



Pola Resistensi *Candida albicans* terhadap Obat Azol pada Pasien Pneumonia yang Didapat

Maryani^{1*}, Widana Primaningtyas²

Afiliasi:

1. Laboratorium Mikrobiologi,
Fakultas Kedokteran, Universitas
Sebelas Maret, Jalan Ir Sutami No
36, Ketingan, Jebres, Surakarta
57126

2. Fakultas Kedokteran, Universitas
Sebelas Maret, Jalan Ir Sutami No
36, Ketingan, Jebres, Surakarta
57126

Korespondensi :

Maryani
maryani66@staff.uns.ac.id
Fakultas Kedokteran, Universitas
Sebelas Maret
Jl. Ir. Sutami no. 36A, Jebres,
Surakarta, Indonesia, kode pos 57126

Received: 01/03/2024

Accepted: 01/04/2024

Published: 01/04/2024

ABSTRAK

Latar Belakang: Hospital Associated Pneumonia (HAP) merupakan salah satu bentuk infeksi yang sering terjadi di rumah sakit. *Candida albicans* sering ditemukan pada sampel respirasi pasien, meskipun selama ini dianggap sebagai kolonisasi. Prevalensi ditemukannya *Candida albicans* pada sampel respirasi cukup tinggi (40-50%), namun insidensi sebenarnya dari Pneumonia candida hanya sekitar 0,23-0,4%. Meskipun jarang, Pneumonia candida dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas secara signifikan.

Metode: Data dikumpulkan dari catatan medis pasien yang terdiagnosis HAP dan hasil kultur mengidentifikasi adanya *Candida albicans*. Penelitian ini menggunakan analisis deskriptif, dan hasilnya ditampilkan dalam bentuk tabel dan grafik. Kriteria inklusi meliputi pasien berusia minimal 18 tahun tanpa komplikasi.

Hasil: Dari 34 sampel yang memenuhi kriteria inklusi, ditemukan bahwa *Candida albicans* resisten terhadap obat Azol pada 26,4% (9/34) kasus. Distribusi resistensi terhadap obat Azol adalah sebagai berikut: Ketokonazol 26,47%, Fluconazol 14,70%, Voriconazol 5,88%, Clotrimazol 14,70%, Miconazol 26,47%, dan Itrakonazol 23,52%. Terdapat pola resistensi yang mirip pada *Candida albicans* yang diisolasi pada bulan November, di mana isolat sensitif terhadap Fluconazol, Voriconazol, dan Clotrimazol. Pola serupa juga ditemukan pada isolat bulan Desember, yang sensitif hanya pada Voriconazol. Hal ini menunjukkan kemungkinan bahwa isolat-isolat tersebut berasal dari sumber yang sama.

Kesimpulan: *Candida albicans* yang resisten terhadap obat Azol ditemukan pada pasien HAP di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret. Pola kepekaan *Candida albicans* terhadap obat Azol menunjukkan kesamaan antar isolat, yang mungkin berasal dari sumber yang sama. Voriconazol dapat dipertimbangkan sebagai terapi empiris untuk Pneumonia candida pada pasien HAP.

Kata Kunci: *Candida albicans*, preparate Azol, HAP

ABSTRACT

Background: Hospital-Associated Pneumonia (HAP) is a frequent hospital-acquired infection. The detection of *Candida albicans* in respiratory samples has often been regarded as mere colonization, despite the relatively high prevalence of *Candida albicans* in these samples (40-50%). However, the true incidence of *Candida pneumonia* is estimated to be only about 0.23–0.4%. Despite its rarity, *Candida pneumonia* significantly increases morbidity and mortality.

Methods: This study utilized a descriptive analysis of data collected from medical records. The study included samples from patients diagnosed with HAP, where cultures identified *Candida albicans*. Inclusion criteria required patients to be at least 18 years old and without complications. The sensitivity of *Candida albicans* to azole drugs was evaluated using the Vitek2 system.

Results: A total of 34 samples met the inclusion criteria. *Candida albicans* showed resistance to azole drugs in 26.4% (9/34) of cases. The distribution of resistance was as follows: Ketoconazole 26.47%, Fluconazole 14.70%, Voriconazole 5.88%, Clotrimazole 14.70%, Miconazole 26.47%, and Itraconazole 23.52%. Similar resistance patterns were observed in *Candida albicans* isolates from November, with sensitivity to Fluconazole, Voriconazole, and Clotrimazole. In December, the isolates were only sensitive to Voriconazole, suggesting a common source of



Creative Commons Attribution 4.0
International (CC BY 4.0)



infection.

Conclusions: *The study found that Candida albicans resistant to azole drugs is present in HAP patients at Universitas Sebelas Maret Hospital. The similarity in resistance patterns among isolates suggests a possible common source of infection. Voriconazole may be considered as an empirical treatment option for Candida pneumonia in HAP patients.*

Keywords: *Candida albicans; Azole drugs; Hospital-Associated Pneumonia (HAP)*

PENDAHULUAN

Hospital Associated Pneumonia (HAP) merupakan bentuk infeksi rumah sakit yang sering terjadi. Kejadian HAP oleh karena *Candida albicans* masih diperdebatkan, Ditemukannya *Candida albicans* pada sampel-sampel respirasi selama ini masih dianggap sebagai kolonisasi, walaupun prevalensi ditemukannya *Candida albicans* pada sampel respirasi cukup tinggi (40-50%) namun yang diyakini sebagai "true incidence" Pneumonia candida hanya sekitar 0.23 – 0,4 %. Meski demikian pneumonia candida meningkatkan morbititas dan mortalitas secara signifikan [1].

Candida albicans adalah jamur oportunistis patogen yang paling umum dan dapat menyebabkan berbagai infeksi termasuk pneumonia yang mengancam jiwa [2]. *Candida albicans* memerlukan kemampuan untuk mengekspresikan faktor virulensi untuk dapat menginfeksi sel dan lolos dari kekebalan inang. Adanya *histon deacetylase Sir2* membantu *Candida albicans* menempel pada inang sel dan meloloskan diri dari kekebalan inang dengan remodeling dinding sel, sehingga *Candida albicans* mampu menguasai dan menyerang inang secara in vivo [3].

Candida albicans secara normal hidup komensal pada manusia di saluran cerna, saluran urogenital dan kulit termasuk di perineum [4]. *Candida albicans* masuk dalam sistem-sistem organ melalui cara alami maupun difasilitasi oleh pemasangan peralatan invasif. Selanjutnya setelah berkembangbiak (berkolonisasi) *Candida albicans* dapat lanjut menyebabkan infeksi pada organ terkait, maupun berkontribusi lingkungan sekitar pasien. *Candida albicans* di lingkungan rumah sakit menjadi sumber infeksi yang dapat ditransmisikan melalui peran tenaga kesehatan, peralatan medis dan tindakan medis. Sehingga terjadi 'outbreak' infeksi *Candida albicans* [5]. *Candida albicans* yang berasal dari satu sumber mempunyai pola kepekaan terhadap antifungi yang mirip. Pada penelitian ini akan dipelajari apakah *Candida albicans* penyebab HAP berasal dari satu sumber sehingga dapat dipakai untuk menentukan rancangan pencegahan penyebaran dan penentuan terapi antifungi empiris

METODE

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan desain deskriptif retrospektif yang bertujuan untuk mengidentifikasi pola resistensi *Candida albicans* terhadap obat golongan azol pada pasien dengan diagnosis Hospital Acquired Pneumonia (HAP) di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret selama periode Januari hingga Desember 2023.

Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi penelitian ini adalah pasien yang didiagnosis dengan HAP dan telah menjalani kultur untuk mendeteksi keberadaan *Candida albicans*. Sampel yang digunakan dalam penelitian ini diambil dari catatan medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi yang digunakan adalah pasien berusia lebih dari 18 tahun dan tidak memiliki komplikasi medis lain yang dapat mempengaruhi hasil kultur atau terapi antifungal. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi dimasukkan dalam penelitian tanpa adanya pemilihan acak untuk menjaga representasi kasus yang sesungguhnya di rumah sakit.

Pengumpulan Data

Data dikumpulkan secara retrospektif dari catatan medis pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Informasi yang dikumpulkan meliputi data demografis (usia, jenis kelamin), hasil kultur, dan hasil uji kepekaan terhadap obat golongan azol. Kultur sampel diidentifikasi menggunakan mesin Vitek2, yang merupakan sistem otomatis untuk identifikasi mikroorganisme dan pengujian kepekaan terhadap obat. Mesin Vitek2 digunakan untuk mengidentifikasi *Candida albicans* dan menentukan kepekaannya terhadap berbagai antifungal golongan azol, yaitu Ketokonazol, Fluconazol, Voriconazol, Clotrimazol, Miconazol, dan Itrakonazol.

Pengujian Kepekaan dan Analisis Data

Kepekaan *Candida albicans* terhadap obat antifungal golongan azol diukur dan dikategorikan ke dalam dua kelompok, yaitu sensitif dan resisten, sesuai dengan standar Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Hasil kepekaan yang diperoleh dari mesin Vitek2 dianalisis dan dibandingkan untuk melihat pola resistensi *Candida albicans* antar sampel yang diisolasi pada bulan yang sama dan bulan yang berbeda. Analisis dilakukan untuk mengidentifikasi kesamaan pola resistensi antar sampel yang mungkin menunjukkan adanya sumber infeksi yang sama.

Analisis Data

Data yang diperoleh dianalisis secara deskriptif menggunakan perangkat lunak statistik. Hasil analisis disajikan dalam bentuk tabel dan grafik untuk menggambarkan distribusi resistensi *Candida albicans* terhadap berbagai jenis obat azol. Analisis perbandingan dilakukan untuk melihat kemiripan pola resistensi antar isolat *Candida albicans* yang diisolasi pada bulan yang berbeda. Data demografis pasien, seperti usia dan jenis kelamin, juga dianalisis untuk melihat apakah ada hubungan dengan tingkat resistensi yang diamati.

Etika Penelitian

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret. Data pasien yang digunakan dalam penelitian ini dijaga kerahasiaannya dan dianonimkan untuk menjaga privasi pasien. Semua prosedur penelitian dilakukan sesuai dengan prinsip-prinsip etika penelitian.

HASIL

Karakteristik dan Sebaran Sampel

Penelitian ini melibatkan total 34 rekam medis pasien yang secara total sampling diambil dari pasien yang terkonfirmasi menderita Hospital Acquired Pneumonia (HAP) dengan hasil kultur positif *Candida albicans*. Pengambilan data dilakukan di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret (RS UNS) selama periode Januari hingga Desember 2023.

Tabel 1. Sebaran resistensi *Candida albicans* terhadap preparate azol

Variabel	Kejadian resistensi	
	n	(%)
Sex		
- Laki-laki	7/21	33,4
- Perempuan	2/13	15,4
Usia (tahun)		
- Kurang dari 40		-
- 41 – 60	2/9	22,3
- 61 - 80	5/20	25
- Lebih dari 80	1/5	20
Preparat Azol		
- Ketokonazol	9/34	26,47
- Fluconazol	5/34	14,70
- Voriconazol	2/34	5,88
- Clotrimazol	5/34	14,70
- Miconazol	9/34	26,47
- Itraconazol	8/34	23,52

Tabel 1 menyajikan karakteristik umum sampel pasien dengan HAP yang menunjukkan adanya infeksi *Candida albicans*. Mayoritas pasien yang mengalami resistensi *Candida* terhadap preparat azol berada dalam rentang usia 41-60 tahun. Selain itu, distribusi berdasarkan jenis kelamin dan kelompok usia juga dianalisis untuk memahami lebih lanjut pola resistensi yang terjadi.

Pola Resistensi *Candida albicans* terhadap Preparat Azol

Tabel 2 menunjukkan pola resistensi *Candida albicans* terhadap berbagai preparat azol yang diuji, termasuk Ketokonazol, Fluconazol, Vorikonazol, Clotrimazol, dan Itrakonazol. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa Vorikonazol adalah preparat azol dengan tingkat resistensi terendah.

Tabel 2. Pola Resistensi *Candida albicans* terhadap preparate azol

Isolat	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Sept	November				Desember			
Ketokonazol	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Fluconazol	R	R	S	S	S	R	R	S	R
Voriconazol	S	R	S	S	S	R	S	S	S
Clotrimazol	S	R	S	S	S	R	R	R	R
Miconazol	R	R	R	R	R	R	R	R	R
Itraconazol	S	R	R	R	R	R	R	R	R

Dari data yang disajikan dalam Tabel 2, resistensi *Candida albicans* terhadap preparat azol bervariasi sebagai berikut: Ketokonazol dan Miconazol memiliki tingkat resistensi tertinggi, masing-masing sebesar 26,47%, diikuti oleh Itrakonazol sebesar 23,52%, Fluconazol dan Clotrimazol sebesar 14,7%, dan terakhir Vorikonazol dengan tingkat resistensi sebesar 5,88%.

Selain itu, penelitian ini menemukan bahwa pola resistensi isolat *Candida albicans* terhadap preparat azol menunjukkan kesamaan ketika diisolasi pada bulan yang sama. Sebagai contoh, isolat *Candida albicans* yang diisolasi pada bulan November masih menunjukkan sensitivitas terhadap Fluconazol, Vorikonazol, dan Clotrimazol. Sebaliknya, isolat yang

ditemukan pada bulan Desember hanya menunjukkan sensitivitas terhadap Vorikonazol. Pola ini menunjukkan kemungkinan bahwa isolat-isolat *Candida albicans* tersebut mungkin berasal dari sumber yang sama, yang dapat menjadi pertimbangan penting dalam strategi pencegahan penyebaran infeksi dan pemilihan terapi empiris.

PEMBAHASAN

Candida albicans adalah patogen oportunistik yang biasanya ditemukan berkolonisasi pada berbagai sistem tubuh manusia, termasuk sistem pencernaan, sistem pernapasan, sistem urogenital, dan kulit. Pada kondisi normal, *Candida albicans* tidak menimbulkan infeksi yang berarti, namun dalam situasi tertentu, seperti immunosupresi atau perubahan flora normal akibat penggunaan antibiotik yang berlebihan, *Candida albicans* dapat mengekspresikan protein tertentu yang memungkinkannya untuk menembus sel inang. Ketika ini terjadi, *Candida albicans* dapat berubah dari kolonizer pasif menjadi patogen sejati ("true pathogen"), yang mampu menyebabkan infeksi sistemik yang serius.

Di lingkungan rumah sakit, *Candida albicans* memiliki peluang besar untuk menjadi agen penyebab infeksi nosokomial, termasuk Catheter-Associated Urinary Tract Infections (CAUTI), Hospital-Associated Pneumonia (HAP), dan Ventilator-Associated Pneumonia (VAP). Penularan *Candida albicans* di rumah sakit dapat terjadi melalui berbagai cara, seperti kontak langsung antara pasien, penggunaan peralatan invasif yang terkontaminasi, dan peran tenaga kesehatan sebagai vektor penularan. Penggunaan antibiotika secara masif juga berkontribusi terhadap hilangnya flora normal, yang biasanya berperan dalam mengendalikan pertumbuhan *Candida albicans*, sehingga memberikan peluang bagi patogen ini untuk berkembang dan menyebabkan infeksi.

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya pola resistensi yang serupa di antara isolat *Candida albicans* yang diisolasi pada bulan yang sama. Hal ini menimbulkan dugaan kuat bahwa isolat-isolat ini mungkin berasal dari sumber yang sama, yang dapat menunjukkan adanya transmisi infeksi dari satu pasien ke pasien lain di dalam rumah sakit. Penemuan ini penting karena mengindikasikan adanya potensi outbreak infeksi *Candida albicans* di rumah sakit, yang mungkin disebabkan oleh kurangnya kontrol infeksi yang efektif atau adanya sumber infeksi yang belum teridentifikasi.

Pencegahan penyebaran infeksi nosokomial, termasuk infeksi yang disebabkan oleh *Candida albicans*, merupakan tanggung jawab Tim Pencegahan dan Pengendalian Infeksi Rumah Sakit (PPI-RS). Tim PPI RS harus lebih proaktif dalam melakukan surveilans untuk mengidentifikasi sumber potensial *Candida albicans* yang resisten. Ini termasuk melakukan tracing sumber infeksi, mengidentifikasi dan memantau pasien atau area dengan peningkatan kejadian resistensi, serta menerapkan tindakan pencegahan yang tepat seperti sanitasi alat medis, penggunaan antibiotik yang lebih bijak, dan penguatan kebersihan tangan di kalangan tenaga kesehatan.

Penelitian ini juga menunjukkan bahwa Vorikonazol memiliki tingkat resistensi terendah di antara semua preparat azol yang diuji. Oleh karena itu, Vorikonazol dapat dipertimbangkan sebagai pilihan utama untuk terapi empiris pada pasien HAP yang diduga disebabkan oleh *Candida albicans*. Namun, keputusan penggunaan antifungal harus selalu berdasarkan hasil uji kepekaan yang diperoleh dari setiap kasus untuk menghindari perkembangan resistensi yang lebih lanjut.

Selain itu, diperlukan penelitian lanjutan yang lebih mendalam untuk mengonfirmasi temuan ini, termasuk studi yang melibatkan lebih banyak sampel dan dilakukan dalam periode waktu yang lebih panjang. Hal ini penting untuk memastikan bahwa pola resistensi yang ditemukan adalah representatif dan dapat digunakan sebagai dasar dalam pengambilan keputusan klinis di masa mendatang. Penelitian tambahan juga diperlukan untuk memahami mekanisme resistensi yang berkembang pada *Candida albicans* dan bagaimana hal ini dapat dicegah atau diatasi secara efektif.

Secara keseluruhan, penelitian ini menyoroti pentingnya pemantauan yang terus-menerus terhadap resistensi antimikroba di rumah sakit dan perlunya strategi pencegahan yang lebih efektif untuk mengurangi risiko infeksi nosokomial yang disebabkan oleh *Candida albicans*. Implementasi kebijakan pengendalian infeksi yang ketat dan penggunaan antifungal yang bijak adalah kunci untuk mencegah penyebaran strain *Candida* yang resisten di lingkungan rumah sakit.

KESIMPULAN

Penelitian ini menemukan bahwa *Candida albicans* yang resisten terhadap preparat azol merupakan masalah yang signifikan pada pasien dengan Hospital-Acquired Pneumonia (HAP) di Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret. Tingkat resistensi tertinggi diamati terhadap Ketokonazol dan Miconazol, sementara Vorikonazol menunjukkan tingkat resistensi terendah, menjadikannya pilihan yang potensial untuk terapi empiris pada kasus HAP yang disebabkan oleh *Candida albicans*.

Kemiripan pola resistensi antar isolat *Candida albicans* yang diisolasi pada bulan yang sama mengindikasikan kemungkinan adanya sumber infeksi yang sama di rumah sakit, menunjukkan perlunya tindakan surveilans dan pengendalian infeksi yang lebih ketat. Peningkatan resistensi ini juga menggarisbawahi pentingnya pemantauan terus-menerus terhadap pola resistensi antimikroba dan penggunaan antifungal yang bijak di lingkungan rumah sakit untuk mencegah penyebaran strain *Candida* yang resisten.

Penemuan ini menegaskan perlunya pendekatan yang lebih proaktif dalam pencegahan dan pengelolaan infeksi nosokomial, serta pentingnya penggunaan hasil uji kepekaan dalam pengambilan keputusan klinis untuk memastikan efektivitas terapi dan mengurangi risiko perkembangan resistensi yang lebih lanjut.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami mengucapkan terima kasih kepada Rumah Sakit Universitas Sebelas Maret atas dukungan dan fasilitas yang diberikan selama penelitian ini. Kami juga berterima kasih kepada seluruh staf laboratorium mikrobiologi yang telah membantu dalam pengumpulan dan analisis data. Ucapan terima kasih yang tulus kami sampaikan kepada Tim Pencegahan dan Pengendalian Infeksi Rumah Sakit (PPI-RS) atas kerja sama mereka dalam penyediaan informasi terkait kasus-kasus infeksi nosokomial.

DAFTAR PUSTAKA

1. Meena D S, Kumar D. 2022. *Candida pneumonia* : An Innocent Bystander or a Silent Killer. *Med Princ Pract*, 2022. Mar; 31(1):98-102. PMID 34638123
2. Dermawan JKT, Gosh S, Keating MK, Gopalakhrisna KV, Mukhopadnyay S. 2018. *Candida pneumonia with severe clinical course, recovery with antifungal therapy and unusual pathologic findings*. *Medicin (Baltimore)*. 2018. Jan; 97(2) e9650. PMID 29480879

3. Yang C, Li G, Bai W, Li Q, Zhang P, Zhang J. 2024. Histone deacetylase Sir2 promotes the systemic *Candida albicans* infection by facilitating immune escape via remodeling the cell wall and maintaining the metabolic activity. 10.1128/mBio.00445-24. American Society for Microbiology.
4. Moss BJ, Musher DM. 2021. *Candida* species in community acquired pneumonia in patient with chronic aspiration. *Pneumonia*. 2021; 23(12). PMID 34218811
5. Cruz-Lopez F, Martinez-Melendez A, Garza-Gonzales E. 2023. How Does Hospital Microbiota Contribute to Healthcare-Associated Infection ?. *Microorganisms*. 2023. 11 (192) PMID 11010192