

PENYEMBUHAN LUKA LAMBAT DISERTAI INFEKSI KULIT AKIBAT *CANDIDA PARAPSILOSIS* PADA LESI PERIORAL KRONIS PASIEN HIV

Fatma Rosida, *Novi Rahayu A, **Rahmadewi, *Dominions Husada, **
Dwi Murtiastutik, *Iskandar Zulkarnain *

*Departemen/SMF Kesehatan Kulit dan Kelamin,
** Departemen Ilmu Kesehatan Anak,
FK Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo, Surabaya

ABSTRAK

Manifestos! oral merupakan indikator awal dan paling periling pada infeksi Human Immunodeficiency Virus (HIV). Kandidiasis oral sering dijumpai pada anak dengan sel T CD4+ yang rendah. *Candida parapsilosis* merupakan spesies kandidayang sering diisolasi dari kultur darah, namun berdasarkan literatur hingga saat ini belum ditemukan data maupun laporan kasus manifestasi kulit akibat *C.parapsilosis*.

Dilaporkan seorang anak laki-laki berusia 4 tahun dengan keluhan krusta hemorhagik pada perioral selama 6 minggu. Diawali dengan lesi terbuka akibat trauma dan bertambah luas seiring waktu. Pasien telah terdiagnosis HIV dan tuberkulosis paru sejak 2 tahun terakhir, serta rutin mengkonsumsi obat antiretroviral (AR V) dan obat anti-tuberkulosis. Terapi antibiotik sistemik dan topikal diberikan selama 1 bulan tanpa adanya perbaikan. Pada pemeriksaan fisik didapatkan knstta hemorhagik pada daerah perioral dengan diameter 10-15cm yang mudah berdarah. Dilakukan pemeriksaan pewarnaan Gram dan sediaan basah, IgG/IgManti HSV-1 dan HSV-2, KOH, dan histopatologi. Kultur juga diambil dari kerokan kulit, jaringan kulit dan krusta. Kultur pada krusta menunjukkan adanya *C. parapsilosis*. Pemeriksaan laboratorium lainnya menunjukkan hasil negatif dan tidak ditemukan adanya keganasan. Pasien didiagnosis dengan HIV stadium III dengan imunodefisiensi berat. Micafungin 100mg diberikan selama 7 hari diikuti dengan pemberian Flukonazol 45mg selama 9 hari disertai perawatan luka dengan tepat, memberikan hasil yang memuaskan.

Candida parapsilosis sering kali diisolasi dari kultur darah dan sangat jarang sekali ditemukan pada kulit meskipun merupakan komensal pada kulit manusia. Rendahnya jumlah sel T CD4+ dan lamanya penggunaan antibiotik, diduga menyebabkan terhambatnya proses penyembuhan luka dan timbulnya infeksi nosokomial yang disebabkan oleh *C. parapsilosis*. Pada kasus ini, terapi menggunakan obat golongan antifungal terbaru echinocandin, serta perawatan luka yang tepat menunjukkan hasil yang sangat baik. (MDVI2016:42 /S: 26S -31S)

Kata kunci: krusta hemoragik, candida parapsilosis, infeksi HIV, penyembuhan luka

ABSTRACT

Oral manifestations are the earliest and most important indicators of HIV infection. Oral candidiasis often found in children with low T cell CD4+. *Candida parapsilosis* *Candida* species frequently isolated from blood cultures, but from the literature up to now has not been yet found either data or case report of skin manifestation caused by *C. parapsilosis*.

A 4-year old boy was admitted with hemorrhagic crust on perioral area for 6 weeks. The lesion was initially open wound due to trauma and getting wider by the time. He has been diagnosed with HIV and lung tuberculosis for two years and routinely consumed AR V (antiretroviral) and anti tuberculosis drugs. During hospitalization, systemic and topical antibiotics treatment was given for a month without improvement. From the physical examination there were haemorrhagic crust on perioral area with diameter 10-15cm, easily to bleed. Gram and wet preparation, anti HSV1 and HSV2 IgG/IgM, potassium hydroxide, as well as histopathology were examined. Cultures were taken from skin scrapping, skin tissue and crust. Crust's culture revealed *Candida parapsilosis*, and the other laboratory findings showed negative results and no sign of malignancy. The patient was diagnosed with HIV stage III. Micafungin 100mg was administered for 7 days and Fluconazole 45mg 9 days afterward with good outcome.

Candida parapsilosis is commonly isolated from blood culture and hardly ever found from skin. Low CD4+ T cell count and lack of highly active antiretroviral therapy (HAART) were one of the risk factors influencing development of such manifestation. In this case, treatment using latest group of antifungal-echinocandins, and proper wound care showed good outcome. (MDVI 2016:42 /S: 26S-31S)

Keyword: haemorrhagic crust, *Candida parapsilosis*, HIV, wound healings

PENDAHULUAN

Luka kronis adalah diskontinuitas kulit yang terjadi dalam waktu lama (lebih dari 6 minggu) atau yang seringkali berulang.¹ Banyak faktor yang dapat menyebabkan tertundanya proses penyembuhan luka. Penyakit kronis, kelainan vaskular, diabetes, gangguan neurologis, defisiensi nutrisi, usia tua, dan faktor local, misalnya tekanan atau infeksi dapat mengganggu proses penyembuhan.¹ Kandidiasis mukokutan merupakan salah satu manifestasi tersering dari infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) dan sangat jelas berhubungan dengan perkembangan klinis imunodefisiensi seluler. Kandidiasis merupakan manifestasi oral yang paling sering ditemukan pada anak dengan infeksi HIV, dengan angka kejadian antara 15% hingga 72%.²⁻³ Manifestasi oral merupakan indikator utama dan tanda awal infeksi HIV dan juga menunjukkan kemajuan suatu proses penyakit sehingga memiliki makna prognostik.⁴⁻⁵ Faktor risiko yang memengaruhi perkembangan manifestasi oral tersebut meliputi jumlah sel T CD4+ yang rendah, xerostomia, dan kurangnya dosis antiretroviral (ARV).⁵ Kandidiasis oral lebih sering terjadi pada anak dengan jumlah sel T CD4+ rendah atau dengan gejala infeksi HIV dibandingkan dengan anak dengan jumlah sel T CD4+ yang normal atau tanpa gejala.²

Sebelumnya, pada penderita yang terinfeksi kandidiasis, 70-80% disebabkan spesies *Candida albicans*.⁶ Infeksi akibat spesies *non-albicans* meningkat selama dua dekade terakhir, dan telah terjadi pergeseran dari spesies *C. albicans* menjadi *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, dan *Candida tropicalis*.¹ *Candida parapsilosis* saat ini merupakan penyebab kandidiasis kedua atau ketiga setelah *C. albicans*. *Candida parapsilosis* tidak hanya diisolasi dengan mudah dari tanah, air laut dan tanaman, namun juga dapat diisolasi dari permukaan mukosa, kulit dan kuku. *Candida parapsilosis* seringkali merupakan penyebab infeksi oportunistik yang berkaitan dengan tingginya angka morbiditas dan mortalitas di rumah sakit pada pasien *immunocompromised*.⁶

Angka kejadian *C. parapsilosis* meningkat drastis dalam beberapa dekade terakhir. *Candida parapsilosis* merupakan spesies kandida yang sering diisolasi dari kultur darah.⁸ Namun, berdasarkan literatur hingga saat ini belum ditemukan baik data maupun laporan kasus manifestasi kulit akibat *C. parapsilosis*. *Candida parapsilosis* paling sering ditemukan di Amerika Utara (14,3% dari seluruh isolat kandida) dan di Amerika Latin (9,9%), meskipun frekuensi isolasi bervariasi pada lima area geografis, mulai dari 0% (Indonesia) hingga 16,9% (Australia) di wilayah Asia-Pasifik, dari 1,3% (Slovakia) hingga 7,8% (Spanyol dan Turki) di Eropa.⁷ Namun demikian, dari beberapa penelitian insidens *C. parapsilosis* antara tahun 1991 dan 2011 meningkat dari 2% menjadi 24%.⁹

Kami melaporkan kasus infeksi kulit yang sangat jarang terjadi yang disebabkan oleh *C. parapsilosis*.

Pemberian kombinasi anti jamur umum dan golongan terbaru anti jamur-echinocandin, dan juga dengan perawatan luka yang tepat memberikan hasil yang sangat baik.

KASUS

Seorang anak laki-laki, berusia 4 tahun dikonsulkan oleh Departemen Ilmu Kesehatan Anak pada September 2013, dengan krusta hemoragik pada area perioral yang timbul sejak 1,5 bulan sebelum dirawat di rumah sakit. Satu bulan sebelum masuk rumah sakit pasien terjatuh di jalan beraspal dan terjadi erosi pada area perioral. Seiring dengan waktu, lesi semakin melebar dan menebal. Lesi melebar hingga hampir mengenai area hidung hingga pasien sulit membuka mulut dan sulit bernapas. Lesi tampak mudah berdarah dan di bawah krusta terdapat erosi dan darah. Pasien kadang merasa gatal pada area luka. Terdapat riwayat pemberian obat tradisional topikal, antara lain daun binahong, minyak tawon dan juga *albothyl*® namun luka makin bertambah parah. Pasien juga sudah berobat ke dokter spesialis kulit dan kelamin dan mendapatkan terapi obat oral maupun topikal, namun lesi tidak membaik. Riwayat alergi ataupun atopi tidak diketahui, karena pasien diadopsi sejak lahir dan ibu kandung pasien sudah meninggal dunia serta tidak diketahui keberadaan ayahnya. Dari riwayat penyakit dahulu, pasien telah didiagnosis dengan infeksi HIV dan tuberkulosis sejak usia 2 tahun. Pasien rutin kontrol ke poliklinik Unit Perawatan Intermediate Penyakit Infeksi (UPIPI) RSUD dr. Soetomo Surabaya, dan mendapat terapi ARV serta obat anti tuberkulosis sejak November 2012.

Sebelum pasien dikonsulkan ke Departemen Kulit, pasien telah mendapat beberapa antibiotik sistemik, antijamur sistemik dan juga antikoagulan dari Departemen Anak, namun lesi dan perdarahan dari lesi berkrusta tidak ada perbaikan. Pasien sebelumnya juga telah dikonsulkan ke Departemen Bedah Plastik dan mendapatkan terapi salep gentamisin, namun juga tidak didapatkan perbaikan. Pada pemeriksaan histopatologik awal dari kerokan kulit didapatkan hasil suatu karsinoma sel skuamosa. Namun, karena hasil tersebut masih diragukan, disarankan untuk dilakukan biopsi kulit ulang. Pemeriksaan mikrobiologik dari krusta juga dilakukan namun, menunjukkan hasil yang juga meragukan.

Pada pemeriksaan fisik awal didapatkan kesadaran komposmentis dan dalam kondisi yang cukup baik. Tekanan darah 100/60 mmHg. Nadi 110 kali per menit. Frekuensi napas 24 kali per menit dan suhu tubuh 36°C. Berat badan 11,6 kg dengan tinggi badan 97 cm, berat tubuh ideal 12kg. Dari pemeriksaan dermatologik pada area perioral didapatkan lesi berupa krusta hemoragik dengan diameter 10 cm, dan mudah berdarah. Di bawah krusta terdapat erosi dan darah.

Pemeriksaan laboratorium awal oleh Departemen Anak menunjukkan hemoglobin 7,03 g/dL, leukosit 8.600/uL dan trombosit 326.000/uL. Faal hemostasis menunjukkan hasil normal dengan PPT 10,9 (1 1,9)s dan APTT 26 (27,5)s. Serum elektrolit dalam batas normal dengan Kalium 4,1 mmol/L, Natrium 134 mmol/L, Klorida 100 mmol/L, Kalsium 7,7 mg/dL. Fungsi hati menunjukkan hasil SGOT 49 mg/dL dan SGPT 26 mg/dL, albumin dengan 3,1 mg/dL. Fungsi ginjal tampak normal dengan nilai BUN 6,0 mg/dL dan serum kreatini 0,7mg/dL. HbsAg (-), IgG/IgM toksoplasma (-), IgG/IgM rubella (-). Kultur swab krusta pertama menunjukkan hasil *Klebsiella pneumoniae*. Berdasarkan hasil kultur tersebut pasien mendapat terapi berupa antibiotik meropenem 250mg tiga kali sehari intravena, transamin 180mg tiga kali sehari intravena dari Departemen Anak.

Setelah 13 hari pasien dirawat, masih belum didapatkan perubahan yang bermakna pada lesi krusta, sehingga dilakukan pemeriksaan kultur krusta ulang, pemeriksaan patologi dan konsul ke Departemen Kulit. Dari Departemen Kulit, pasien didiagnosis dengan dermatitis kontak iritan dengan diagnosis banding sindrom Steven Johnson dan karsinoma sel skuamosa. Diberikan terapi kompres basah dengan NaCl 0,9%, *cetirizine* 5mg satu kali sehari dan disarankan untuk pemberian prednisone, namun tidak disetujui oleh Departemen Anak karena rendahnya hasil sel T CD4+ saat itu.

Pemeriksaan laboratorium ulang didapatkan hemoglobin 14,4 g/dL, leukosit 11.100/uL dan trombosit 433.000/uL, CD4 absolut 29, persentase CD4 1.87 %. Kultur krusta ulang dilakukan pada hari ke-20 perawatan dan menunjukkan hasil adanya infeksi oleh *Acinetobacter baumannii*. Pasien juga mendapat terapi Flukonazol 75 mg intravena selama 15 hari kemudian dihentikan. Dilakukan juga pemeriksaan serologis IgG/IgM Anti HSV 1 dan 2 dengan hasil negatif.

Pemeriksaan pewarnaan Gram dan KOH dari hapusan lesi di bawah krusta dilakukan pada hari ke-15 dengan hasil negatif. Pasien kemudian dilakukan biopsi terbuka dengan anestesi umum pada 27 September 2013 untuk kemungkinan adanya keganasan. Pada saat itu dilakukan pengangkatan krusta seluruhnya dan dilakukan perawatan luka menggunakan *sofratulle*® oleh Departemen Bedah setiap 2 hari sekali.

Potongan krusta kemudian dilakukan pemeriksaan mikrobiologi. Setengah dari spesimen dikultur dan setengahnya di simpan dalam *formalin buffer* 10% dan dibuat sediaan dalam blok parafin. Dari pemeriksaan mikroskopis KOH ditemukan koloni kandida *non-albicans*. Potongan krusta kemudian di kultur menggunakan reagen *API 20 CaUx* dan diproses menggunakan mesin *Vitex 2 compact* dan didapatkan hasil *C. parapsilosis* yang sensitif dengan pemberian flukonazol, vorikonazol dan amfoterisin B. Dari Departemen Kulit, juga dilakukan kultur dari krusta

menggunakan agar Saboroud dekstrose dan hasilnya menunjukkan koloni spesies kandida, dicurigai suatu tipe yang *non-albicans*. Selanjutnya pasien didiagnosis sebagai infeksi HIV stadium 3 dengan imunodefisiensi berat, kandidiasis perioral disebabkan *C. parapsilosis*, dan tuberkulosis paru. Pasien kemudian mendapat terapi Micafungin 100mg dosis tunggal intravena selama 7 hari dan dilanjutkan dengan Flukonazol 45mg selama 9 hari per oral.

Setelah 16 hari pemberian flukonazol dan micafungin disertai perawatan luka dengan tepat, lesi membaik dan meninggalkan bekas hipopigmentasi dengan krusta minimal, tidak didapatkan rasa gatal dan perdarahan. Pada 24 Oktober 2013, 74 hari perawatan, pasien dipulangkan dengan kondisi sehat dan pada area perioral meninggalkan bekas makula hipopigmentasi.

Dilakukan juga pengamatan jumlah sel T CD4+ untuk mengetahui efektivitas penggunaan antiretroviral.

PEMBAHASAN

Penyembuhan luka yang normal memerlukan sirkulasi, nutrisi dan status iniun yang baik serta terhindar dari energi mekanis yang negatif.¹ Proses penyembuhan biasanya membutuhkan waktu 3 hingga 4 hari dan melalui 3 fase, yaitu inflamasi, proliferasi dan remodeling dengan kontraksi luka. Pasien dengan luka kronis hampir selalu memiliki faktor yang mengacaukan kemampuan sembuh. Penyembuhan pada luka kulit merupakan proses dinamis yang dimulai dengan fase homeostasis atau inflamasi, yang meliputi agregasi trombosit dan rekrutmen sel inflamasi. Fase tersebut kemudian diikuti dengan fase proliferasi, yang meliputi migrasi dan proliferasi keratinosit, fibroblas, dan sel endotel dengan hasil akhir epitelisasi ulang dan pembentukan jaringan granulosit. Fase remodeling akhir meliputi regresi kapiler baru dan organisasi ulang dari kolagen. Proses penyembuhan merupakan proses interaksi sel mulai dari keratinosit, fibroblas, sel endotel dan sel inflamasi dengan molekul matriks ekstraseluler serta *growth factor* atau sitokin.^{10,11} Ketika salah satu komponen penyembuhan ini terganggu, maka penyembuhan dapat tertunda.¹¹

Penelitian *in vitro* menunjukkan bahwa limfosit T CD4+ dan CD8+ dapat memproduksi sejumlah faktor yang memengaruhi makrofag dan fibroblas, yang keduanya berperan besar dalam proses penyembuhan.¹² Dalam proses penyembuhan, terdapat keseimbangan yang baik antara limfokin stimulator dan inhibitor yang mengatur aktifitas seluler. Berbagai faktor tersebut meliputi kemotaktik derivat limfosit untuk fibroblas dan makrofag. Ketidakseimbangan dari berbagai faktor tersebut akan menyebabkan rendahnya CD4+, CD8+ atau CD4+ dan CD8+ yang mengganggu faktor regulasi dalam kontrol aktifitas fibroblas dan makrofag. Hal

Gambar 1. Perkembangan lesi pasien.

5th September 2013



13th September 2013



30th September 2013



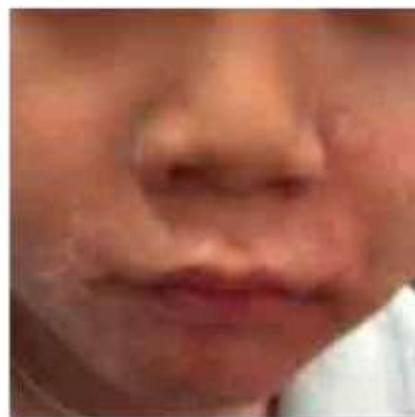
6th October 2013



16th October 2013

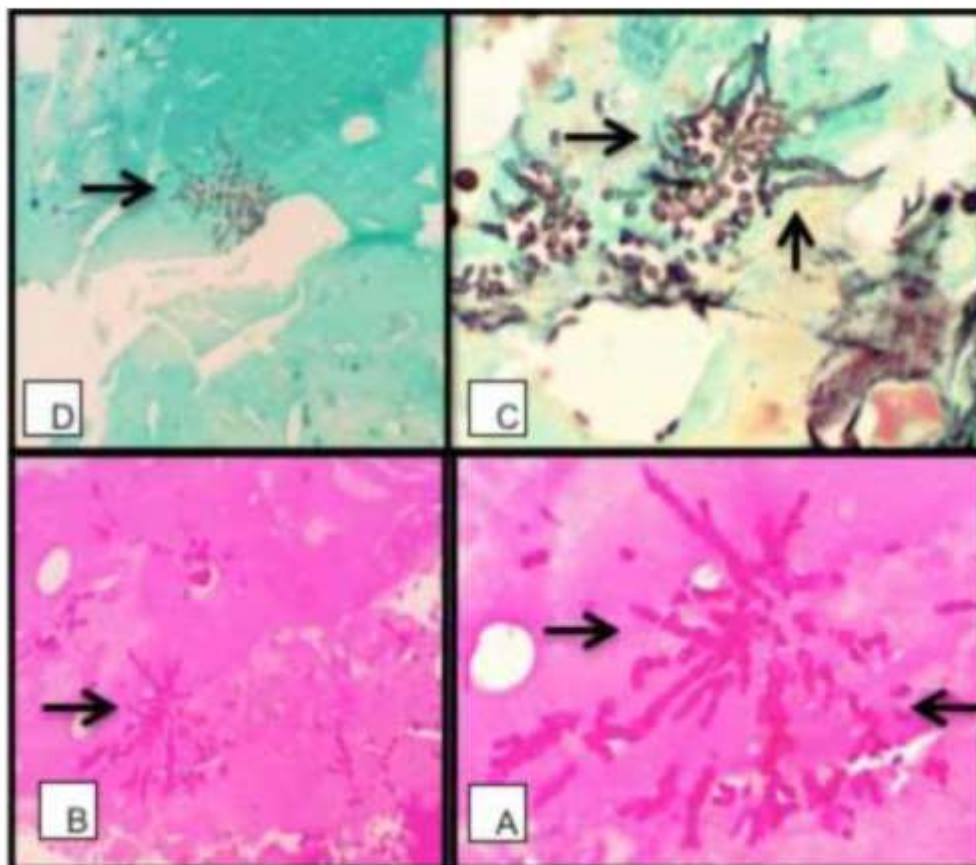


12* Desember 2013





Gambar 2. Kultur dari potongan krusta menggunakan media Saboroud dextrose agar. Tampak gambaran koloni *Candida parapsilosis* berwarna putih, seperti krim, mengkilap, dan halus atau berkerut.



Gambar 3. Histopatologi potongan krusta hemoragik A. dengan pewarnaan GMS 450x; B. Dengan pewarnaan GMS 1000x; C. Dengan pewarnaan PAS 450 x; D. Dengan pewarnaan PAS 1000 x. A, B, C, D ; menunjukkan fase *yeast* dan bentuk pseudohifa

ini akan memengaruhi kandungan kolagen dan proteoglikan dari matriks ekstraseluler luka yang akhirnya mengubah kadar biokimiawi luka.^{10>12} Beberapa kondisi klinis dengan penurunan status imun, misalnya diabetes melitus, *acquired immune deficiency syndrome* (AIDS), ikterus, usia lanjut, radioterapi serta pasien dengan terapi immunosupresif akan mengganggu penyembuhan luka.^{10,12}

Kandidiasis mukokutan kronis adalah sindrom langka yang ditandai dengan infeksi persisten dan berulang pada kulit, kuku dan mukosa oleh jamur dari genus *Candida*.^{13,14} Kandidiasis oral persisten merupakan infeksi jamur yang paling sering terjadi pada anak dengan infeksi HIV/AIDS dan berisiko tinggi pada pasien dengan jumlah CD4+kurang dari 200 sel/mm³ serta kadar virus HIV tinggi dalam plasma. Kandidiasis memengaruhi prognosis infeksi HIV secara bermakna dan juga dapat digunakan sebagai indikator tidak efektifnya terapi antiretroviral.^{5,13,15}

Insidens kandidiasis yang disebabkan spesies *non-albicans* meningkat bila dibandingkan dengan yang disebabkan *C. albicans*, dan beberapa spesies mungkin resisten terhadap terapi antijamur golongan azol.¹⁶ Data nasional terbaru di Amerika Serikat menunjukkan, bahwa lebih dari 30% infeksi kandida nosokomial disebabkan spesies selain *C. albicans*.¹¹ Sebelumnya, *C. albicans* menyumbang 70 sampai 90% isolat pasien yang terinfeksi, sementara spesies kandida lainnya jarang diisolasi. Namun, data epidemiologik mengungkapkan perubahan dalam pola infeksi dengan pergeseran dari spesies *C. albicans* ke kandida *non-albicans*, misalnya *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* dan *C. krusei*?

Candida parapsilosis adalah mikroorganisme umum di lingkungan alam. *Candida parapsilosis* bukan patogen obligat pada manusia, dan diisolasi dari sumber selain manusia, misalnya hewan domestik, serangga, tanah, dan lingkungan laut.^{6,8} *Candida parapsilosis* biasanya komensal pada kulit manusia, dan sifat patogenitasnya terbatas pada integumen yang utuh. *C. parapsilosis* terkenal karena kemampuannya untuk tumbuh dalam nutrisi parenteral total dan membentuk biofilm pada kateter dan perangkat implan lainnya, sebaran nosokomial melalui tangan, dan persisten dalam lingkungan rumah sakit.⁸ Penyakit invasif bisa disebabkan oleh *C. parapsilosis* tanpa kolonisasi sebelumnya dan sering ditularkan secara horizontal melalui sumber eksternal yang terkontaminasi, misalnya perangkat medis atau cairan, tangan petugas kesehatan, perangkat prostetik dan kateter. Individu yang menderita gangguan imun, misalnya pasien AIDS, berisiko tinggi terkena infeksi *C. parapsilosis*?

Neonatus dengan berat lahir rendah memiliki risiko terbesar untuk mendapat infeksi nosokomial *C. parapsilosis*. Tangan pekerja kesehatan merupakan vektor utama dalam akuisisi eksogen *C. parapsilosis*. Sebagai komensal normal kulit manusia, *C. parapsilosis* menimbulkan ancaman besar bagi pasien yang berinteraksi dengan petugas kesehatan,

khususnya ketika mereka tidak melakukan protokol standar cuci tangan. Kolonisasi dan infeksi *C. parapsilosis* bergantung pada kemampuan jamur untuk berikatan dengan sel inang dan jaringan, terutama permukaan mukosa.⁸

Pada kasus ini, luka perioral tidak membaik setelah berbagai perawatan yang telah dilakukan sejak 6 minggu sebelum rawat inap. Rendahnya level sel T CD4+ dan infeksi HIV stadium III diduga sebagai faktor risiko penyembuhan luka yang buruk. FNAB awal menunjukkan pola karsinoma sel skuamosa, namun setelah diperiksa ulang disimpulkan bahwa spesimen tidak sesuai dengan pola karsinoma. Kultur swab dibawah krusta serta pemeriksaan pewarnaan Gram tidak menemukan adanya bakteri atau jamur. Spesimen biopsi terbuka juga diperiksa tanpa temuan yang bermakna. Sebaliknya, kultur dan pemeriksaan histopatologik dari potongan krusta yang diambil saat biopsi terbuka menunjukkan pertumbuhan *C. parapsilosis*. Berdasarkan berbagai literatur, *C. parapsilosis* sangat langka dan belum pernah dilaporkan pada kulit dan mukosa. Infeksi kulit dan mukosa umumnya ditemukan pada kandidiasis invasive. Terdapat beberapa faktor yang dapat menyebabkan pertumbuhan jamur dalam krusta pada pasien ini, termasuk infeksi HIV, rendahnya jumlah sel T CD4+, penggunaan antibiotik yang lama, kontaminasi lingkungan, tenaga medis serta tingginya kemungkinan infeksi nosokomial. Berbagai faktor tersebut dapat menyebabkan penyembuhan luka yang tertunda.

Infeksi HIV menunjukkan infeksi kronis virus RNA pada sel inang. Ketika infeksi oportunistik atau persisten telah terjadi, atau ketika jumlah sel T CD4+kurang dari 200 sel pada individu berusia lebih dari 12 tahun, maka pasien didefinisikan menderita AIDS. Infeksi oportunistik disebabkan oleh organisme yang normalnya tidak membahayakan bagi individu dengan sistem kekebalan tubuh utuh, tetapi dapat menjadi dasar infeksi serius atau bahkan fatal pada mereka yang telah mengalami gangguan sistem imun.¹⁸ HIV menginfeksi sistem kekebalan tubuh. Bayi yang menderita infeksi dalam rahim, intrapartum, atau melalui proses menyusui, memiliki sistem kekebalan tubuh yang belum matang. Virus HIV menginfeksi sel T CD4+ yang penting bagi respons imun untuk sebagian besar patogen.¹⁸ Ketika virus menginfeksi sel, maka ulkus menjadi laten dalam genom sel inang sampai diaktifkan oleh antigen atau patogen. Lesi oral merupakan manifestasi klinis umum dari infeksi HIV yang diderita secara perinatal. Kandidiasis merupakan lesi yang paling umum dan paling awal terjadi, serta sangat berhubungan dengan progresivitas cepat penyakit hinggakematian.¹⁹

Diagnosis isolat jamur secara rutin diidentifikasi dengan metode fenotip yang berbeda. Ada beberapa pendekatan diagnostik, dari pemeriksaan langsung menggunakan KOH 10%, pewarnaan Gram, kultur pada media yang berbeda dan metode non-kultur untuk diagnosis. Dari pewarnaan Gram, organisme muda kandida dapat

dilihat sebagai Gram-positif, berbentuk oval atau bulat yang menunjukkan *budding yeast*, pseudohifa serta komponen pendek pada hifa. Beberapa media yang tersedia untuk kultur kandida, misalnya: *Sabouraud dextrose agar*, diusulkan pada tahun 1894, dan masih merupakan media yang paling sering digunakan dalam isolasi utama jamur patogen. Media lain yang digunakan adalah *malt yeast extract*, agar *corn meal* dan agar *Tween 80*. Uji serologik, meliputi pengujian untuk antibodi dan antigen kandida. *Polymerase chain reaction* (PCR) dan probe DNA memiliki keuntungan, yaitu dapat mendeteksi sejumlah kecil DNA kandida baik dari darah atau jaringan.^{9,20} Kultur sendiri tidak dapat membedakan antara kolonisasi dan invasi jaringan. Pemeriksaan mikroskop sering menambahkan banyak informasi, dalam jaringan; organisme kandida tampak sebagai anyaman jamur berukuran diameter 3 sampai 5 μ m bercampur dengan pseudohifae (juga disebut sebagai filamen). Filamen dapat menunjukkan konstriksi periodik. Organisme ini dapat dilihat dengan pewarnaan *Hematoxylin-Eosin* (H&E), *Gomori Methenamine Silver*: (GMS), dan *Periodic acid-Schiff* (PAS). GMS dan PAS adalah dua pewarnaan yang paling umum digunakan untuk mencari jamur di jaringan. Spesies kandida dominan yang tidak menghasilkan filamen adalah *C. glabrata*. Pemeriksaan histopatologik dari spesimen sangat penting untuk menentukan invasi jaringan dan pembuluh, karena pertumbuhan dari kulit, paru, dan gastrointestinal atau saluran genitourinarius hanya menunjukkan kolonisasi.^{22,23}

Dalam kasus ini, dari pemeriksaan langsung krusta yang terkelupas menggunakan KOH 10% menunjukkan *budding yeast* yang cocok untuk spesies kandida. Kultur krusta pada *Saboroud dextrose agar* menunjukkan koloni *C. parapsilosis* berwarna putih, seperti krim, mengkilap, dan halus atau keriput. Selanjutnya, kultur krusta menggunakan reagen *API 20 CaUx* dan diproses dengan *Vitex2 compact* menunjukkan kandida yang sensitif terhadap *fluey tosin*, flukonazol, vorikonazol, dan amfoterisin B. Pemeriksaan histopatologik dari krusta menggunakan pewarnaan GMS dan PAS menunjukkan fase *yeast* dan bentuk pseudohifa. Pemeriksaan histopatologi kulit menunjukkan akantosis, *rete ridge* memanjang pada epidermis. Pada dermis didapatkan infiltrasi limfosit, histiosit, beberapa neutrofil dan pembuluh darah yang melebar.

Saat ini tidak ada konsensus tentang pengobatan *C. parapsilosis* invasif, meskipun pendekatan terapi biasanya mencakup ekstraksi benda asing yang dilepas dan administrasi antijamur sistemik. Tingginya insidens kandidiasis mukosa mengakibatkan penggunaan agen antijamur sistemik, terutama flukonazol dan itrakonazol. Flukonazol menggambarkan profil toleransi yang sangat baik dalam kisaran dosis yang direkomendasikan untuk kandidiasis invasif. Efek samping umumnya terjadi bila dosis > 400 mg/hari. Efek samping tersebut dilaporkan lebih sering terjadi pada individu dengan infeksi HIV. Keamanan

dan tolerabilitas juga telah diamati dalam populasi anak dengan profil toleransi yang sangat baik.⁸

Echinocandins merupakan kelas terbaru antijamur, dan saat ini tersedia di Amerika Serikat termasuk *caspofungin*, *micalofungin*, dan *anidulafungin*. Obat tersebut mengganggu sintesis dinding sel dengan menghambat (1,3) *D-glucan synthase*, enzim yang membentuk polimer glukukan, komponen utama dari dinding sel jamur.⁸ Dinding sel jamur merupakan struktur kaku yang terdiri dari polisakarida besar P- (1,3) -D-glukan, p (1,4) -D-glukan, p- (1,6) -D-glukan, chitin, manan atau galaktomanan, a'61 glukukan dan berbagai glikoprotein.²⁴

Terapi *echinocandin* untuk infeksi *C. parapsilosis* pada darah dapat gagal jika MIC yang digunakan rendah (0.25^g/ml). Super-infeksi *C. parapsilosis* bisa terjadi pada individu yang menerima *echinocandin* untuk indikasi lainnya.^{8,24} Bahkan, pada konsentrasi di atas MIC untuk *echinocandin*, obat ini secara paradoksal dapat memicu pertumbuhan beberapa isolat *C. parapsilosis* dan spesies kandida *in vitro* lainnya.²⁴ Dalam kasus ini, pasien mendapatkan terapi injeksi micalofungin 100mg intravena dosis tunggal selama 7 hari dan diikuti oleh flukonazol 45mg selama 9 hari.

Bagian terapi lainnya pada kasus ini yang sangat penting adalah penatalaksanaan infeksi HIV. Dari pemeriksaan laboratorium menunjukkan status imunologis pasien yang sangat buruk. Karena penurunan status imunologis pasien, diduga adanya resistensi ARV meskipun kepatuhannya baik. Departemen Anak kemudian mengganti ARV sebelumnya dengan terapi lini kedua yang terdiri dari *Abicavir* 100 mg dua kali sehari, 3 *TC* 50 mg dua kali sehari and *aluvia (lopinavir* 150 mg dan *rifonavin* 37,5 mg) dua kali sehari. Pedoman pengobatan awal untuk infeksi *human immunodeficiency virus type 1* (HIV-1) merekomendasikan penggunaan dua *nucleoside reverse-transcriptase inhibitors* (NRTIs) dengan *nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor* (NNRTIs) atau protease inhibitor ritonavir.²⁵ Munculnya antiretroviral therapy (ART) telah mengurangi angka mortalitas dan morbiditas pada individu dengan HIV positif. Hal tersebut disebabkan adanya pengurangan *viral load* dan pemulihan akibat dari kekebalan tubuh. Pasien yang mendapat ART terlindungi hingga batas tertentu terhadap kandidiasis, penyakit kelenjar ludah, sarkoma Kaposi, dan *oral hairy leukoplakia*. Angka kejadian lesi oral menurun hingga lebih dari 30% sejak diperkenalkannya ART.⁵

Candida parapsilosis seringkali diisolasi dari kultur darah dan sangat jarang sekali ditemukan pada kulit meskipun merupakan suatu komensal pada kulit manusia. Rendahnya jumlah sel T CD4+ dan lamanya penggunaan antibiotik, diduga menyebabkan terhambatnya proses penyembuhan luka dan timbulnya infeksi nosokomial yang disebabkan oleh *C. parapsilosis*. Pada kasus ini, terapi menggunakan obat golongan antifungal terbaru *echinocandin*, serta

perawatan luka yang baik menunjukkan hasil yang sangat baik.

DAFTAR PUSAKA

- Fonder MA, Lazarus GS, Cowan DA, Aronson-Cook B, Kohli AR, Mamelak AJ. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *J Am Acad Dermatol*. 2008;185-206.
- Kline MW. Oral manifestations of pediatric human immunodeficiency virus infection: A Review of the literature. *Pediatrics*. 1996;97:380-8.
- Domachowske J B. Pediatric Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Microbiol Rev*. 1996;9(4):448-63.
- Coogan M M, Greenspan J, Challacombe S J. Oral lesions in infection with human immunodeficiency virus. *Bull of World Health Organ*. 2005;83(9):700-6.
- Ponnam S R, Srivastava G Theruru K. Oral manifestations of human immunodeficiency virus in children: An institutional study at highly active antiretroviral therapy centre in India. *J of Oral Maxillofacial Pathol*. 2012;16(2):195-202.
- Van Asbeck E C, demons K V, Stevens D A. *Candida* parapsilosis: a review of its epidemiology, pathogenesis, clinical aspects, typing and antimicrobial susceptibility. *Clin Rev in Microbiol*. 2009;35(4):283-309.
- Pfaller M.A, Diekema D.J, Gibbs D.L, Newell V.A, Ng K.P, Colombo A, dkk. Geographic and temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Candida* parapsilosis: a Global assessment from the ARTEMIS DISK antifungal surveillance program, 2001 to 2005. *J of Clin Microbiol*. 2008;46(3):842-9.
- Trofa D, Gacser A, Nosanchuk J D. *Candida* parapsilosis, an Emerging fungal pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(4):606-25.
- Dabas P S. An approach to etiology, diagnosis and management of different types of candidiasis. *J. Yeast Fungal Res*. 2013;4(6):63-74.
- Chen L, Mehta N D, Zhao Y, DiPietro L A. Absence of CD4 or CDS lymphocytes changes infiltration of inflammatory cells and profiles of cytokine expression in skin wounds, but does not impair healing. *Experimental Dermatology*. 2014;23:189-94.
- Stadelman W K, Digenis A G, Tobin G R. Physiology and healing dynamics of chronic cutaneous wounds. *Am J Surg*. 1998;176(Suppl 2A); 26S-38S.
- Davis P.A, Corless D.J, Aspinall R, of CD4+ and CD8+ cell depletion on Br J of Surg. 2001;88;298-304.
- De Oliveira-Konstantyner T C R, da Silva A M, Tanaka L F, de Sousa Marques H H, de Oliveira-Latorre M R D. Factors associated with time free of oral candidiasis in children living with HIV/AIDS, Sao Paulo, Brazil. *Cad. Saude Publica*. 2013;29(11):2197-207.
- Kirkpatrick C H. Chronic mucocutaneous candidiasis. *Ped Infect Dis J*. 2001;20:197-206.
- Sanchez-Vargas L.O, Ortiz-Lopez N.G, Villar M, Moragues M. D, Aguirre J. M, Cashat-Cruz M, et al. Point prevalence, microbiology and antifungal susceptibility patterns of oral *Candida* isolates colonizing or infecting Mexican HIV/AIDS patients and healthy persons. *Rev Iberoam Micol*. 2005;22:83-92.
- Miceli M H, Diaz J A, Lee S A. Emerging opportunistic yeast infections. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11:142-51.
- Weems J J, jr. *Candida* parapsilosis: epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis*. 1992;14:756-66.
- Burchett S K, Pizzo P A. HIV infections in infants, children, and adolescents. *Peds in Rev*. 2003;24(6): 186-194.
- Katz M H, Mastrucci M.T, Leggott P.J, Westernhouse J, Greenspan J.S, Scott G.B. Prognostic significance of oral lesions in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *Am J Dis Child*. 1993;147(1):45-8.
- Rippon J W. *Medical mycology: The pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes*. Edisi ke-3. Philadelphia: WB. Saunders Company; 1988.
- Gupta E, Bhalla P, Khurana N, Singh T. Histopathology for the diagnosis of infectious diseases. *Ind J of Med Microbiol*. 2009;29(2): 100-6
- Guarner J, Brandt M E. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st century. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(2):247-80.
- Haque A. Special stains use in fungal infections. *Connection*. 2010. p. 187-194.
- Denning D W. Echinocandin antifungal drugs. *The Lancet*. 2003;362:1142-51.
- Barakbah J, Soewandojo E, Nasronudin. *Protap HIV dan AIDS RSU Dr. Soetomo Surabaya/Fakultas Kedokteran Unair*. Surabaya: Airlangga University Press. 2009.