan pasien mulai memburuk dan hal ini menyebabkan pemberian terapi antibiotika spektrum luas dan antifungal empirik menjadi terlambat pada pasien ini. Adanya pustul-pustul dengan dasar eritematosa juga seharusnya dapat menjadi pertanda akan adanya kandidemia pada pasien kami, namun karena ukuran yang kecil hal ini menjadi terlewatkan pada saat penilaian awal pasien.

Pasien dengan infeksi jamur seringkali datang dengan kadar leukosit yang normal, meskipun infeksi tersebut telah mengarah kepada sepsis, satu-satunya petunjuk adalah adanya eosinofilia yang tidak muncul pada pasien kami. Pasien kami tidak mengalami eosinofilia, kemungkinan terkait dengan gangguan pada sistem imunitas tubuh yang disebabkan oleh LES. Prokalsitonin, salah satu marker yang cukup spesifik untuk sepsis juga tidak meningkat

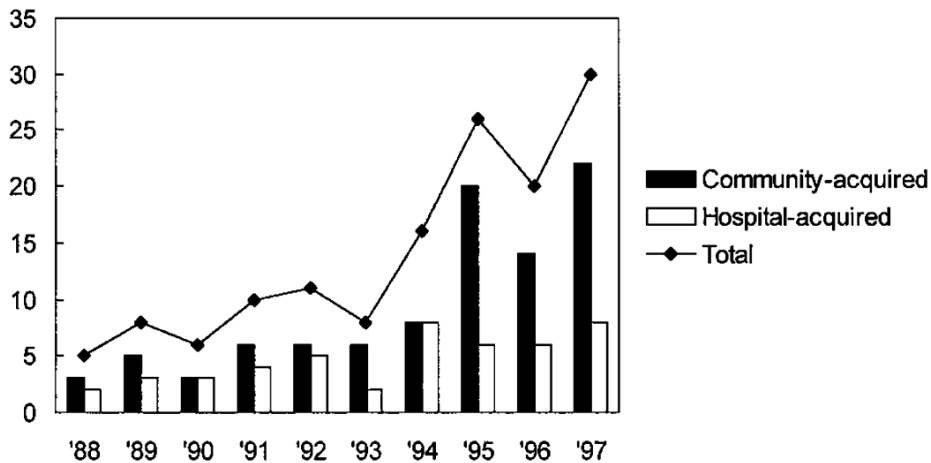
pada pasien kami, kemungkinan disebabkan oleh karena sepsis fungal namun bisa juga karena kegagalan mobilisasi makrofag dan limfosit oleh karena LES. Jelas pada pasien LES terdapat banyak faktor yang dapat mengganggu gambaran umum sepsis yang biasanya kita jumpai, sehingga diperlukan suatu pengenalan gejala klinis dan juga stratifikasi faktor risiko untuk pasien LES dengan kecurigaan infeksi fungal invasif khususnya pneumonia.

Pneumonia kandida

Pneumonia primer oleh karena *Candida spesies* dahulu sempat diduga jarang ditemukan, namun bukti-bukti terbaru menunjukkan insidens yang meningkat, kemungkinan disebabkan oleh karena pengenalan dan kewaspadaan yang semakin tinggi akan entitas infeksi ini. *Candida spesies* memasuki paru melalui jalan aspirasi kolonisasi di traktus gastrointestinal atau melalui penyebaran hematogen. Sebagaimana dengan infeksi oportunistik lainnya, respons jaringan tergantung kepada rute infeksi, status imun pejamu, adanya patogen intrapulmonar tambahan dan aspirasi isi lambung. Penyebaran jamur melalui saluran napas akan menyebabkan pneumonia akut atau nodul-nodul pulmonar multipel dengan batas iregular, terkadang timbul tanda-tanda nekrosis. Sedangkan penyebaran melalui jalur hematogen akan menyebabkan gambaran miliar dan atau nodul-nodul pulmonar multipel dengan batas tidak tegas berisi koloni organisme disekeliling pembuluh darah.^{16, 19, 20}

Pneumonia kandida sendiri tetap sulit untuk didefinisikan sebagai entitas klinis, sebagian besar oleh karena kultur sendiri tidak dapat membedakan antara kolonisasi dengan kontaminasi sampel dengan isi orofaringeal. Namun demikian terdapat beberapa gambaran klinis dan stratifikasi faktor risiko yang dapat membantu kita dalam mendiagnosis pneumonia kandida.²¹

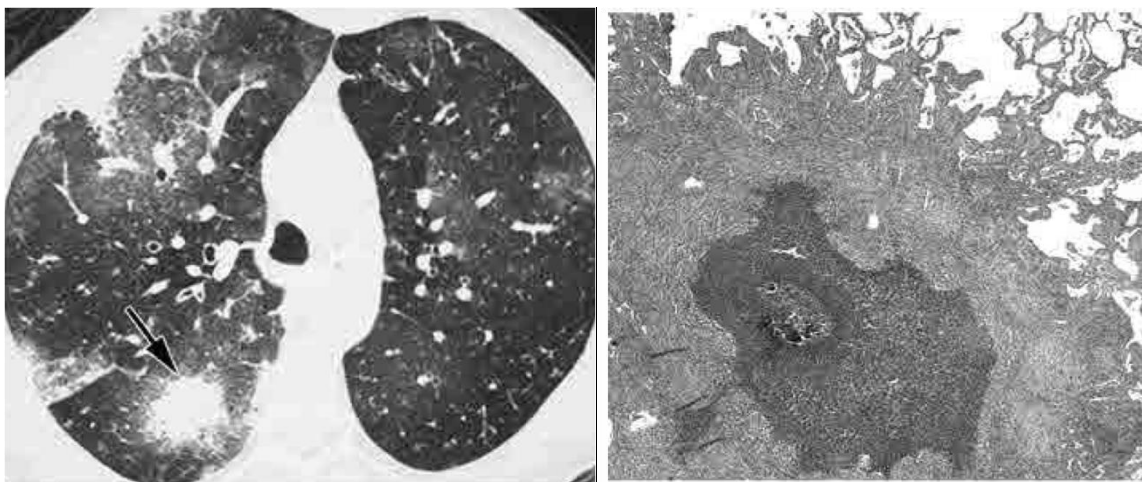
Studi yang dilakukan oleh Chen et al, melibatkan 140 pasien dengan pneumonia fungal menemukan bahwa 94 kasus (67%) disebabkan oleh infeksi komunitas. Dengan etiologi tersering adalah *Aspergillus spesies* (57%) diikuti oleh *Cryptococcus spesies* (21%) dan *Candida spesies* (14%). Pada studi ini juga ditemukan 72 kasus dengan infeksi fungal invasif akut, dengan laju mortalitas tercatat 67%. Analisis multivariat menunjukkan infeksi nosokomial ($p=0,014$) dan gagal napas ($p<0,001$) secara signifikan dan independen dikaitkan dengan kematian oleh karena infeksi fungal invasif akut. Proporsi infeksi fungal paru yang sebagian besar diperoleh di komunitas (68%) menunjukkan, bahwa sebagai tambahan terhadap infeksi nosokomial, infeksi fungal komunitas juga menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang signifikan (gambar 4). Suatu studi berbasiskan populasi untuk infeksi fungal invasif menunjukkan bahwa infeksi dengan *Candida spesies* (72,8 per juta tahun) merupakan patogen yang paling sering, diikuti oleh *Cryptococcus spesies* (65,5 per juta tahun), *Coccidioides spesies* (15,3 per juta tahun), *Aspergillus spesies* (12,4 per juta tahun) dan *Histoplasma spesies* (7,1 per juta tahun). Sedangkan untuk infeksi fungal paru, *Aspergillus spesies* dianggap sebagai penyebab utama dari pneumonia fungal nosokomial.^{4, 20}



Gambar 4. Insidens annual infeksi fungal paru selama pemantauan 10 tahun di Rumah Sakit Nasional Taiwan.

Gambaran radiologis pneumonia fungal, fokus kepada kandida dan aspergilus

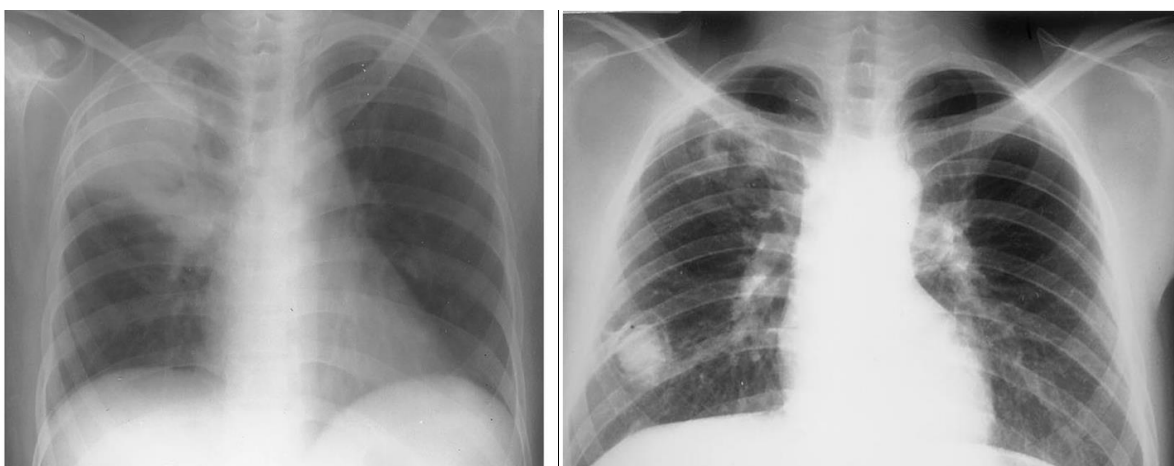
Rontgen dada mungkin normal atau menunjukkan adanya lesi nodular, infiltrat berbercak atau lesi kavitas. Pada suatu penelitian dengan sejumlah besar pasien, hanya 10% pasien menunjukkan rontgen dada normal. Pemeriksaan CT-scan dapat menunjukkan lesi pada pasien dengan rontgen normal, pada pasien dengan rontgen abnormal pemeriksaan CT-scan akan menunjukkan area infeksi yang lebih luas. Pencitraan CT secara khusus berguna pada infeksi aspergilosis paru invasif fase awal, dimana terdapat nodul yang dikelilingi oleh gambaran “pasir kaca” yang disebut sebagai *halo sign*. Gambaran ini menunjukkan adanya perdarahan pada jaringan yang mengelilingi daerah invasi fungal. Sedangkan pada pneumonia fungal invasif oleh karena *Candida species* gambaran radiologis yang cukup khas adalah konsolidasi sirkular yang dapat soliter ataupun multipel dengan/tanpa gambaran kavitasi pada daerah inti (gambar 5). Namun demikian manifestasi CT scan kandidiasis pulmonar dapat serupa dengan yang digambarkan oleh infeksi oportunistik lainnya, terutama aspergilosis invasif dan mucormycosis.^{22, 23}



Gambar 5. Manifestasi CT scan kandidiasis pulmonar invasif, perhatikan konsolidasi sirkular pada CT-scan (panel kiri) dan kaitannya dengan gambaran histopatologis (panel kanan).²³

Gambaran radiografik paling sering pada pasien dengan infeksi fungal paru adalah lesi nodular tunggal (n=74; 53%), diikuti dengan konsolidasi (n=43; 32%), lesi nodular multipel (n=14; 10%) dan pola interstitial (n=7; 5%). Tujuh puluh dua pasien (51%) mempunyai lesi kavitas, termasuk 6 pasien dengan pembentukan abses yang dikonfirmasi dengan aspirasi perkutaneus. Tiga puluh empat pasien (24%) mempunyai efusi pleura, dan terdapat 99 pasien dengan lesi unilateral dan 41 dengan lesi bilateral. Untuk pasien dengan keterlibatan infeksi paru unilateral, lobus atas (lobus kanan atas 21% dan kiri atas 12%) merupakan distribusi yang paling sering, diikuti oleh lobus bawah (kanan bawah 15%, gambar 6 panel kanan dan kiri bawah 9%). Gambaran radiologik paling sering untuk infeksi *Aspergillus* adalah dengan tipe nodular (n=60; 74,1%) diikuti dengan konsolidasi (n=21; 25,9%). Sedangkan untuk pasien dengan infeksi *Candida*, konsolidasi merupakan pola yang paling sering dijumpai (n=17; 87%, gambar 5 panel kiri) diikuti dengan pola nodular (n=1; 5%) dan pola interstitial (n=2; 10%).^{4, 20}

Pasien kami datang dengan kolonisasi kandida pada mukosa rongga mulut dalam bentuk kandidiasis oral. Kolonisasi kandida pada traktus gastrintestinal sering menjadi rute masuknya kandida ke dalam jaringan paru melalui aspirasi, terutama terjadi pada pasien dengan disfungsi sistem imun. Pada pasien kami, beberapa faktor yang telah dijelaskan di atas membuat dirinya rentan terhadap invasi kandida ke dalam jaringan paru. Beberapa gambaran klinis dan radiologis di atas merupakan salah satu petunjuk akan adanya pneumonia kandidal, di mana tingkat kecurigaan klinis yang tinggi harus diterapkan oleh karena tidak khasnya manifestasi klinis pada pneumonia kandidal. Pasien kami mempunyai gambaran yang khas untuk suatu pneumonia fungal, yakni adanya konsolidasi nodular/sirkular unilateral pada paru. Kolonisasi kandida pada rongga mulut kemudian lebih mengarahkan kemungkinan etiologi pneumonia fungal pada pasien kami adalah *Candida species*.



Gambar 6. Gambaran radiologis pasien dengan infeksi fungal paru. Gambar kiri pasien dengan konsolidasi lobar pada regio kanan atas, hasil biopsi perkutan menunjukkan infeksi dengan *Candida albicans*. Gambar kanan pasien dengan lesi kavitas nodular dengan *air crescent* pada regio kanan bawah, reseksi paru menunjukkan adanya infeksi dengan *Aspergillus species*.²⁰

Diagnosis kandidemia dan infeksi fungal invasif

Baku emas untuk diagnosis kandidemia dan infeksi kandida invasif adalah dengan kultur positif; kultur harus selalu diambil pada semua pasien dengan kecurigaan terhadap infeksi kandida invasif dan kandidemia. Pada pasien dengan lesi fokal, maka dapat dilakukan dengan biopsi kemudian dilakukan pewarnaan, kultur dan evaluasi histopatologi. Namun demikian, klinisi seringkali harus bergantung kepada penilaian klinis mengenai probabilitas kandidemia sebagai penjelasan tanda dan gejala pasien sambil menunggu hasil kultur darah. Beberapa temuan klinis pada pemeriksaan fisis, terutama adanya lesi kulit atau mata sugestif dapat mengingatkan klinisi mengenai kemungkinan infeksi kandida. Meskipun demikian, banyak pasien tidak mempunyai tanda jelas mengenai adanya kandidiasis, tergantung kepada kegawatan dan penyakit mendasar pada pasien, terapi empirik dengan obat antifungal dapat dilakukan pada pasien-pasien yang sesuai.^{16, 18}

Kultur darah sendiri merupakan teknik yang kurang sensitif, penelitian-penelitian terdahulu mengungkapkan kultur darah hanya positif pada kurang dari 50% pasien yang ditemukan menderita kandidiasis diseminata pada otopsi. Kekurangan dari sistem kultur darah juga waktu yang diperlukan cukup lama untuk mendapatkan hasil kultur, yang memerlukan waktu sampai satu minggu untuk hasilnya diketahui. Untuk pasien-pasien sakit berat, beberapa pemeriksaan yang lebih cepat dan sensitif penting untuk didapatkan. Beberapa teknik telah dikembangkan untuk menurunkan waktu identifikasi spesies *Candida* yang umum ditemui saat kultur darah menunjukkan pertumbuhan dan khamir ditemukan pada hapusan isi botol. Dengan mewarnai sampel kultur darah positif menggunakan metode *peptic nucleic acid fluorescence in situ hybridization* (PNA-FISH), *C.albicans* dan *C.glabrata* dapat diidentifikasi dalam hitungan jam pada saat kultur positif.^{16, 18}

Usaha juga telah dilakukan untuk mengarahkan pengembangan ke metode-metode non kultur untuk mendiagnosis kandidemia. Beberapa metode yang dikembangkan seperti pemeriksaan antibodi dan antigen memiliki keterbatasan dalam hal sensitivitas dan spesifisitas, sehingga belum dapat digunakan untuk mendiagnosis kandidemia. Pemeriksaan yang menjanjikan saat ini adalah dengan deteksi beta-D-glucan, yang terdapat pada dinding sel banyak jamur, sehingga pemeriksaan ini tidak spesifik untuk kandida. Pada suatu studi 163 pasien dengan infeksi fungal invasif *proven* atau *probable* dan 170 pasien tanpa infeksi fungal invasif, 107 pasien terbukti mempunyai kandidiasis. Tergantung pada nilai potong yang dipilih sebagai positif, antara 78% sampai 81% dari pasien dengan kandidiasis terbukti mempunyai hasil positif untuk pemeriksaan beta-D-glucan. Dengan memakai nilai potong 60 picogram/mL, nilai prediksi positif pemeriksaan ini ditemukan 70% dengan nilai prediksi negatif 98%.^{16, 18}

Fokus terkini metode non-kultur adalah pada pengembangan pemeriksaan *polymerase chain reaction* (PCR) untuk kandidemia. Sensitivitas PCR mendekati kultur darah, dan pada kasus-kasus tertentu telah membantu untuk menegakkan diagnosis pada saat hasil kultur

negatif. Diagnosis segera memerlukan kesediaan pemeriksaan laboratorium *on-site* dan pengolahan sampel yang sering. Sampai saat ini, belum tersedia pemeriksaan PCR komersial untuk mendeteksi *Candida species*.

Pengenalan faktor risiko untuk mendiagnosis infeksi fungal invasif secara empirik

Dua faktor risiko utama untuk infeksi dengan *Candida species* adalah kolonisasi kulit dan membran mukosa dengan *Candida* dan gangguan terhadap pelindung alamiah pejamu (luka, pembedahan dan pemasangan kateter urin serta intravaskular). Traktus gastrointestinalis, kulit dan traktus urinarius merupakan jalan masuk utama untuk infeksi *Candida*. Kolonisasi dengan *Candida species* telah dikenali sebagai faktor risiko utama untuk kandidiasis invasif. Bersamaan dengan kolonisasi kandida yang diinduksi oleh perubahan flora endogen oleh karena pemberian antibiotika spektrum luas berkepanjangan dan kehilangan integritas kulit dan pelindung mukosa, pembedahan (terutama kompartemen abdominal), nutrisi parenteral total, gagal ginjal akut, hemodialisis dan terapi dengan obat-obatan immunosupresan merupakan faktor risiko utama untuk infeksi dengan *Candida spp*. Penyakit dasar berat, status sakit kritis (dengan skoring APACHE II tinggi), antasida dan ventilasi mekanis juga telah dikaitkan dengan kandidiasis invasif. Lama tinggal di ICU juga sering dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi kandida, yang meningkat tajam setelah lama rawat 7 sampai 10 hari.^{6, 7, 21}

Beberapa aturan prediksi dan skoring untuk identifikasi pasien-pasien sakit kritis dengan risiko kandidiasis invasif telah dijelaskan. Baru-baru ini suatu sistem skoring yang dikembangkan melalui penelitian prospektif pada 73 ICU di Spanyol dikembangkan dengan nama "*Candida score*" untuk menentukan inisiasi terapi antifungal dini. Model logit disesuaikan mengindikasikan bahwa pembedahan pada saat awal masuk ICU (skor 1), nutrisi parenteral total (skor 1), kolonisasi pada berbagai lokasi dengan *Candida* (skor 1) dan sepsis berat (skor 2) dikaitkan dengan peningkatan risiko infeksi *Candida* terbukti. Pasien dengan skor kandida, yang dihitung dengan menggunakan variabel-variabel ini, $\geq 2,5$ mempunyai risiko 7,5 kali lebih tinggi untuk infeksi *Candida* dibandingkan pasien dengan skor $\leq 2,5$. Skoring ini mempunyai sensitivitas sebesar 81% dan spesifisitas 74% untuk mendeteksi adanya infeksi fungal invasif.^{7, 11, 21, 24, 25}

Diagnosis kandidemia dan infeksi fungal invasif pada saat ini masih belum dapat ditegakkan dengan cepat dan pasti, sehingga beberapa prediktor klinis harus dipergunakan sebagaimana di atas. Pada pasien kami dengan menggunakan *Candida score*, nampak bahwa pasien ini mempunyai faktor risiko tinggi untuk infeksi kandida invasif (nilai skor 3, dari kolonisasi dan sepsis berat). Adanya gambaran lesi pustular multipel dengan dasar eritematosa, kandidiasis oral, gambaran radiologis khas untuk infeksi fungal dan juga gambaran sepsis tanpa leukositosis dan peningkatan prokalsitonin mengarahkan diagnosis pasien ini kepada sepsis oleh karena kandidemia. Oleh karena pertimbangan di atas maka

pada pasien ini kami mulai terapi dengan antifungal sistemik, dalam hal ini pilihan jatuh ke flukonazol.

Terapi antifungal untuk kandidemia dan infeksi fungal invasif

Pada saat memilih terapi antifungal pada pasien dengan kecurigaan candidemia, penting untuk menentukan risiko infeksi dengan isolat *Candida* resisten terhadap flukonazol, seperti *C.glabrata* dan *C.krusei*. Gambaran persentasi frekuensi untuk setiap spesies *Candida* dapat dilihat pada tabel 3.²⁶ Untuk pasien non-neutropenik dengan kandidemia yang stabil secara klinis, tidak ada riwayat terapi azol sebelumnya dan yang berada pada institusi di mana *C.glabrata* dan *C.krusei* tidak banyak ditemukan, terapi dengan flukonazol disarankan. Dosis flukonazol disarankan sebagai berikut; 800mg (12mg/kg) dosis awal dan kemudian diikuti dengan 400 mg(6 mg/kg) per hari.

Pada pasien dengan infeksi moderat sampai berat atau pasien dengan risiko meningkat untuk *C.glabrata* atau *C.krusei* maka disarankan penggunaan golongan echinocandin (caspofungin, micafungin atau anidulafungin). Formulasi amfoterisin merupakan terapi alternatif untuk pasien-pasien yang tidak dapat menoleransi terapi antifungal yang disarankan di atas. Vorikonazol disarankan sebagai terapi sulih oral untuk pasien dengan *C.krusei* atau *C.glabrata* yang sensitif terhadap vorikonazol. Sedangkan untuk isolat lain, penggunaan vorikonazol tidak mempunyai keuntungan signifikan dibandingkan dengan flukonazol. Terdapat beberapa pertimbangan penting terkait dengan terapi kandidemia pada pasien neutropenik. Sebagian besar pasien dengan kandidemia harus diterapi baik dengan echinocandin atau amfoterisin B. Apabila amfoterisin B digunakan, makan formulasi lipid lebih disarankan. Flukonazol harus dibatasi untuk pasien stabil secara klinis yang belum menerima terapi profilaksis dengan derivat azol.^{7, 25, 27}

Tabel 4. Isolasi khamir pada pasien dengan kandidemia²⁶

Fungal isolate	No. (%) of patients		Mean no. of days \pm SD to initiation of fluconazole
	Total	Hospital mortality	
<i>Candida albicans</i>	129 (56)	33 (26)	0.7 \pm 1.26
<i>Candida glabrata</i>	38 (17)	17 (45)	0.58 \pm 1.41
<i>Candida parapsilosis</i>	25 (11)	0 (0)	0.76 \pm 1.16
<i>Candida tropicalis</i>	15 (7)	4 (27)	0.6 \pm 1.24
<i>Candida krusei</i>	8 (3)	3 (38)	0.5 \pm 1.31
Mixed <i>Candida</i> culture	8 (3)	5 (63)	0.5 \pm 1.51
<i>Candida lusitanae</i>	4 (2)	1 (25)	0.25 \pm 0.5
<i>Candida rugosa</i>	1 (<1)	0 (0)	0

Profilaksis kandidemia dan infeksi fungal invasif

Beberapa studi terkini mengindikasikan pasien-pasien sakit kritis dapat memperoleh keuntungan dari terapi antifungal profilaksis. Profilaksis flukonazol ditemukan dapat

mencegah infeksi kandidiasis abdominal pada pasien bedah risiko tinggi dengan perforasi gastrointestinal berulang atau kebocoran anastomosis. Risiko untuk kandidiasis intra-abdominal diturunkan sebesar 8 kali lipat pada pasien yang menerima flukonazol profilaksis (400 mg/hari). Pada studi lain, dengan metode acak tersamar ganda dan dengan kontrol plasebo pada pasien ICU yang menerima ventilasi mekanis minimal 48 jam dan diperkirakan akan tinggal di ICU selama 72 jam berikutnya, profilaksis flukonazol (100mg/hari) memberikan efek protektif sedang terhadap kolonisasi kandida. Walaupun tidak mencegah terjadinya infeksi *Candida* berat, pemberian profilaksis terbukti mengurangi jumlah episode kandidemia.^{6-8, 25}

Secara umum, hasil studi-studi di atas menyarankan pemberian profilaksis azol mempunyai kemampuan untuk menurunkan insidens kandidiasis invasif pada pasien bedah dan ICU. Namun demikian, hal penting yang harus dipahami adalah bagaimana cara untuk mengidentifikasi pasien yang akan menerima keuntungan dari terapi profilaksis tanpa berlebihan memberikan terapi pada pasien yang tidak membutuhkan terapi antifungal. Suatu metaanalisis Cochrane mengenai penggunaan terapi antifungal untuk mencegah infeksi fungal pada pasien sakit kritis non-neutropenik, jumlah pasien yang harus diterapi dengan flukonazol untuk mencegah satu infeksi *Candida* adalah 94. Perkiraan ini merujuk insidens infeksi fungal invasif adalah 2%, dan berkisar dari 9 pada pasien risiko tinggi sampai 188 untuk pasien risiko rendah. Namun demikian, metaanalisis ini menunjukkan bahwa profilaksis memang berguna untuk menurunkan mortalitas keseluruhan pada pasien sakit kritis non-neutropenik. Hanya, sesuai dengan panduan *Infectious Disease Society of America* (IDSA), pemberian profilaksis hanya diperuntukkan bagi pasien dengan risiko tinggi yang sudah dipilih secara hati-hati.^{6, 7, 28}

Terapi antifungal empirik

Pendekatan lain terhadap tatalaksana infeksi fungal invasif adalah terapi antifungal empirik yang didasarkan kembali kepada status pejamu. Pasien yang mempunyai demam persisten atau hipotensi yang tidak dapat dijelaskan walaupun sudah diterapi dengan antibiotika spektrum luas, mungkin mempunyai kandidemia atau kandidiasis invasif. Studi di Amerika Serikat pada pasien rawat inap antara 1995 sampai 2002, menunjukkan bahwa *Candida* merupakan penyebab infeksi aliran darah nosokomial nomor empat tersering.²⁹

Panduan IDSA tahun 2009 merekomendasikan bahwa terapi empirik dengan antifungal harus dipertimbangkan pada pasien sakit kritis yang mempunyai risiko untuk kandidiasis invasif dan mempunyai demam persisten meskipun dengan terapi antibakterial adekuat.²⁵ Kriteria untuk terapi antifungal empirik masih belum didefinisikan secara baik dan harus terdiri dari penilaian klinis mengenai faktor risiko, marker serologik untuk kandidiasis invasif dan apabila tersedia data kultur mengenai kolonisasi kandida pada lokasi-lokasi non-steril. Pada pasien-pasien dengan risiko tinggi, dapat disarankan penggunaan echinocandin atau flukonazol, tergantung dari risiko infeksi dengan *Candida species* resisten.

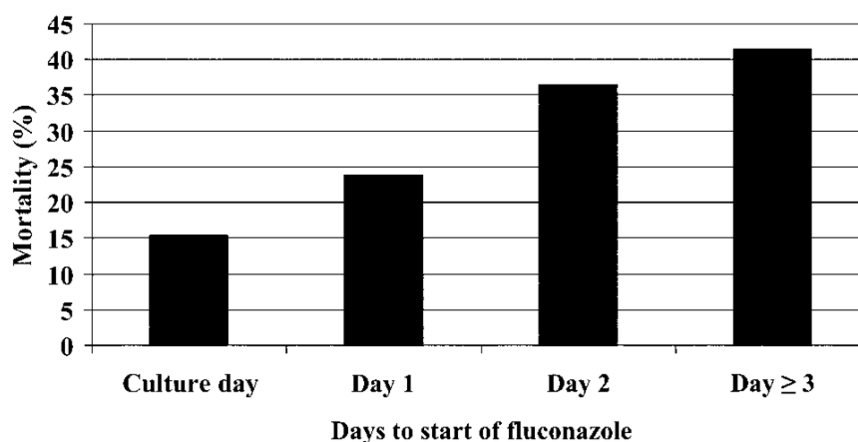
Pada pasien kami terapi antifungal terpilih adalah echinocandin, hal ini disebabkan oleh karena sepsis berat yang dialami oleh pasien. Namun oleh karena keterbatasan kesediaan obat, kami menggunakan flukonazol sebagai pilihan terapi pertama, di mana sediaan amfoterisin B yang seharusnya menjadi pilihan kedua juga tidak tersedia sedangkan vorikonazol terhambat biaya. Respons terhadap terapi antifungal ini dapat terlihat dari berkurangnya konsolidasi paru sampai akhirnya menghilang pada terapi flukonazol hari ke-6. Flukonazol pada pasien kami digunakan dengan regimen 2 x 200 mg IV selama tiga hari, kemudian diikuti dengan 1 x 200 mg IV. Kultur darah tidak menunjukkan adanya patogen, terkait dengan rendahnya sensitivitas untuk kultur jamur maka saat ini kultur darah masih belum bisa digunakan sebagai panduan terapi yang baik.

Lama terapi antifungal

Lama terapi dengan antifungal masih belum diteliti secara baik, namun terapi selama minimal dua minggu setelah hasil kultur darah menjadi negatif dan direkomendasikan pula oleh panduan IDSA 2009.²⁵ Sebagai tambahan, semua pasien harus mempunyai tanda-tanda perbaikan gejala terkait kandidemia DAN perbaikan neutropenia sebelum penghentian terapi antifungal. Terapi yang lebih panjang dan konsultasi dengan spesialis penyakit infeksi diindikasikan pada pasien dengan kandidemia yang mempunyai fokus infeksi metastatik (misal mata, tulang dan jantung).^{16, 25, 27} Pada pasien kami, oleh karena tidak adanya kultur darah, maka lama terapi dapat dipertimbangkan dari resolusi manifestasi klinis terkait kandidemia.

Mortalitas kandidemia dan infeksi fungal invasif

Penundaan terapi dapat meningkatkan mortalitas. Pada suatu kohort retrospektif yang terdiri dari 230 pasien dengan kandidemia, jumlah hari terlewat dari tanda-tanda kultur positif untuk khamir sampai inisiasi terapi flukonazol terkait dengan peningkatan laju mortalitas sebagai berikut; hari 0 (15%); hari 1 (24%); hari 2 (37%); hari 3 (41%).²⁶



Gambar 7. Hubungan antara mortalitas rumah sakit dengan jumlah hari untuk inisiasi terapi flukonazol ($p=0,009$).

Faktor-faktor lain yang dikaitkan dengan peningkatan mortalitas pasien rawat inap baik di dalam ataupun di luar unit rawat intensif dengan kandidemia adalah skor APACHE II lebih tinggi, dosis flukonazol inadekuat dan retensi kateter vena sentral. Pada pasien ICU, diabetes mellitus, immunosupresi dan ventilasi mekanis telah dikaitkan dengan kematian, sedangkan pada pasien non-ICU, penggunaan glukokortikoid pada saat kultur darah positif dikaitkan dengan mortalitas meningkat.^{16, 27}

Pasien kami pada akhirnya meninggal oleh karena syok sepsis refrakter, yang kemungkinan disebabkan oleh karena adanya penundaan dalam pemberian antifungal sistemik sampai 6 hari. Studi di atas oleh Garey et al menunjukkan penundaan selama 3 hari saja sudah meningkatkan mortalitas sampai lebih dari 40%. Namun demikian, pasien kami juga mempunyai risiko mortalitas tinggi dengan skor APACHE II tinggi, penggunaan ventilasi mekanis, timbulnya diabetes oleh karena penggunaan steroid dan juga penekanan sistem imun. Steroid menjadi isu penting pada pasien ini, karena di satu sisi steroid dibutuhkan untuk mengendalikan gejala LES yang juga merupakan penyebab kematian tertinggi. Sedangkan di sisi lain steroid meningkatkan risiko mortalitas pasien dengan infeksi fungal invasif oleh karena penekanan sistem imun. Nampaknya untuk meminimalisir laju mortalitas pada pasien LES dengan infeksi fungal sistemik, waktu pemberian antifungal sistemik pada saat adanya kecurigaan kuat ke arah infeksi merupakan salah satu faktor penentu terpenting untuk keberhasilan terapi.

Kesimpulan

Pasien dengan LES mempunyai berbagai faktor risiko untuk menderita infeksi berat, di mana infeksi tetap merupakan penyebab mortalitas terpenting pada populasi ini. Infeksi fungal sistemik, khususnya kandidemia dan infeksi kandida invasif, merupakan salah satu infeksi dengan tingkat morbiditas dan mortalitas tertinggi pada pasien LES. Beberapa faktor etiopatogenesis seperti: hipokomplemen, antibodi antifosfolipid positif, limfopenia dan gangguan fungsi limfosit memainkan peranan penting dalam infeksi fungal invasif pada pasien LES.

Pneumonia fungal yang dulu dianggap jarang ditemukan, kini semakin menjadi faktor infeksi penting seiring dengan pengenalan lebih baik akan entitas ini. Diagnosis tetap merupakan permasalahan utama dalam infeksi fungal invasif, terlebih lagi diagnosis dini yang akan menentukan keberhasilan terapi dan tingkat mortalitas pada pasien-pasien ini. Pengenalan akan pola radiologis dan manifestasi klinis sangat penting untuk menemukan kasus-kasus pneumonia fungal dan infeksi kandida sistemik yang kalau tidak akan terlewatkan. Penggunaan sistem stratifikasi risiko seperti *Candida score* dapat menentukan apakah seorang pasien mempunyai risiko tinggi untuk kandidemia dan infeksi kandida invasif.

Terapi empirik dengan flukonazol untuk pasien-pasien stabil secara klinis merupakan pilihan utama terapi antifungal, sedangkan untuk pasien-pasien kritis maka pilihan jatuh ke echinocandin. Keterbatasan kesediaan golongan echinocandin dapat diatasi dengan penggunaan amfoterisin B atau vorikonazol, terutama untuk spesies kandida yang sesuai. Waktu pemberian antifungal sangat penting untuk diperhatikan, dengan penundaan pemberian akan meningkatkan mortalitas sampai berkali-kali lipat.

Referensi

1. Abu-Shakra M. Do improved survival rates of patients with systemic lupus erythematosus reflect a global trend? *J Rheumatol* 2008;35:1906-8.
2. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929-39.
3. Bernatsky S, Boivin JF, Joseph L, et al. Mortality in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2006;54:2550-7.
4. Chen HS, Tsai WP, Leu HS, Ho HH, Liou LB. Invasive fungal infection in systemic lupus erythematosus: an analysis of 15 cases and a literature review. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:539-44.
5. Kim HJ, Park YJ, Kim WU, Park SH, Cho CS. Invasive fungal infections in patients with systemic lupus erythematosus: experience from affiliated hospitals of Catholic University of Korea. *Lupus* 2009;18:661-6.
6. Barnes RA. Early diagnosis of fungal infection in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother* 2008;61 Suppl 1:i3-6.
7. Mean M, Marchetti O, Calandra T. Bench-to-bedside review: Candida infections in the intensive care unit. *Crit Care* 2008;12:204.
8. Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2007;48:1-12.
9. Staples PJ, Gerding DN, Decker JL, Gordon RS, Jr. Incidence of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1974;17:1-10.
10. Dubois EL, Hahn BH, Wallace DJ. *Dubois' Lupus erythematosus* [print]. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
11. Noel V, Lortholary O, Casassus P, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1141-4.
12. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arzuza I, Martinez-Berriotxo A, Egurbide MV, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R109.
13. Sturfelt G, Truedsson L. Complement and its breakdown products in SLE. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:1227-32.
14. Ng WL, Chu CM, Wu AK, Cheng VC, Yuen KY. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *QJM* 2006;99:37-47.
15. Tenbrock K, Juang YT, Kyttaris VC, Tsokos GC. Altered signal transduction in SLE T cells. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1525-30.
16. Kauffman CA. Clinical manifestations and diagnosis of candidemia and invasive candidiasis in adults. In: Marr KA, Thorner AR, eds. *UpToDate*. Massachusetts: Waltham; 2009.
17. Kauffman CA. Epidemiology and pathogenesis of candidemia in adults. In: Marr KA, Thorner AR, eds. *UpToDate*. Massachusetts: Waltham; 2009.
18. Kauffman CA. Overview of Candida infections. In: Marr KA, Thorner AR, eds. *UpToDate*. Massachusetts: Waltham; 2009.
19. Kauffman CA. Candida infections of the abdomen and thorax. In: Marr KA, Thorner AR, eds. *UpToDate*. Massachusetts: Waltham; 2009.
20. Chen KY, Ko SC, Hsueh PR, Luh KT, Yang PC. Pulmonary fungal infection: emphasis on microbiological spectra, patient outcome, and prognostic factors. *Chest* 2001;120:177-84.
21. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002;34:7-14.
22. Althoff Souza C, Muller NL, Marchiori E, Escuissato DL, Franquet T. Pulmonary invasive aspergillosis and candidiasis in immunocompromised patients: a comparative study of the high-resolution CT findings. *J Thorac Imaging* 2006;21:184-9.
23. Franquet T, Muller NL, Lee KS, Oikonomou A, Flint JD. Pulmonary candidiasis after hematopoietic stem cell transplantation: thin-section CT findings. *Radiology* 2005;236:332-7.
24. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 2006;34:730-7.
25. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-35.

Diagnosis dan Tatalaksana Infeksi Fungal Invasif pada Pasien dengan Disfungsi Sistem Imun: *Fokus pada Lupus Eritematosus Sistemik dan Fungal Pneumonia*

26. Garey KW, Rege M, Pai MP, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43:25-31.
27. Kauffman CA. Treatment of candidemia and invasive candidiasis in adults. In: Marr KA, Thorner AR, eds. *UpToDate*. Massachusetts: Waltham; 2009.
28. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:628-38.
29. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309-17.

Diagnosis dan Tatalaksana Infeksi Fungal Invasif pada Pasien dengan Disfungsi Sistem Imun: *Fokus pada Lupus Eritematosus Sistemik dan Fungal Pneumonia*

Table 1. Definitions of invasive fungal infections in patients with cancer and recipients of hematopoietic stem cell transplants.

Category, type of infection	Description
Proven invasive fungal infections	
Deep tissue infections	
Molds ^a	Histopathologic or cytopathologic examination showing hyphae from needle aspiration or biopsy specimen with evidence of associated tissue damage (either microscopically or unequivocally by imaging); or positive culture result for a sample obtained by sterile procedure from normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with infection, excluding urine and mucous membranes
Yeasts ^a	Histopathologic or cytopathologic examination showing yeast cells (<i>Candida</i> species may also show pseudohyphae or true hyphae) from specimens of needle aspiration or biopsy excluding mucous membranes; or positive culture result on sample obtained by sterile procedure from normally sterile and clinically or radiologically abnormal site consistent with infection, excluding urine, sinuses, and mucous membranes; or microscopy (India ink, mucicarmine stain) or antigen positivity ^b for <i>Cryptococcus</i> species in CSF
Fungemia	
Molds ^a	Blood culture that yields fungi, excluding <i>Aspergillus</i> species and <i>Penicillium</i> species other than <i>Penicillium marneffe</i> , accompanied by temporally related clinical signs and symptoms compatible with relevant organism
Yeasts ^a	Blood culture that yields <i>Candida</i> species and other yeasts in patients with temporally related clinical signs and symptoms compatible with relevant organism
Endemic fungal infections ^c	
Systemic or confined to lungs	Must be proven by culture from site affected, in host with symptoms attributed to fungal infection; if culture results are negative or unattainable, histopathologic or direct microscopic demonstration of appropriate morphological forms is considered adequate for dimorphic fungi (<i>Blastomyces</i> , <i>Coccidioides</i> and <i>Paracoccidioides</i> species) having truly distinctive appearance; <i>Histoplasma capsulatum</i> variant <i>capsulatum</i> may resemble <i>Candida glabrata</i>
Disseminated	May be established by positive blood culture result or positive result for urine or serum antigen by means of RIA [17]
Probable invasive fungal infections	
At least 1 host factor criterion (see table 2); and 1 microbiological criterion; and 1 major (or 2 minor) clinical criteria from abnormal site consistent with infection	
Possible ^d invasive fungal infections	
At least 1 host factor criterion; and 1 microbiological or 1 major (or 2 minor) clinical criteria from abnormal site consistent with infection	

^a Append identification at genus or species level from culture, if available.

^b False-positive cryptococcal antigen reactions due to infection with *Trichosporon beigelii* [1], infection with *Stomatococcus mucilaginosus* [2], circulating rheumatoid factor [3], and concomitant malignancy [4] may occur and should be eliminated if positive antigen test is only positive result in this category.

^c Histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, and paracoccidioidomycosis.

^d This category is not recommended for use in clinical trials of antifungal agents but might be considered for studies of empirical treatment, epidemiological studies, and studies of health economics.

Table 2. Host factor, microbiological, and clinical criteria for invasive fungal infections in patients with cancer and recipients of hematopoietic stem cell transplants.

Type of criteria	Criteria
Host factors	<p>Neutropenia (<500 neutrophils/mm³ for >10 days)</p> <p>Persistent fever for >96 h refractory to appropriate broad-spectrum antibacterial treatment in high-risk patients</p> <p>Body temperature either >38°C or <36°C and any of the following predisposing conditions: prolonged neutropenia (>10 days) in previous 60 days, recent or current use of significant immunosuppressive agents in previous 30 days, proven or probable invasive fungal infection during previous episode of neutropenia, or coexistence of symptomatic AIDS</p> <p>Signs and symptoms indicating graft-versus-host disease, particularly severe (grade ≥2) or chronic extensive disease</p> <p>Prolonged (>3 weeks) use of corticosteroids in previous 60 days</p>
Microbiological	<p>Positive result of culture for mold (including <i>Aspergillus</i>, <i>Fusarium</i>, or <i>Scedosporium</i> species or Zygomycetes) or <i>Cryptococcus neoformans</i> or an endemic fungal pathogen^a from sputum or bronchoalveolar lavage fluid samples</p> <p>Positive result of culture or findings of cytologic/direct microscopic evaluation for mold from sinus aspirate specimen</p> <p>Positive findings of cytologic/direct microscopic evaluation for mold or <i>Cryptococcus</i> species from sputum or bronchoalveolar lavage fluid samples</p> <p>Positive result for <i>Aspergillus</i> antigen in specimens of bronchoalveolar lavage fluid, CSF, or ≥2 blood samples</p> <p>Positive result for cryptococcal antigen in blood sample^b</p> <p>Positive findings of cytologic or direct microscopic examination for fungal elements in sterile body fluid samples (e.g., <i>Cryptococcus</i> species in CSF)</p> <p>Positive result for <i>Histoplasma capsulatum</i> antigen in blood, urine, or CSF specimens [17]</p> <p>Two positive results of culture of urine samples for yeasts in absence of urinary catheter</p> <p><i>Candida</i> casts in urine in absence of urinary catheter</p> <p>Positive result of blood culture for <i>Candida</i> species</p>
Clinical	<p>Must be related to site of microbiological criteria and temporally related to current episode</p>
Lower respiratory tract infection	
Major	Any of the following new infiltrates on CT imaging: halo sign, air-crescent sign, or cavity within area of consolidation ^c
Minor	Symptoms of lower respiratory tract infection (cough, chest pain, hemoptysis, dyspnea); physical finding of pleural rub; any new infiltrate not fulfilling major criterion; pleural effusion
Sinonasal infection	
Major	Suggestive radiological evidence of invasive infection in sinuses (i.e., erosion of sinus walls or extension of infection to neighboring structures, extensive skull base destruction)
Minor	Upper respiratory symptoms (e.g., nasal discharge, stuffiness); nose ulceration or eschar of nasal mucosa or epistaxis; periorbital swelling; maxillary tenderness; black necrotic lesions or perforation of hard palate
CNS infection	
Major	Radiological evidence suggesting CNS infection (e.g., mastoiditis or other parameningeal foci, extradural empyema, intraparenchymal brain or spinal cord mass lesion)
Minor	Focal neurological symptoms and signs (including focal seizures, hemiparesis, and cranial nerve palsies); mental changes; meningeal irritation findings; abnormalities in CSF biochemistry and cell count (provided that CSF is negative for other pathogens by culture or microscopy and negative for malignant cells)
Disseminated fungal infection	Papular or nodular skin lesions without any other explanation; intraocular findings suggestive of hematogenous fungal chorioretinitis or endophthalmitis
Chronic disseminated candidiasis	Small, peripheral, targetlike abscesses (bull's-eye lesions) in liver and/or spleen demonstrated by CT, MRI, or ultrasound, as well as elevated serum alkaline phosphatase level; supporting microbiological criteria are not required for probable category
Candidemia	Clinical criteria are not required for probable candidemia; there is no definition for possible candidemia

^a *H. capsulatum* variant *capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, or *Paracoccidioides brasiliensis*.

^b See table 1 footnote b for causes of false-positive reactions that must be considered and eliminated from consideration.

^c In absence of infection by organisms that may lead to similar radiological findings including cavitation, such as *Mycobacterium*, *Legionella*, and *Nocardia* species.