

Buku Referensi
Diagnosis Medis & Tatalaksana Terupdate
Infeksi Jamur

Bryn A. Boslett, MD
Brian S. Schwartz, MD



HM Publisher

Penerbit

CV Hanif Medisiana

Jl. Sirna Raga no 99, 8 Ilir, Ilir Timur 3, Palembang, Sumatera Selatan,
HP 081949581088, Email: hippocrates@medicalcoaching.page

KANDIDIASIS

ESSENSIAL

- Flora normal umum tetapi patogen oportunistik.
- Biasanya penyakit mukosa, terutama vaginitis dan sariawan / esofagitis mulut.
- Kandidiasis mulut atau vagina yang persisten, tidak dapat dijelaskan: periksa HIV atau diabetes melitus.
- (1,3) -Beta-D-glukan hasil mungkin positif pada kandidemia bahkan ketika kultur darah negatif.

Pertimbangan Umum

Candida albicans dapat dikultur dari mulut, vagina, dan kotoran kebanyakan orang. Lesi kulit dan mulut dibahas masing-masing di Bab 6 dan 8. Imunodefisiensi seluler merupakan predisposisi penyakit mukokutan. Bila tidak ada penyebab lain yang ditemukan, kandidiasis mulut atau vagina yang persisten harus menimbulkan kecurigaan terhadap infeksi HIV atau diabetes. Faktor risiko kandidiasis invasif termasuk neutropenia berkepanjangan, operasi abdomen baru-baru ini, terapi antibiotik spektrum luas, penyakit ginjal, dan adanya kateter intravaskular (terutama saat memberikan nutrisi parenteral total).

Temuan Klinis

A. Kandidiasis Mukosa

Kandidiasis vulvovaginal terjadi pada sekitar 75% wanita selama hidup mereka. Faktor risiko termasuk kehamilan, diabetes melitus yang tidak terkontrol, pengobatan antimikroba spektrum luas, penggunaan kortikosteroid, dan infeksi HIV. Gejala berupa pruritus vulva akut, keputihan yang terbakar, dan dispareunia.

Keterlibatan esofagus adalah jenis penyakit mukosa yang paling sering terjadi. Gejala yang muncul termasuk odinofagia substernal, refluks gastroesofagus, atau mual tanpa nyeri substernal. Kandidiasis oral, meskipun sering dikaitkan, tidak selalu ada. Diagnosis paling baik dipastikan dengan endoskopi dengan biopsi dan kultur.

B. Candidal Funguria

Sebagian besar kasus jamur kandida tidak bergejala dan menunjukkan kontaminasi spesimen atau kolonisasi kandung kemih. Namun, gejala dan tanda infeksi saluran kemih Candida yang sebenarnya tidak dapat dibedakan dari infeksi saluran kemih bakteri dan dapat mencakup

urgensi, keraguan, demam, menggigil, atau nyeri pinggang.

C. Kandidiasis Invasif

Kandidiasis invasif dapat berupa (1) kandidiasis (infeksi aliran darah) tanpa infeksi yang mendalam; (2) kandidemia dengan infeksi yang dalam (biasanya mata, ginjal, atau abdomen); dan (3) kandidiasis dalam tanpa adanya infeksi aliran darah (yaitu kandidiasis hepatosplenik). Rasio yang bervariasi dari entitas klinis ini bergantung pada faktor risiko yang mendominasi untuk pasien yang terkena (yaitu, neutropenia, kateter vaskular yang menetap, pasca operasi).

Gambaran klinis kandidemia bervariasi dari demam minimal hingga syok septik yang dapat menyerupai infeksi bakteri yang parah. Diagnosis infeksi *Candida* invasif cukup menantang, karena spesies *Candida* sering diisolasi dari situs mukosa tanpa adanya penyakit invasif sementara kultur darah positif hanya 50% dari waktu pada infeksi invasif. Hasil positif berturut-turut (1,3) -beta-Dglucan dapat digunakan untuk memandu

terapi empiris pada pasien berisiko tinggi bahkan tanpa adanya kultur darah positif.

Kandidiasis hepatosplenik dapat terjadi setelah neutropenia berkepanjangan pada pasien dengan kanker hematologi yang mendasari, tetapi kejadian ini lebih jarang terjadi pada era profilaksis antijamur yang meluas. Biasanya, demam dan nyeri abdomen variabel muncul beberapa minggu setelah kemoterapi, ketika jumlah neutrofil telah pulih. Kultur darah umumnya negatif.

D. Endokarditis kandida

Endokarditis kandida adalah infeksi langka yang menyerang pasien dengan katup jantung prostetik atau kandidiasis berkepanjangan, seperti dengan pemasangan kateter. Diagnosis ditegakkan secara pasti dengan membudidayakan *Candida* dari vegetasi pada saat penggantian katup.

Terapi

A. Kandidiasis Mukosa

Kandidiasis vulvovaginal dapat diobati dengan menggunakan azol topikal atau oral. Dosis tunggal

flukonazol 150 mg setara dengan pengobatan topikal dengan penerimaan pasien yang lebih baik. Sediaan azol topikal termasuk klotrimazol, tablet vagina 100 mg selama 7 hari, atau mikonazol, supositoria vagina 200 mg selama 3 hari. Kekambuhan penyakit sering terjadi tetapi dapat dikurangi dengan terapi flukonazol oral mingguan (150 mg setiap minggu). Kandidiasis vulvovaginal yang disebabkan oleh strain nonalbicans (misalnya *Candida glabrata*) semakin dikenal dan mungkin memerlukan terapi alternatif (seperti asam borat intravaginal) dalam pengaturan resistensi azol.

Pengobatan kandidiasis esofagus tergantung pada tingkat keparahan penyakit. Jika pasien mampu menelan dan meminum cairan dalam jumlah yang cukup secara oral, flukonazol, 200–400 mg setiap hari selama 14–21 hari, direkomendasikan. Pasien yang tidak dapat mentolerir terapi oral harus menerima flukonazol intravena, 400 mg setiap hari, atau echinocandin. Pilihan untuk pasien dengan penyakit refrakter flukonazol termasuk larutan itrakonazol oral, 200 mg setiap hari; vorikonazol oral atau intravena, 200 mg dua kali sehari; atau echinocandin intravena (caspofungin, dosis awal 70

mg, kemudian 50 mg / hari; anidulafungin, 200 mg / hari; atau mikafungin intravena, 150 mg / hari). Tablet posaconazole, 300 mg / hari, juga dapat dipertimbangkan untuk penyakit refrakter flukonazol. Relaps umum terjadi pada semua agen bila ada infeksi HIV yang mendasari tanpa pemulihan kekebalan yang memadai.

B. Candidal Funguria

Funguria kandida sering sembuh dengan penghentian antibiotik atau pengangkatan kateter kandung kemih. Manfaat klinis dari pengobatan kandiduria asimtomatik belum dibuktikan, tetapi funguria persisten harus meningkatkan kecurigaan adanya infeksi invasif. Jika gejala jamur menetap, flukonazol oral 200 mg / hari selama 7-14 hari dapat digunakan.

C. Kandidiasis Invasif

Pedoman CDC Amerika 2016 untuk pengelolaan kandidemia merekomendasikan echinocandin intravena sebagai terapi lini pertama (yaitu, caspofungin (70 mg sekali, kemudian 50 mg setiap hari), mikafungin (100 mg setiap hari), atau anidulafungin (200 mg sekali, kemudian

100 mg setiap hari) Flukonazol intravena atau oral (800 mg sekali, kemudian 400 mg setiap hari) adalah alternatif yang dapat diterima untuk pasien dengan penyakit kurang kritis tanpa paparan azol baru-baru ini.

Terapi kandidemia harus dilanjutkan selama 2 minggu setelah kultur darah positif terakhir dan resolusi gejala dan tanda infeksi. Pemeriksaan funduskopi dilatasi direkomendasikan untuk pasien dengan kandidemia untuk menyingkirkan endophthalmitis dan kultur darah ulang harus dilakukan untuk menunjukkan pembersihan organisme. Pemeriksaan kerentanan dianjurkan pada semua aliran darah isolat *Candida*; setelah pasien stabil secara klinis, terapi parenteral dapat dihentikan dan pengobatan dapat diselesaikan dengan flukonazol oral, 400 mg setiap hari untuk isolat yang rentan. Pengangkatan atau penggantian kateter intravaskuler dianjurkan untuk pasien dengan kandidiasis dimana kateter merupakan sumber infeksi yang dicurigai. Kandidiasis hepatosplenik membutuhkan pengobatan sampai lesi sembuh secara radiografi.

Spesies *Candida non-albicans* mencakup lebih dari 50% klinis isolat aliran darah dan seringkali memiliki

pola resistensi yang berbeda dari *C albicans*. Echinocandin direkomendasikan untuk pengobatan infeksi *C glabrata* dengan transisi ke flukonazol oral atau vorikonazol disediakan untuk pasien yang isolatnya diketahui rentan terhadap agen ini. Untuk isolat yang resisten terhadap azol dan echinocandins, formulasi lipid amfoterisin B (3-5 mg / kg intravena setiap hari) dapat digunakan. *C krusei* umumnya resisten terhadap flukonazol sehingga harus diobati dengan obat alternatif, seperti echinocandin atau vorikonazol. Kasus infeksi terkait perawatan kesehatan akibat *Candida auris* yang resistan terhadap beberapa obat telah dijelaskan dari beberapa negara, termasuk Amerika Serikat, dengan sebagian besar kasus telah diobati dengan echinocandins ditambah kontrol sumber lingkungan.

D. Endokarditis kandida

Hasil terbaik dicapai dengan kombinasi terapi medis dan bedah (penggantian katup). Formulasi lipid amfoterisin B (3–5 mg / kg / hari) atau echinocandin dosis tinggi (caspofungin 150 mg / hari, mikafungin 150 mg / hari, atau anidulafungin 200 mg / hari) direkomendasikan

sebagai terapi awal. Terapi penekan step-down atau jangka panjang untuk kandidat non-bedah dapat dilakukan dengan flukonazol pada 6-12 mg / kg / hari untuk organisme yang rentan.

E. Pencegahan Kandidiasis Invasif

Pada pasien berisiko tinggi yang menjalani kemoterapi induksi, transplantasi sumsum tulang, atau transplantasi hati, profilaksis dengan agen antijamur telah terbukti dapat mencegah infeksi jamur invasif, meskipun efek pada kematian dan agen pilihan masih diperdebatkan. Meskipun isolasi spesies *Candida* dari situs mukosa meningkatkan kemungkinan kandidiasis invasif di antara pasien yang sakit kritis, uji coba agen antijamur empiris dalam situasi seperti itu belum menunjukkan manfaat klinis yang jelas.

Bradley SF. JAMA patient page. *Candida auris* infection. JAMA. 2019 Oct 15;322(15):1526. [PMID: 31613347]

Pappas PG et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1–50. [PMID: 26679628]

Pristov KE et al. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clin Microbiol Infect.* 2019 Jul;25(7):792–8. [PMID: 30965100]

Warris A et al; EURO CANDY Study Group. Etiology and outcome of candidemia in neonates and children in Europe: an 11-year multinational retrospective study. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Feb;39(2):114–20. [PMID: 31725552]

HISTOPLASMOSIS

ESSENSIAL

- Paparan kotoran burung dan kelelawar; umum di sepanjang lembah sungai (terutama lembah Sungai Ohio dan Sungai Mississippi).
- Kebanyakan pasien asimtomatik; penyakit pernafasan yang paling sering menjadi masalah klinis.
- Penyakit diseminata yang umum ditemukan di AIDS atau negara bagian lain yang mengalami penurunan kekebalan; prognosis buruk.
- Kultur sumsum tulang dan darah serta antigen polisakarida urin berguna dalam diagnosis penyakit yang menyebar.

Pertimbangan Umum

Histoplasmosis disebabkan oleh *Histoplasma capsulatum*, jamur dimorfik yang diisolasi dari tanah yang tercemar kotoran burung atau kelelawar di daerah endemik

(Amerika Serikat bagian tengah dan timur, Kanada bagian timur, Meksiko, Amerika Tengah, Amerika Selatan, Afrika, dan Asia Tenggara). Infeksi mungkin terjadi dengan menghirup konidia. Ini diubah menjadi sel tunas kecil yang ditelan oleh fagosit di paru-paru. Organisme berkembang biak dan mengalami penyebaran limfohematogen ke organ lain.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Sebagian besar kasus histoplasmosis tidak bergejala atau ringan sehingga tidak dikenali. Infeksi masa lalu dikenali dari kalsifikasi paru dan limpa yang dicatat pada radiografi insidental. Infeksi gejala dapat muncul dengan penyakit mirip influenza ringan, seringkali berlangsung selama 1–4 hari. Infeksi yang cukup parah sering didiagnosis sebagai pneumonia atipikal. Pasien-pasien ini mengalami demam, batuk, dan nyeri dada tengah ringan yang berlangsung selama 5–15 hari.

Infeksi yang terbukti secara klinis terjadi dalam beberapa bentuk: (1) Histoplasmosis paru akut sering terjadi pada epidemi, seringkali ketika tanah yang

mengandung kotoran burung atau kelelawar yang terinfeksi terganggu. Manifestasi klinis dapat bervariasi dari penyakit mirip influenza ringan hingga pneumonia berat. Penyakit ini dapat berlangsung dari 1 minggu hingga 6 bulan tetapi hampir tidak pernah berakibat fatal.

(2) Histoplasmosis diseminata progresif biasanya terlihat pada pasien dengan infeksi HIV yang mendasari (dengan jumlah CD4 biasanya kurang dari 100 sel / mL) atau kondisi lain dari gangguan kekebalan seluler. Histoplasmosis diseminata juga telah dilaporkan pada pasien dari daerah endemik yang memakai penghambat alfa tumor necrosis factor (TNF). Hal ini ditandai dengan demam dan keterlibatan berbagai sistem organ.

Radiografi dada mungkin menunjukkan pola milier. Gejala datang mungkin fulminan, mensimulasikan syok septik, dengan kematian yang terjadi dengan cepat kecuali pengobatan disediakan. Gejala biasanya berupa demam, dispnea, batuk, penurunan berat badan, dan sjud. Bisul pada selaput lendir orofaring mungkin ada. Hati dan limpa hampir selalu membesar, dan semua organ tubuh terlibat, terutama kelenjar adrenal; hal ini menyebabkan insufisiensi adrenal pada sekitar 50%

pasien. Keterlibatan gastrointestinal mungkin mirip dengan penyakit radang usus. Invasi sistem saraf pusat (SSP) terjadi pada 5-10% individu dengan penyakit yang menyebar. (3) Histoplasmosis paru kronis biasanya terlihat pada pasien yang lebih tua yang memiliki penyakit paru-paru kronis. Radiografi dada menunjukkan berbagai lesi termasuk rongga apikal kompleks, infiltrat, dan nodul. (4) Komplikasi histoplasmosis paru termasuk mediastinitis granulomatosa yang ditandai dengan pembesaran kelenjar getah bening mediastinum yang terus-menerus dan mediastinitis fibrosa di mana respons fibrotik yang berlebihan terhadap infeksi Histoplasma mengakibatkan gangguan struktur pembuluh darah paru.

B. Temuan Laboratorium

Sebagian besar penderita penyakit paru kronis mengalami anemia penyakit kronis. Keterlibatan sumsum tulang dengan pansitopenia dominan ditemukan dalam bentuk disemata. Peninggian laktat dehidrogenase (LD) dan feritin yang jelas juga sering ditemukan, begitu juga dengan peningkatan ringan serum aspartat aminotransferase.

Dengan keterlibatan paru, kultur sputum jarang positif kecuali pada penyakit kronis; pemeriksaan antigen cairan lavage bronchoalveolar dapat membantu pada penyakit akut. Kombinasi tes antigen polisakarida urin dan serum memiliki sensitivitas 83% untuk diagnosis histoplasmosis paru akut.

Kultur darah atau sumsum tulang dari pasien imunokompromais dengan penyakit diseminata akut positif lebih dari 80% dari waktu, tetapi mungkin membutuhkan beberapa minggu untuk pertumbuhan. Uji antigen urin memiliki sensitivitas lebih dari 90% untuk penyakit yang menyebar pada pasien dengan gangguan sistem imun dan titer yang menurun dapat digunakan untuk mengikuti respons terhadap terapi. Diagnosis penyakit SSP memerlukan uji antigen dan antibodi dari cairan serebrospinal (CSF) dan serum serta uji antigen urin.

Terapi

Untuk penyakit terlokalisasi progresif dan untuk penyakit diseminata nonmeningeal ringan hingga sedang pada pasien imunokompeten atau dengan gangguan kekebalan,

itakonazol, 200-400 mg / hari secara oral dibagi menjadi dua dosis, merupakan pengobatan pilihan dengan tingkat respons keseluruhan sekitar 80% (Tabel 36) –1). Larutan oral lebih baik diserap daripada formulasi kapsul, yang membutuhkan asam lambung untuk penyerapan. Pemantauan obat terapeutik terhadap kadar itakonazol harus dilakukan untuk menilai kecukupan absorpsi obat. Durasi terapi berkisar dari beberapa minggu hingga beberapa bulan tergantung pada tingkat keparahan penyakit. Amfoterisin B liposomal intravena, 3 mg / kg / hari, digunakan pada pasien dengan penyakit diseminata dan meningitis yang lebih parah. Pasien dengan histoplasmosis terkait AIDS memerlukan terapi penekan sumbu hidup dengan itakonazol, 200 mg / hari secara oral, meskipun profilaksis sekunder dapat dihentikan jika pemulihan kekebalan terjadi sebagai respons terhadap terapi antiretroviral. Kriteria untuk menghentikan profilaksis sekunder termasuk terapi antiretroviral (ART) selama 1 tahun dan jumlah CD4 lebih dari 150 dan pengobatan antiretroviral (ART) selama 6 bulan atau lebih. Tidak ada bukti yang jelas bahwa agen antijamur bermanfaat bagi pasien dengan fibrosis mediastinitis,

meskipun itrakonazol oral sering digunakan. Rituximab, dalam hubungannya dengan kortikosteroid, dapat berkontribusi untuk memperlambat perkembangan proses fibrosing dan memberikan beberapa manfaat klinis. Hasil yang dilaporkan pada pasien dengan fibrosing mediastinitis yang diobati dengan prosedur bedah atau intervensi intravaskular nonsurgical tampaknya relatif baik dalam jangka pendek.

Tabel 36–1. Agen untuk mikosis sistemik. *

Obat	Dosis	Bersih an Ginjal	Penetra si ke CSF	Toksitas	Spektrum Kerja
Poliene					
Amfoterisi n B	0.3-1.5 mg/kg/hari IV	Tidak	Jelek	Kekakuan, demam, azotemia, hipokalemia, hipomagnesemia, asidosis tubular ginjal, anemia	Semua patogen mayor kecuali <i>Scedosporium</i>
Amfoterisi n B kompleks lipid	5 mg/kg/hari IV	Tidak	Jelek	Demam, kekakuan, mual, hipotensi, anemia, azotemia, takipneu	Sama seperti Amfoterisin B diatas
Amfoterisi n B	3-6 mg/kg/hari IV	Tidak	Jelek	Demam, kekakuan, mual, hipotensi, anemia, azotemia, takipneu, dada sesak	Sama seperti Amfoterisin B diatas Lebih dipilih untuk SSP
Azol					
Flukonazol	Infeksi sistemik: 400-2000	Ya	Ya	Mual, ruam, xerosis, alopesia, nyeri kepala,	Kandidiasis mukosa (termasuk traktus

	mg/hari IV atau oral Infeksi mukosa: 100-200 mg/hari oral			peningkatan enzim hati	urinarius), cryptococcosis, histoplasmosis, coccidiomycosis
Isoavuconazole	200 mg oral atau IV setiap 8 jam untuk 6 dosis (48 jam) sebagai dosis loading, diikuti dengan 200 mg/hati oral atau IV	Tidak	Rendah di CSF, tinggi di otak	Mual, diare, nyeri abdomen atas, pusing	Cakupan kerja yang luas termasuk aspergilosis invasive dan mucormycosis (data terbatas untuk <i>Mucorales</i>)
Itraconazole	Solusio oral dan kapsul tersedia, masing-masing dosisnya 200 mg 3 kali sehari selama 3 hari lalu 200 mg sekali atau 2 kali sehari setelahnya ¹	Tidak	Bervariasi	Mual, hypokalemia, edema, hipertensi, neuropati perifer, eksaserbasi gagal jantung	Histoplasmosis, coccidiomycosis, blastomycosis, para coccidiomycosis, kandidiasis mukosa (kecuali urinarius), sporotrichosis, aspergilosis, chromomycosis
Sub-itraconazole	130 mg di mulut sekali sehari (2 kapsul 65 mg) (diformulasikan untuk meningkatkan farmakokinetik)	Tidak	Bervariasi	Mual, hypokalemia, edema, hipertensi, neuropati perifer, eksaserbasi gagal jantung	Disetujui FDA untuk menatalaksana histoplasmosis, blastomycosis, aspergilosis
Ketoconazole	200-800 mg/hari oral dalam 1 atau 2 dosis dengan makanan atau minuman asam	Tidak	Jelek	Anoreksia, mual, supresi testosteron dan kortisol, ruam, nyeri kepala, peningkatan enzim hati, gagal hati	Histoplasmosis dan coccidiomycosis non meningeal, blastomycosis, paracoccidiomycosis, kandidiasis mukosa (kecuali urinarius)
Posaconazole	Tablet lepas lambat dipilih dibanding solusio oral karena	Tidak	Ya	Mual, muntah, nyeri abdomen, diare, nyeri kepala, pseudohiperaldosterisme	Cakupan kerja luas termasuk <i>Mucorales</i>

	absorpsi yang dapat diprediksi Untuk tablet lepas lambat atau IV: 300 mg 2 kali sehari untuk 2 dosis (1 hari) sebagai dosis loading diikuti 300 mg perhari setelahnya				
Voriconazole ²	Infeksi sistemik: 6 mg/kg IV setiap 12 jam selama 24 jam sebagai dosis loading, diikuti 4 mg/kg IV setiap 12 jam atau 200-300 mg oral setiap 12 jam Infeksi mukosa: 200-300 mg oral setiap 12 jam (tidak ada dosis loading)	Ya	Ya	Gangguan visual sementara, ruam, fotosensitivitas, periostitis dengan kelebihan floride, neuropati perifer, kanker kulit akuamosa, peningkatan enzim hati ¹	Semua pathogen mayor kecuali <i>Mucorales</i> dan sporotrichosis
Echinocandin					
Anidulafungin	200 mg IV sebagai dosis loading, diikuti 100 mg/hari IV	<1%	Jelek	Diare, peningkatan enzim hati, reaksi yang dimediasi histamin	Kandidiasis mukosa dan invasive
Caspofungin asetat	70 mg IV sebagai dosis loading diikuti 50 mg/hari IV	<50% ³	Jelek	Neutropenia sementara, peningkatan enzim hati ketika digunakan bersama dengan siklosporin	Aspergilosis, kandidiasis mukosa dan invasive, terapi antifungal empiris pada demam neutropenia
Micafungin sodium	100 mg/hari IV	Tidak	Jelek	Ruam, kekakuan, nyeri kepala, fleblitis	Kandidiasis mukosa dan invasif, profilaksis untuk

					transplantasi sel hematopoetik
Antimetabolit					
Flucytosine (5-FC)	100-150 mg/kg/hari oral dalam 4 dosis terbagi	Ya	Ya	Leukopenia ⁴ , ruam, hepatitis, muntah	Cryptococcosis ⁵ , kandidiasis ⁵ , chromomycosis
Alilamin					
Terbinafin	250 mg sekali sehari	Ya	Jelek	Mual, nyeri abdomen, gangguan perasa, ruam, diare, peningkatan enzim hati	Dermatofitosis, sporotrichosis, chromomycosis, eumycetoma

*Informasi umum disediakan, namun dosis spesifik mungkin bervariasi tergantung karakteristik pasien; harus konsultasikan dengan spesialis penyakit infeksi untuk kasus kompleks

¹Solusio oral lebih dipilih karena absorpsi cenderung tetap; kapsul harus dimakan dengan makanan dan minuman asam untuk meningkatkan penyerapan, untuk infeksi berat, kadar obat dalam darah harus diukur untuk memastikan kadar yang adekuat

²Beberapa institusi menyarankan pemantauan dosis terapeutik obat pada pasien yang tidak berespon dengan terapi. Pemberian bersamaan dengan obat yang dimetabolisme oleh CYP P450 dikontraindikasikan atau memerlukan pemantauan enzim hati secara hati-hati. Sediaan IV dikontraindikasikan pada pasien dengan bersihan kreatinin <5 ml/menit karena akumulasi cyclodextrin

³Tidak memerlukan penyesuaian dosis untuk penyakit ginjal kronik; penyesuaian dosis diperlukan untuk disfungsi hati sedang sampai berat

⁴Penggunaannya harus dipantau dengan memantau kadar dalam darah untuk mencegah hal ini atau lakukan penyesuaian dosis menurut bersihan kreatinin

⁵Dalam kombinasi dengan amfoterisin B

Azar MM et al. Clinical perspectives in the diagnosis and management of histoplasmosis. *Clin Chest Med.* 2017 Sep; 38(3):403–15. [PMID: 28797485]

Flora AS et al. Rituximab to treat fibrosing mediastinitis-associated recurrent hemoptysis. *Am J Ther.* 2019 Jul 12. [Epub ahead of print] [PMID: 31356339]

Staffolani S et al. Acute histoplasmosis in immunocompetent travelers: a systematic review of

literature. BMC Infect Dis. 2018 Dec 18;18(1):673.
[PMID: 30563472]

COCCIDIOIDOMYCOSIS

ESSENSIAL

- Infeksi akut: penyakit mirip influenza, demam, sakit punggung, sakit kepala, kelelahan, dan batuk. Eritema nodosum sering terjadi.
- Penyebaran dapat menyebabkan meningitis, lesi tulang, atau abses kulit dan jaringan lunak; infeksi oportunistik umum pada pasien dengan AIDS.
- Temuan radiografi dada bervariasi dari pneumonitis hingga kavitasi.
- Tes serologi berguna; bola besar yang mengandung endospora yang dapat dibuktikan dalam dahak atau jaringan.

Pertimbangan Umum

Coccidioidomycosis harus dipertimbangkan dalam diagnosis penyakit yang tidak jelas pada pasien yang pernah tinggal atau mengunjungi daerah endemik. Hasil infeksi dari inhalasi arthroconidia dari *Coccidioides immitis* atau *C posadasii*; kedua organisme adalah jamur yang tumbuh di tanah di daerah kering tertentu di Amerika Serikat bagian barat daya, di Meksiko, dan di Amerika

Tengah dan Selatan. Kurang dari 1% orang yang imunokompeten menunjukkan penyebaran, tetapi di antara pasien ini, angka kematiannya tinggi.

Pada pasien AIDS yang tinggal di daerah endemis, coccidioidomycosis adalah infeksi oportunistik yang umum. Pada pasien ini, manifestasi penyakit berkisar dari infiltrat paru fokal hingga penyakit milier yang meluas dengan keterlibatan banyak organ dan meningitis; tingkat keparahan berbanding terbalik dengan tingkat pengendalian infeksi HIV.

Eritema nodosum dapat muncul 2-20 hari setelah timbulnya gejala. Lesi paru persisten, bervariasi dari rongga dan abses hingga kepadatan nodular parenkim atau bronkiektasis, terjadi pada sekitar 5% kasus yang didiagnosis.

Penyakit diseminata terjadi pada sekitar 0,1% pasien kulit putih dan 1% pasien non kulit putih. Orang Filipina dan kulit hitam sangat rentan, begitu pula dengan wanita hamil dari semua ras. Setiap organ mungkin terlibat. Temuan paru biasanya menjadi lebih jelas, dengan pembesaran kelenjar getah bening mediastinal, batuk, dan peningkatan produksi sputum. Abses paru bisa

pecah ke dalam rongga pleura, menghasilkan empiema. Infeksi kulit dan tulang yang rumit dapat terjadi. Fungemia dapat terjadi dan secara klinis ditandai dengan pola milier difus pada foto toraks dan kematian dini. Perjalanannya mungkin sangat cepat pada pasien dengan immunosupresi. Dokter yang merawat pasien dengan immunosupresi di daerah endemik perlu mempertimbangkan bahwa pasien mungkin terinfeksi secara laten.

Meningitis terjadi pada 30-50% kasus penyebaran dan dapat menyebabkan meningitis basilar kronis. Abses subkutan dan lesi kulit verukosa sangat umum terjadi pada kasus fulminan. Pada pasien AIDS dengan penyakit diseminata cenderung ditemukan infiltrat milier, limfadenopati, dan meningitis yang lebih tinggi, tetapi lesi kulit jarang terjadi.

B. Temuan Laboratorium

Pada coccidioidomycosis primer, mungkin ditemukan leukositosis sedang dan eosinofilia. Tes serologis berguna untuk diagnosis dan prognosis. Tes endapan tabung imunodifusi dan uji immunosorben terkait enzim (ELISA)

mendeteksi antibodi IgM dan keduanya berguna untuk diagnosis awal dalam proses penyakit. Titer fiksasi komplemen IgG yang terus meningkat (1:16 atau lebih) menunjukkan penyakit diseminata; Selain itu, titer fiksasi komplemen imunodifusi dapat digunakan untuk menilai kecukupan terapi. Titer fiksasi komplemen serum mungkin rendah bila ada meningitis tetapi tidak ada penyakit lain yang menyebar. Pada pasien dengan koksidiodomikosis terkait HIV, angka negatif palsu mungkin mencapai 30%. Kultur darah jarang positif.

Pasien yang didiagnosis koksidiodomycosis harus menjalani evaluasi keterlibatan meningeal ketika gejala SSP atau tanda neurologis ada. Temuan cairan tulang belakang termasuk peningkatan jumlah sel dengan limfositosis dan penurunan glukosa. Kultur cairan tulang belakang positif pada sekitar 30% kasus meningitis. Antibodi pengikat komplemen yang dapat dibuktikan dalam cairan spinal dan merupakan kriteria diagnostic untuk meningitis kokcidioidal. Ini ditemukan di lebih dari 90% kasus; Antigen kokcidioides atau pemeriksaan (1,3)-beta-D-glukan dapat meningkatkan efektivitas (tidak menggantikan) pemeriksaan antibodi CSF.

C. Pencitraan

Temuan radiografi bervariasi, tetapi infiltrat paru lobus atas yang tidak merata, nodular, dan lobar adalah yang paling umum. Limfadenopati hilus dapat terlihat dan terlihat pada penyakit terlokalisasi; limfadenopati mediastinum menunjukkan penyebaran. Mungkin ada efusi pleura dan lesi litik pada tulang disertai kumpulan jaringan lunak yang rumit.

Terapi

Terapi gejala umum harus diberikan sesuai kebutuhan untuk penyakit yang terbatas pada dada tanpa bukti perkembangan. Itrakonazol (400 mg per oral setiap hari dibagi menjadi dua dosis) atau flukonazol (200–400 mg atau lebih secara oral sekali atau dua kali sehari) harus diberikan untuk penyakit yang melibatkan toraks, tulang, dan jaringan lunak; namun, terapi harus dilanjutkan selama 6 bulan atau lebih setelah penyakit tidak aktif untuk mencegah kekambuhan (Tabel 36-1). Respon terhadap terapi harus dipantau dengan mengikuti respon

klinis dan penurunan progresif titer fiksasi komplemen serum.

Untuk penyakit paru atau ekstrapulmonal progresif, amfoterisin B liposomal harus diberikan secara intravena, meskipun azol oral dapat digunakan untuk kasus ringan. Durasi terapi ditentukan oleh penurunan titer fiksasi komplemen dan respon klinis yang baik. Untuk meningitis, pengobatan biasanya dengan flukonazol oral dosis tinggi (400-1200 mg / hari), meskipun pemberian amfoterisin B intratekal lumbal atau cisternal setiap hari dalam peningkatan dosis hingga 1–1,5 mg / hari digunakan pada awalnya oleh beberapa dokter berpengalaman atau dalam kasus yang refrakter terhadap flukonazol. Terapi sistemik dengan liposomal amfoterisin B, 3–5 mg / kg / hari secara intravena, umumnya diberikan bersamaan dengan terapi intratekal, tetapi tidak cukup untuk pengobatan penyakit meningeal. Setelah pasien stabil secara klinis, terapi oral dengan azol, biasanya dengan flukonazol (400 mg setiap hari) dan diberikan seumur hidup, adalah alternatif yang direkomendasikan untuk terapi amfoterisin B.

Drainase bedah diperlukan untuk abses jaringan lunak, tulang nekrotik, dan penyakit paru yang rumit (misalnya, ruptur rongga coccidioidal).

Prognosis

Prognosis untuk pasien dengan penyakit terbatas adalah baik. Titer fiksasi komplemen serial harus dilakukan setelah terapi untuk pasien dengan coccidioidomycosis; titer yang meningkat membutuhkan terapi kembali karena kemungkinan kambuh. Komplikasi SSP lanjut dari meningitis yang diobati secara adekuat termasuk vaskulitis serebral dengan stroke dan hidrosefalus yang mungkin memerlukan pirau. Mungkin ada manfaat dari kortikosteroid sistemik jangka pendek setelah kejadian serebrovaskular terkait dengan meningitis coccidioides. Bentuk disseminata dan meningeal masih memiliki angka mortalitas melebihi 50% jika tidak diterapi.

Galgiani JN et al. Treatment for early, uncomplicated coccidioidomycosis: what is success? *Clin Infect Dis.* 2020 Apr 15;70(9):2008–12. [PMID: 31544210]
Thompson GR 3rd et al. Current concepts and future directions in the pharmacology and treatment of

coccidioidomycosis. Med Mycol. 2019 Feb 1;57(Suppl 1):S76–84. [PMID: 30690601]

PNEUMOCYSTOSIS (Pneumonia Pneumocystis jirovecii)

ESSENSIAL

- Demam, dispnea, batuk kering, hipoksia.
- Seringkali hanya temuan fisik paru-paru yang ringan.
- Radiografi dada: penyakit interstisial difus atau normal.
- Ditemukannya *P jirovecii* dalam sputum, cairan lavage bronchoalveolar, atau jaringan paru-paru; PCR lavage bronchoalveolar; (1,3) -beta-D-glukan dalam darah.

Pertimbangan Umum

Pneumocystis jirovecii, spesies *Pneumocystis* yang menyerang manusia, tersebar di seluruh dunia. Meskipun penyakit *P jirovecii* yang simptomatik jarang terjadi pada populasi umum, bukti serologis menunjukkan bahwa infeksi asimtomatik telah terjadi pada kebanyakan orang pada usia muda. Bukti yang terkumpul menunjukkan penularan melalui udara. Setelah infeksi primer asimtomatik, organisme laten dan mungkin tidak aktif

tersebar jarang di alveoli. Infeksi de novo dan reaktivasi penyakit laten kemungkinan berkontribusi pada mekanisme penyakit simptomatik pada anak-anak dan orang dewasa yang lebih tua.

Infeksi yang jelas adalah pneumonia interstitial subakut yang terjadi di antara anak-anak dan orang dewasa yang memiliki kekebalan seluler yang abnormal atau berubah, baik karena proses penyakit yang mendasari (misalnya, kanker, malnutrisi, sel induk atau transplantasi organ atau, paling umum, AIDS) atau karena pengobatan dengan obat immunosupresif (misalnya, kortikosteroid atau agen sitotoksik).

Pneumonia pneumocystis terjadi pada hingga 80% pasien AIDS yang tidak menerima profilaksis dan merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas. Insidennya meningkat secara proporsional dengan penurunan sel CD4, dengan kebanyakan kasus terjadi pada jumlah CD4 kurang dari 200 / mcL. Pada pasien non-AIDS yang menerima terapi immunosupresif, gejala sering dimulai setelah pemberian kortikosteroid dikurangi atau dihentikan.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Penemuan biasanya terbatas pada parenkim paru. Onsetnya bisa subakut, ditandai dengan dispnea saat aktivitas dan batuk nonproduktif. Temuan fisik paru mungkin sedikit dan tidak proporsional dengan derajat penyakit dan temuan radiologis; beberapa pasien menderita kresek bibasilar. Tanpa pengobatan, perjalanan penyakit biasanya menjadi salah satu kemunduran dan kematian yang cepat. Pasien dewasa mungkin datang dengan pneumotoraks spontan, biasanya pada pasien dengan episode sebelumnya atau mereka yang menerima profilaksis pentamidin aerosol. Penderita AIDS biasanya memiliki bukti lain penyakit terkait HIV, termasuk demam, kelelahan, dan penurunan berat badan, selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan sebelum penyakit tersebut.

B. Temuan Laboratorium

Pemeriksaan gas darah arteri biasanya menunjukkan hipoksemia dengan hipokapnia tetapi mungkin normal; namun, desaturasi cepat terjadi jika pasien berolahraga

sebelum sampel diambil. Tes serologi tidak membantu dalam diagnosis; Pengukuran kadar serum (1,3) -beta-D-glukan memiliki sensitivitas yang baik, meskipun spesifisitasnya dikompromikan dengan menjadi positif pada infeksi jamur lainnya. Organisme tidak dapat dikultur, dan diagnosis pasti bergantung pada ditemukannya tampilan morfologis organisme dalam spesimen pernapasan menggunakan pewarnaan tertentu, seperti imunofluoresensi. *Polymerase chain reaction* (PCR) dari lavage bronchoalveolar terlalu sensitif karena tesnya bisa positif pada orang yang terkolonisasi dan tidak terinfeksi; nilai kuantitatif dapat membantu mengidentifikasi pasien yang terinfeksi, meskipun batas yang tepat belum ditetapkan. PCR negatif dari lavage bronchoalveolar menyingkirkan penyakit. Biopsi paru terbuka dan biopsi paru jarum jarang diperlukan tetapi dapat membantu dalam mendiagnosis pneumonia *Pneumocystis* bentuk granulomatosa.

C. Pencitraan

Radiografi toraks paling sering menunjukkan infiltrasi "interstitial" yang menyebar, yang mungkin heterogen,

milier, atau tidak merata pada awal infeksi. Mungkin juga terdapat konsolidasi difus atau fokal, perubahan kistik, nodul, atau kavitas di dalam nodul. Efusi pleura tidak terlihat. Sekitar 5-10% pasien dengan *Pneumocystis pneumonia* memiliki foto dada yang normal. Pemindaian CT dada resolusi tinggi mungkin cukup mengarah pada pneumonia *P jirovecii*, membantu membedakannya dari penyebab pneumonia lainnya.

Terapi

Adalah tepat untuk memulai terapi empiris untuk pneumonia *P jirovecii* jika penyakitnya dicurigai secara klinis; namun, pada pasien AIDS dan pasien non-AIDS dengan penyakit ringan hingga sedang, pengobatan lanjutan harus didasarkan pada diagnosis yang terbukti karena tumpang tindih klinis dengan infeksi lain, toksisitas terapi, dan kemungkinan hidup berdampingan dengan organisme infeksius lainnya. Trimetoprim-sulfametoksazol oral (TMP-SMZ) adalah agen pilihan karena biayanya yang rendah dan ketersediaan hayati yang sangat baik pada pasien AIDS dan pasien non-AIDS dengan penyakit ringan hingga sedang. Pasien yang

menderita mual dan muntah atau diare berat harus diberikan TMP-SMZ intravena sampai mereka dapat mentolerir formulasi oral. Pilihan baris kedua yang paling banyak dipelajari adalah kombinasi primakuin dan klindamisin, meskipun dapson / trimetoprim, pentamidin, dan atovaquone telah digunakan. Terapi harus dilanjutkan dengan obat yang dipilih setidaknya selama 5-10 hari sebelum mempertimbangkan mengganti agen, karena demam, takipnea, dan infiltrat paru menetap selama 4-6 hari setelah memulai pengobatan. Beberapa pasien mengalami perburukan sementara penyakit mereka selama 3-5 hari pertama, yang mungkin terkait dengan respon inflamasi sekunder dengan adanya organisme mati atau sekarat. Penambahan awal kortikosteroid dapat melemahkan respon ini (lihat di bawah). Beberapa dokter lebih memilih untuk mengobati episode pneumonia *Pneumocystis* terkait AIDS selama 21 hari daripada 14 hari yang biasanya direkomendasikan untuk kasus non-AIDS.

A. Trimethoprim-Sulfamethoxazole

Ada data kuat yang menunjukkan bahwa TMP-SMZ adalah terapi lini pertama yang optimal untuk *Pneumocystis pneumonia*. Dosis TMP / SMZ adalah 15-20 mg / kg / hari (berdasarkan komponen trimetoprim) diberikan secara oral atau intravena setiap hari dalam tiga atau empat dosis terbagi selama 14-21 hari. Penderita AIDS memiliki frekuensi reaksi hipersensitivitas yang tinggi (mendekati 50%), yang dapat berupa demam, ruam (terkadang parah), malaise, neutropenia, hepatitis, nefritis, trombositopenia, hiperkalemia, dan hiperbilirubinemia.

B. Primaquine / Klindamisin

Sebuah meta-analisis menunjukkan bahwa primakuin, 15-30 mg per oral setiap hari, ditambah klindamisin, 600 mg tiga kali per oral setiap hari, adalah terapi lini kedua terbaik dengan hasil yang lebih unggul bila dibandingkan dengan pentamidin. Primakuin dapat menyebabkan anemia hemolitik pada pasien dengan defisiensi glukosa-6-fosfat dehidrogenase (G6PD).

C. Pentamidine Isethionate

Penggunaan pentamidine telah menurun karena banyak alternatif lain telah dipelajari. Obat ini diberikan secara intravena (lebih disukai) atau secara intramuskular sebagai dosis tunggal 3–4 mg (garam) / kg / hari selama 14-21 hari. Pentamidine menyebabkan efek samping pada hampir 50% pasien. Hipoglikemia (seringkali tidak terlihat secara klinis), hiperglikemia, hiponatremia, dan nefrotoksisitas tertunda dengan azotemia dapat terjadi.

D. Atovaquone

Atovaquone disetujui FDA untuk pasien dengan penyakit ringan sampai sedang yang tidak dapat mentolerir TMP-SMZ atau pentamidine, tetapi kegagalan dilaporkan pada 15-30% kasus. Efek samping ringan sering terjadi, tetapi tidak ada reaksi serius yang dilaporkan. Dosisnya 750 mg diminum dua kali sehari selama 21 hari. Atovaquone harus diberikan dengan makanan berlemak.

E. Terapi Lain

Trimetoprim, 15 mg / kg / hari dalam tiga dosis terbagi setiap hari, ditambah dapson, 100 mg / hari, adalah rejimen oral alternatif untuk penyakit ringan sampai

sedang atau untuk kelanjutan terapi setelah terapi intravena tidak lagi diperlukan.

F. Prednison

Berdasarkan penelitian yang dilakukan pada pasien dengan AIDS, prednison diberikan untuk pneumonia sedang sampai berat (bila PaO₂ saat masuk kurang dari 70 mm Hg atau saturasi oksigen kurang dari 90%) dalam hubungannya dengan antimikroba. Penambahan kortikosteroid pada pasien tersebut dikaitkan dengan penurunan morbiditas dan mortalitas yang signifikan; lebih disukai pemberian kortikosteroid tambahan dalam 72 jam. Dosis prednison adalah 40 mg dua kali sehari secara oral selama 5 hari, kemudian 40 mg setiap hari selama 5 hari, dan kemudian 20 mg setiap hari sampai terapi selesai (total perjalanan, 21 hari). Peran prednison pada pasien non-AIDS kurang jelas, meskipun studi observasi menunjukkan bahwa kortikosteroid tambahan dikaitkan dengan penurunan mortalitas pada pasien non-AIDS dengan pneumonia *Pneumocystis* dan hipoksia berat (PaO₂ 60 mm Hg atau kurang).

Pencegahan

Profilaksis primer untuk pneumonia *Pneumocystis* pada pasien terinfeksi HIV harus diberikan kepada orang dengan jumlah CD4 kurang dari 200, persentase CD4 di bawah 14%, atau penurunan berat badan atau kandidiasis oral. Profilaksis primer juga bermanfaat pada pasien dengan keganasan hematologi dan penerima transplantasi, meskipun karakteristik klinis orang dengan kondisi ini yang akan mendapat manfaat dari profilaksis *Pneumocystis* belum ditentukan dengan jelas. Pasien dengan riwayat pneumonia *Pneumocystis* harus menerima profilaksis sekunder sampai mereka memiliki respon virologi yang tahan lama terhadap terapi antiretroviral dan mempertahankan jumlah CD4 lebih dari 200 selama setidaknya 3-6 bulan.

Prognosis

Dengan tidak adanya pengobatan dini dan memadai, angka kematian untuk pneumonia *Pneumocystis* pada orang yang mengalami imunodefisiensi hampir 100%. Pengobatan dini mengurangi angka kematian hingga ~ 10-20% pada pasien AIDS. Angka kematian pada pasien

imunodefisiensi lainnya masih 30-50%, mungkin karena kegagalan untuk membuat diagnosis tepat waktu. Pada pasien imunodefisiensi yang tidak menerima profilaksis, kekambuhan sering terjadi (30% pada AIDS).

Inoue N et al. Adjunctive corticosteroids decreased the risk of mortality of non-HIV pneumocystis pneumonia. *Int J Infect Dis.* 2019 Feb;79:109–15. [PMID: 30529109]

Stern A et al. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunokompromais patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 1; (10):CD005590. [PMID: 25269391]

White PL et al. Therapy and management of *Pneumocystis jirovecii* infection. *J Fungi (Basel).* 2018 Nov 22;4(4):E127. [PMID: 30469526]

CRYPTOCOCCOSIS

ESSENSIAL

- Faktor predisposisi: kemoterapi untuk keganasan hematologi, limfoma Hodgkin, terapi kortikosteroid, penyakit paru struktural, penerima transplantasi, terapi inhibitor TNF-alpha, dan AIDS.
- Penyebab paling umum dari meningitis jamur.
- Sakit kepala, status mental abnormal; meningismus terlihat kadang-kadang, meskipun jarang pada pasien dengan AIDS.

-
- Demonstrasi antigen polisakarida kapsuler atau kultur positif pada CSF adalah diagnostik.
-

Pertimbangan Umum

Kriptokokosis terutama disebabkan oleh *Cryptococcus neoformans*, ragi tunas enkapsulasi yang ditemukan di seluruh dunia dalam tanah dan pada kotoran merpati kering. *Cryptococcus gattii* adalah spesies berkerabat dekat yang juga menyebabkan penyakit pada manusia, meskipun *C gattii* dapat mempengaruhi orang-orang yang tampaknya lebih imunokompeten. Ini adalah penyebab utama kriptokokosis di wilayah barat laut Pasifik Amerika Serikat dan dapat menyebabkan penyakit yang lebih parah daripada *C neoformans*.

Infeksi didapat melalui penghirupan. Di paru-paru, infeksi mungkin tetap terlokalisasi, sembuh, atau menyebar. Pneumonia kriptokokus yang tampak secara klinis jarang berkembang pada orang yang imunokompeten. Penyakit paru-paru progresif dan penyebarannya paling sering terjadi pada keadaan defisiensi imun seluler, termasuk keganasan hematologi yang mendasari yang sedang diobati, limfoma Hodgkin,

terapi kortikosteroid jangka panjang, transplantasi organ padat, terapi inhibitor TNF-alfa, atau infeksi HIV.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

Penyakit paru berkisar dari nodul sederhana hingga infiltrat luas yang menyebabkan gagal napas. Penyakit diseminata dapat melibatkan organ apa saja, tetapi penyakit SSP mendominasi. Sakit kepala biasanya merupakan gejala pertama meningitis. Kebingungan dan perubahan status mental lainnya serta kelainan saraf kranial, mual, dan muntah dapat terlihat seiring perkembangan penyakit. Kaku kuduk dan tanda meningeal terjadi sekitar 50% dari waktu tetapi jarang terjadi pada pasien dengan AIDS. Hidrosefalus yang berkomkhususasi dapat mempersulit jalannya kursus. Infeksi *C gattii* sering muncul dengan gejala pernapasan bersama dengan tanda neurologis yang disebabkan oleh lesi yang menempati ruang di SSP. Infeksi *C neoformans* primer pada kulit dapat menyerupai selulitis bakteri, terutama pada orang yang menerima terapi immunosupresif seperti kortikosteroid. Sindrom pemulihan kekebalan

(IRIS), yang merupakan klinis paradoks yang memburuk terkait dengan peningkatan status imunologi, telah dilaporkan pada pasien HIV-positif dan transplantasi dengan kriptokokosis, serta pasien non-AIDS yang dirawat karena infeksi *C gattii*.

B. Temuan Laboratorium

Penyakit saluran pernapasan didiagnosis dengan kultur dari sekresi pernapasan atau cairan pleura. Untuk penyakit meningeal yang dicurigai, pungsi lumbal adalah prosedur diagnostik yang lebih disukai. Temuan cairan tulang belakang termasuk peningkatan tekanan pembukaan, pleositosis variabel, peningkatan protein, dan penurunan glukosa, meskipun sebanyak 50% pasien AIDS tidak mengalami pleositosis. Pewarnaan Gram dari CSF biasanya menunjukkan jamur bertunas dan berkapsul. Antigen kapsuler kriptokokus pada cairan serebrospinal dan kultur bersama-sama menegaskan diagnosis lebih dari 90%. Pasien dengan AIDS sering memiliki antigen dalam CSF dan serum, dan penyakit ekstrameningeal (paru-paru, darah, saluran kemih) sering terjadi. Pada pasien dengan AIDS, antigen kriptokokus serum juga

merupakan tes skrining yang sensitif untuk meningitis, menjadi positif pada lebih dari 95% kasus. MRI lebih sensitif daripada CT dalam menemukan kelainan SSP seperti cryptococcomas. Pemeriksaan antigen dengan uji aliran lateral telah meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas dibandingkan uji aglutinasi lateks konvensional dan dapat memberikan hasil diagnostik yang lebih cepat.

Terapi

Karena kemanjurannya menurun, terapi awal dengan azole saja tidak dianjurkan untuk pengobatan meningitis kriptokokus akut. Amfoterisin B liposom, 3-4 mg / kg / hari secara intravena selama 14 hari, adalah agen pilihan untuk terapi induksi, diikuti dengan tambahan flukonazol 8 minggu, 400 mg / hari secara oral untuk konsolidasi (Tabel 36-1). Rejimen ini cukup efektif, mencapai respons klinis dan sterilisasi CSF pada sekitar 70% pasien. Penambahan flusitosin telah dikaitkan dengan peningkatan harapan hidup, tetapi toksisitas sering terjadi. Flusitosin diberikan secara oral dengan dosis 100 mg / kg / hari dibagi menjadi empat dosis yang

sama dan diberikan setiap 6 jam. Parameter hematologi harus dipantau secara ketat selama terapi flusitosin, dan penting untuk menyesuaikan dosis untuk setiap penurunan fungsi ginjal. Flukonazol (800–1200 mg per oral setiap hari) dapat diberikan bersama amfoterisin B jika flusitosin tidak tersedia atau pasien tidak dapat mentolerirnya. Pungsi lumbal berulang atau pirau ventrikel yang berulang harus dilakukan untuk mengurangi tekanan CSF yang tinggi atau jika hidrosefalus merupakan komplikasi. Kortikosteroid sebaiknya tidak digunakan. Kegagalan dalam meredakan peningkatan tekanan intrakranial merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas. Titik akhir untuk terapi amfoterisin B dan untuk beralih ke pemeliharaan dengan flukonazol oral adalah respons klinis yang menguntungkan (penurunan suhu; perbaikan sakit kepala, mual, muntah, dan skor Pemeriksaan Kondisi Mental Mini), peningkatan parameter biokimia CSF dan, sebagian besar penting, konversi kultur CSF menjadi negatif.

Pendekatan serupa dapat digunakan untuk pasien dengan meningitis kriptokokus tanpa adanya AIDS,

meskipun angka kematian lebih tinggi. Terapi umumnya dilanjutkan sampai kultur CSF menjadi negatif. Terapi antijamur pemeliharaan penting setelah pengobatan episode akut pada kasus terkait AIDS, karena jika tidak, tingkat kekambuhan lebih dari 50%. Flukonazol, 200 mg / hari secara oral, adalah terapi pemeliharaan pilihan, menurunkan tingkat kekambuhan kira-kira sepuluh kali lipat dibandingkan dengan plasebo dan tiga kali lipat dibandingkan dengan amfoterisin B mingguan pada pasien yang CSF-nya telah disterilkan dengan terapi induksi. Setelah terapi meningitis kriptokokus berhasil, adalah mungkin untuk menghentikan pemberian profilaksis sekunder dengan flukonazol pada orang dengan AIDS yang memiliki tanggapan yang memuaskan terhadap terapi antiretroviral (misalnya, jumlah CD4 lebih dari 100-200 sel / mL selama minimal 6 bulan). Pedoman yang diterbitkan memberi kesan bahwa 6-12 bulan flukonazol dapat digunakan sebagai terapi pemeliharaan pada pasien tanpa AIDS setelah pengobatan penyakit akut berhasil.

Prognosis

Faktor-faktor yang menunjukkan prognosis yang buruk antara lain aktivitas kondisi predisposisi, usia lebih tua, kegagalan organ, kurangnya pleositosis cairan tulang belakang, titer antigen awal yang tinggi baik dalam serum maupun CSF, penurunan status mental, peningkatan tekanan intrakranial, dan adanya keterlibatan penyakit di luar sistem saraf.

Beardsley J et al. Central nervous system cryptococcal infections in non-HIV infected patients. *J Fungi (Basel)*. 2019 Aug 2;5(3):E71. [PMID: 31382367]

Setianingrum F et al. Pulmonary cryptococcosis: a review of pathobiology and clinical aspects. *Med Mycol*. 2019 Feb 1;57(2):133–50. [PMID: 30329097]

Skipper C et al. Diagnosis and management of central nervous system cryptococcal infections in HIV-infected adults. *J Fungi (Basel)*. 2019 Jul 19;5(3):E65. [PMID: 31330959]

ASPERGILLOSIS

ESSENSIAL

- Penyebab paling umum dari infeksi jamur invasif non-candidal pada penerima transplantasi dan pada pasien dengan keganasan hematologi.

-
- Faktor predisposisi penyakit invasif: leukemia, sumsum tulang atau transplantasi organ, penggunaan kortikosteroid, AIDS lanjut.
 - Paru, sinus, dan SSP adalah lokasi penyakit yang paling umum.
 - Deteksi galaktomanan dalam serum atau cairan tubuh lainnya berguna untuk diagnosis dini pada pasien yang berisiko.
-

Pertimbangan Umum

Aspergillus fumigatus adalah penyebab umum aspergillosis, meskipun banyak spesies *Aspergillus* dapat menyebabkan spektrum penyakit yang luas. Paru-paru, sinus, dan otak adalah organ yang paling sering terlibat. Penyakit klinis disebabkan oleh respons imunologis yang menyimpang atau invasi jaringan.

Temuan Klinis

A. Gejala dan Tanda

1. Bentuk alergi aspergillosis — Alergi bronkopulmonalis aspergillosis (ABPA) terjadi pada pasien dengan asma yang sudah ada sebelumnya atau fibrosis kistik. Pasien mengalami bronkospasme yang semakin memburuk dan infiltrat paru sekilas disertai

dengan eosinofilia, kadar IgE yang tinggi, dan endapan IgG *Aspergillus* dalam darah. Sinusitis aspergillus alergi menyebabkan peradangan sinus kronis yang ditandai dengan lendir eosinofilik dan elemen hifa noninvasif.

2. Aspergillosis kronis — Aspergillosis paru kronis menghasilkan spektrum penyakit yang biasanya terjadi jika sudah ada kerusakan paru-paru tetapi tidak ada gangguan kekebalan yang signifikan. Manifestasi penyakit berkisar dari aspergilloma yang berkembang di rongga paru hingga aspergillosis paru fibrosing kronis di mana sebagian besar jaringan paru diganti dengan fibrosis. Gejala paru dan sistemik yang berlangsung lama (lebih dari 3 bulan) seperti batuk, sesak napas, penurunan berat badan, dan malaise sering terjadi.

3. Aspergillosis invasif — Aspergillosis invasif paling sering terjadi pada pasien yang sangat imunodefisiensi, seperti mereka yang telah menjalani transplantasi sel punca hematopoietik atau memiliki neutropenia berat yang berkepanjangan, tetapi dapat juga terjadi di antara pasien imunokompeten yang sakit kritis. Faktor risiko

husus pada pasien yang telah menjalani transplantasi sel induk hematopoietik termasuk sitopenia, penggunaan kortikosteroid, kelebihan zat besi, penyakit sitomegalovirus, dan penyakit graft-dibandingkan-host. Penyakit paru paling umum, dengan infiltrasi tidak merata yang menyebabkan pneumonia nekrosis parah. Penyakit sinus invasif juga terjadi. Setiap saat, mungkin ada penyebaran hematogen ke SSP, kulit, dan organ lainnya. Diagnosis dini dan pemulihan setiap kondisi immunosupresi yang dapat diperbaiki adalah penting untuk dilakukan.

B. Temuan Laboratorium

Terdapat eosinofilia, kadar IgE total yang tinggi, serta IgE dan IgG spesifik untuk *Aspergillus* dalam darah pasien ABPA.

Untuk aspergillosis invasif, diagnosis pasti membutuhkan demonstrasi *Aspergillus* dalam jaringan atau kultur dari tempat yang steril; namun, mengingat morbiditas penyakit dan hasil kultur yang rendah, dokter harus mempertahankan indeks kecurigaan yang tinggi dan menggunakan kombinasi kriteria host, radiologis, dan

mikologis untuk menghasilkan diagnosis kemungkinan aspergillosis invasif pada pasien berisiko. Tes diagnostik tidak langsung termasuk deteksi galaktomanan dalam cairan lavage bronchoalveolar atau tes serum atau serum untuk (1,3) -beta-D-glukan (meskipun yang terakhir tidak spesifik untuk *Aspergillus*); kegunaan diagnostik DNA *Aspergillus* oleh PCR masih diperdebatkan. Untuk meningkatkan keandalan pemeriksaan galaktomanan, beberapa penentuan harus dilakukan, meskipun sensitivitas menurun pada pasien yang menerima profilaksis anti jamur (yaitu, vorikonazol atau posaconazole). Isolasi *Aspergillus* dari sekret paru tidak selalu berarti penyakit invasif, meskipun nilai prediktif positifnya meningkat dengan imunosupresi yang lebih lanjut. Kecurigaan klinis untuk aspergillosis invasif harus segera dilakukan CT scan dada, yang dapat membantu dalam deteksi dini dan membantu mengarahkan prosedur diagnostik tambahan. Temuan radiologis yang umum termasuk nodul; infark berbentuk baji; atau karakteristik "tanda halo", zona pengurangan kaca tanah di sekitar konsolidasi.

Pencegahan

Tingkat mortalitas yang tinggi dan kesulitan dalam mendiagnosis aspergillosis invasif sering menyebabkan dokter melakukan terapi profilaksis untuk pasien dengan immunosupresi berat. Agen yang paling banyak dipelajari termasuk posaconazole (300 mg per oral setiap hari) dan vorikonazol (200 mg per oral dua kali sehari), meskipun kriteria pemilihan pasien dan agen tetap tidak ditentukan. Penggunaan azol berspektrum luas secara luas meningkatkan keprihatinan dapat mengembangkan terbentuknya penyakit invasif oleh jamur yang sangat resisten.

Terapi

1. Bentuk alergi aspergillosis — Itraconazole adalah agen yang dipelajari paling baik untuk pengobatan sinusitis aspergillus alergi dengan kortikosteroid topikal sebagai landasan terapi untuk perawatan berkelanjutan. Untuk eksaserbasi akut ABPA, prednison oral dimulai dengan dosis 0,5 mg / kg / hari dan kemudian diturunkan secara perlahan selama beberapa bulan. Itraconazole dengan dosis 200 mg secara oral setiap hari selama 16

minggu tampaknya meningkatkan fungsi paru dan menurunkan kebutuhan kortikosteroid pada pasien ini; vorikonazol adalah agen alternatif.

2. Aspergillosis kronis — Terapi paling efektif untuk gejala aspergilloma adalah reseksi bedah. Bentuk lain dari aspergillosis kronis umumnya diobati dengan setidaknya 4-6 bulan terapi azole oral (itrakonazol 200 mg dua kali sehari, vorikonazol 200 mg dua kali sehari, atau posaconazole 300 mg setiap hari); data pengamatan menunjukkan vorikonazol mungkin lebih unggul dari itrakonazol untuk terapi pemeliharaan.

3. Aspergillosis invasif — Pedoman CDC Amerika 2016 mempertimbangkan vorikonazol (6 mg / kg secara intravena dua kali pada hari ke-1 dan kemudian 4 mg / kg setiap 12 jam setelahnya) sebagai terapi optimal untuk aspergillosis invasif. Namun, pedoman klinis *bersama European Society for Clinical Microbiology and Infectious, the European Confederation of Medical Mycology, dan European Respiratory Society (ESCMID-ECMM-ERS)* menunjukkan isavukonazol (200 mg

intravena setiap 8 jam untuk enam dosis, kemudian 200 mg setiap hari) atau vorikonazol sebagai terapi lini pertama. Panduan ini didasarkan pada data dari uji coba terkontrol secara acak yang menunjukkan noninferioritas isavuconazol dalam hal hasil pengobatan dan lebih sedikit efek samping. Uji coba terkontrol acak lainnya tidak menemukan manfaat keseluruhan dari penambahan anidulafungin (200 mg pada hari pertama, kemudian 100 mg setiap hari) ke vorikonazol, tetapi di antara pasien yang terdeteksi galaktomanan, mereka yang menerima terapi kombinasi memiliki hasil yang lebih baik. Alternatif lain termasuk formulasi lipid amfoterisin B (3–5 mg / kg / hari), caspofungin (70 mg intravena pada hari pertama, kemudian 50 mg / hari setelahnya), mikafungin (100–150 mg intravena setiap hari), dan posaconazole oral. tablet (300 mg dua kali sehari pada hari ke-1 kemudian 300 mg setiap hari setelahnya). Uji kerentanan antijamur dari isolat *Aspergillus* direkomendasikan pada pasien yang tidak responsif terhadap terapi atau dengan kecurigaan klinis untuk resistensi azole. Pemantauan terapeutik harus dipertimbangkan untuk vorikonazol dan

posaconazole mengingat variasi dalam laju metabolisme dan absorpsi.

Debridemen bedah umumnya dilakukan untuk sinusitis, dan dapat bermanfaat untuk lesi paru fokal, terutama untuk pengobatan hemoptisis yang mengancam jiwa dan infeksi yang tidak dapat diatasi dengan terapi medis. Angka kematian penyakit paru atau penyakit diseminata pada pasien dengan gangguan sistem imun tetap tinggi, terutama pada pasien dengan neutropenia refrakter.

Jenks JD et al. Treatment of aspergillosis. *J Fungi (Basel)*. 2018 Aug 19;4(3):E98. [PMID: 30126229]

Mellinghoff SC et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol*. 2018 Feb;97(2):197–207. [PMID: 29218389]

Patterson TF et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 15;63(4):e1–60. [PMID: 27365388]

Ullmann AJ et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol*

Infect. 2018 May;24(Suppl 1):e1–38. [PMID: 29544767]

MUCORMYCOSIS

ESSENSIAL

- Penyebab paling umum dari infeksi jamur invasif non-*Aspergillus*.
- Faktor resiko: diabetes yang tidak terkontrol, leukemia, penerima transplantasi, luka kontaminasi oleh tanah.
- Paru-paru, badak, dan kulit adalah lokasi penyakit yang paling umum.
- Sangat fatal tanpa intervensi multidisiplin.

Pertimbangan Umum

Istilah “mukormikosis” diterapkan pada infeksi oportunistik yang disebabkan oleh anggota genera *Rhizopus*, *Mucor*, *Lichtheimia* (sebelumnya *Absidia*), dan *Cunninghamella*. Kondisi predisposisi termasuk keganasan hematologi, transplantasi sel induk, transplantasi organ padat, ketoasidosis diabetikum, penyakit ginjal kronis, dan pengobatan dengan desferoksamin, kortikosteroid, atau obat sitotoksik.

Temuan Klinis

Penyakit invasif pada sinus, orbit, dan paru-paru dapat terjadi. Nekrosis sering terjadi karena invasi jaringan hifa yang dapat bermanifestasi sebagai ulserasi pada langit-langit keras, langit-langit hidung, atau hemoptisis. Penyakit yang menyebar luas dapat terjadi. Tidak ada tes biokimia yang membantu diagnosis, dan kultur darah tidak membantu. Identifikasi molekuler (misalnya, PCR) dari jaringan dan / atau deteksi basis spektrometri massa dari disakarida serum panfungi dapat membantu di pusat-pusat khusus. Sebuah "tanda halo" terbalik (area fokus ground glass yang dikelilingi oleh konsolidasi) dapat terlihat pada CT toraks. Pengambilan biopsi jaringan yang terlibat tetap menjadi landasan penegakkan diagnosis; organisme terlihat di sampel jaringan sebagai hifa nonseptate yang luas dan bercabang. Kultur seringkali negatif.

Terapi

Terapi mukormikosis yang optimal melibatkan perbaikan kondisi predisposisi (jika mungkin), debridemen bedah, dan terapi antijamur yang cepat. Preparat jangka panjang lipid amfoterisin B liposomal intravena (5-10 mg / kg

dengan dosis yang lebih tinggi diberikan untuk penyakit SSP) harus dimulai lebih awal. Posaconazole oral (300 mg / hari) atau isavuconazol (200 mg setiap 8 jam selama 1-2 hari, kemudian 200 mg setiap hari setelahnya) dapat digunakan untuk penyakit yang tidak terlalu parah, sebagai terapi penurunan setelah stabilisasi penyakit, atau sebagai terapi penyelamatan akibat penyakit yang buruk. respon atau toleransi amfoterisin. Terapi kombinasi dengan amfoterisin dan posaconazole tidak terbukti tetapi umumnya digunakan karena respons yang buruk terhadap monoterapi. Azol lain tidak efektif. Pengendalian diabetes dan kondisi lain yang mendasari, bersama dengan operasi pengangkatan nekrotik, jaringan nonperfusi yang berulang secara ekstensif, sangat penting.

Cornely OA et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis.* 2019 Dec;19(12):e405–21. [PMID: 31699664]

Lionakis MS et al. Breakthrough invasive mold infections in the hematology patient: current concepts and future directions. *Clin Infect Dis.* 2018 Oct 30;67(10):1621–30. [PMID: 29860307]

Marty FM et al. Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jul;16(7):828–37. [PMID: 26969258]

BLASTOMYCOSIS

Blastomikosis paling sering terjadi pada pria yang terinfeksi selama aktivitas pekerjaan atau rekreasi di luar ruangan dan di wilayah yang secara geografis terbatas di Amerika Serikat bagian selatan, tengah, dan barat tengah dan Kanada. Penyakit biasanya terjadi pada individu yang imunokompeten.

Infeksi paru kronis paling umum dan mungkin asimtomatik. Dengan penyebaran, lesi paling sering terjadi pada kulit, tulang, dan sistem urogenital.

Batuk, demam sedang, dispnea, dan nyeri dada sering terjadi. Gejala ini dapat sembuh sendiri atau semakin memburuk, dengan produksi sputum purulen, radang selaput dada, demam, menggigil, penurunan berat badan, dan sujud. Pemeriksaan radiologis, baik radiografi dada atau CT scan, biasanya menunjukkan konsolidasi atau massa lobar.

Lesi kulit verukosa yang membesar biasanya muncul pada blastomikosis diseminata. Tulang — sering kali tulang rusuk dan tulang belakang — sering terkena. Epididimitis, prostatitis, dan keterlibatan lain dari sistem urogenital pria dapat terjadi. Meskipun kondisi-kondisi ini tampaknya tidak berisiko lebih besar untuk tertular penyakit, infeksi pada orang yang terinfeksi HIV dapat berkembang pesat, dengan penyebaran yang umum.

Temuan laboratorium biasanya mencakup leukositosis dan anemia. Organisme ini ditemukan dalam spesimen klinis, seperti sputum ekspektasi atau biopsi jaringan, sebagai sel berdinding tebal 5-20 mcm yang mungkin memiliki tunas tunggal berbasis lebar. Itu tumbuh dengan mudah dalam kultur. Tes antigen urin tersedia, tetapi memiliki reaktivitas silang yang cukup besar dengan jamur dimorfik lainnya; mungkin berguna dalam memantau resolusi atau perkembangan penyakit. Immunoassay enzim antigen kuantitatif dapat membantu dalam menegakkan diagnosis penyakit SSP. Immunoassay enzim serum berdasarkan protein permukaan BAD-1 memiliki sensitivitas dan spesifisitas

yang jauh lebih baik daripada tes antigen urin, tetapi belum tersedia secara komersial.

Itraconazole, 200-400 mg / hari secara oral selama setidaknya 6-12 bulan, adalah terapi pilihan untuk penyakit nonmeningeal, dengan tingkat respon lebih dari 80% (Tabel 36-1). Amfoterisin B liposom, 3–5 mg / kg / hari secara intravena, awalnya diberikan untuk penyakit berat, kegagalan pengobatan, atau keterlibatan SSP.

Tindak lanjut klinis untuk kekambuhan harus dilakukan secara teratur selama beberapa tahun sehingga terapi dapat dilanjutkan atau diberikan obat lain.

McBride JA et al. Clinical manifestations and treatment of blastomycosis. Clin Chest Med. 2017 Sep;38(3):435–49. [PMID: 28797487]

PARACOCCIDIOIDOMYCOSIS (Blastomycosis Amerika Selatan)

Infeksi *Paracoccidioides brasiliensis* dan *Paracoccidioides lutzii* telah ditemukan hanya pada pasien yang tinggal di Amerika Selatan atau Tengah atau Meksiko. Periode asimtomatik yang lama memungkinkan

pasien untuk melakukan perjalanan jauh dari daerah endemik sebelum mengalami masalah klinis. Bentuk akut penyakit ini mempengaruhi sebagian besar pasien yang lebih muda dan melibatkan sistem fagositik mononuklear, yang mengakibatkan limfadenopati progresif. Bentuk yang lebih kronis mempengaruhi sebagian besar pria dewasa dan melibatkan paru-paru, kulit, selaput lendir, dan kelenjar getah bening. Penurunan berat badan, keluhan paru, atau ulserasi mukosa adalah gejala yang paling umum. Ulserasi gabungan yang luas pada akhirnya dapat menyebabkan kerusakan epiglottis, pita suara, dan uvula. Perpanjangan ke bibir dan wajah bisa terjadi. Pembesaran kelenjar getah bening bisa terjadi setelah lesi mukokutan, akhirnya memborok dan membentuk sinus yang mengalir; pada beberapa pasien, itu adalah gejala yang muncul. Hepatosplenomegali juga bisa muncul. Pasien terinfeksi HIV dengan paracoccidioidomycosis lebih mungkin mengalami penyebaran di luar paru dan perjalanan penyakit klinis yang lebih cepat.

Temuan laboratorium tidak spesifik. Serologi dengan imunodifusi positif pada lebih dari 80% kasus. Titer fiksasi komplemen berkorelasi dengan penyakit

progresif dan penurunan dengan terapi yang efektif. Jamur ditemukan dalam spesimen klinis sebagai sel bulat yang mungkin memiliki banyak tunas yang timbul darinya. Jika pemeriksaan sekret secara langsung tidak menemukan organisme, biopsi dengan pewarnaan perak Gomori dapat membantu.

Itraconazole, 100 mg dua kali sehari secara oral, adalah pengobatan pilihan dan umumnya menghasilkan respon klinis dalam 1 bulan dan kontrol yang efektif setelah 2-6 bulan. TMP-SMZ (480 mg / 1200 mg) dua kali sehari secara oral sama efektifnya dan lebih murah tetapi terkait dengan lebih banyak efek samping dan waktu yang lebih lama untuk penyembuhan klinis. Amfoterisin B, 0,7–1,0 mg / kg / hari secara intravena, adalah pengobatan pilihan untuk infeksi yang parah dan mengancam jiwa.

Shikanai-Yasuda MA et al. Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2017 Sep–Oct;50(5):715–40. [PMID: 28746570]

SPOROTRICHOSIS

Sporotrichosis adalah infeksi jamur kronis yang disebabkan oleh organisme kompleks *Sporothrix schenckii*. Jamur ini tersebar di seluruh dunia; kebanyakan infeksi berasal dari pasien yang pernah mengalami kontak dengan tanah, lumut sphagnum, atau kayu yang membusuk. Infeksi terjadi saat organisme diinokulasi ke kulit — biasanya di tangan, lengan, atau kaki, terutama selama berkebun, atau tertusuk duri mawar.

Bentuk sporotrichosis yang paling umum dimulai dengan munculnya nodul subkutan yang keras dan tidak nyeri tekan. Ini kemudian menjadi melekat pada kulit di atasnya dan ulserasi. Dalam beberapa hari hingga minggu, limfokutan menyebar di sepanjang limfatik yang mengeringkan area ini, yang dapat menyebabkan ulserasi. Penyakit paru kavitas terjadi pada individu dengan penyakit paru-paru kronis yang mendasari.

Sporotrichosis diseminata jarang terjadi pada orang yang imunokompeten tetapi dapat muncul dengan melibatkan kulit, paru, tulang, sendi, dan SSP yang meluas pada pasien dengan gangguan kekebalan, terutama mereka dengan imunodefisiensi seluler, termasuk AIDS dan penyalahgunaan alkohol.

Kultur diperlukan untuk menegakkan diagnosis. Kegunaan tes serologi terbatas, tetapi dapat membantu dalam mendiagnosis penyakit yang menyebar, terutama meningitis.

Itraconazole, 200-400 mg secara oral setiap hari selama beberapa bulan, adalah pengobatan pilihan untuk penyakit yang terlokalisir dan beberapa kasus penyakit diseminata yang lebih ringan (Tabel 36-1). Terbinafine, 500 mg per oral dua kali sehari, juga memiliki kerja yang baik untuk penyakit limfokutan. Amfoterisin B intravena, 0,7–1,0 mg / kg / hari, atau sediaan amfoterisin B lipid, 3–5 mg / kg / hari, digunakan untuk infeksi sistemik yang parah. Pembedahan mungkin diindikasikan untuk penyakit kavitas paru yang kompleks, dan keterlibatan sendi mungkin memerlukan artrodesis.

Prognosis bonam untuk sporotrikosis limfokutan; penyakit paru, sendi, dan penyakit menyebar kurang berespon baik.

Orofino-Costa R et al. Sporotrichosis: an update on epidemiology, etiopathogenesis, laboratory and clinical therapeutics. *An Bras Dermatol*. 2017 Sep–Oct;92(5):606–20. [PMID: 29166494]

MYCETOMA (Eumycetoma & Actinomycetoma)

Misetoma adalah infeksi destruktif lokal kronis dan progresif lambat yang biasanya melibatkan kaki; dimulai di jaringan subkutan, seringkali setelah implantasi bahan vegetatif ke dalam jaringan selama aktivitas kerja. Infeksi kemudian menyebar ke struktur yang berdekatan dengan saluran sinus dan butiran yang keluar. Eumycetoma (juga dikenal sebagai maduromycosis) adalah istilah yang digunakan untuk menggambarkan misetoma yang disebabkan oleh jamur sejati. Penyakit ini dimulai sebagai papul, nodul, atau abses yang selama berbulan-bulan hingga bertahun-tahun berkembang perlahan untuk membentuk banyak abses dan saluran sinus bercabang jauh ke dalam jaringan. Infeksi bakteri sekunder dapat menyebabkan ulkus terbuka yang besar. Radiografi mungkin menunjukkan perubahan destruktif pada tulang di bawahnya. Spesies penyebab sering dapat ditunjukkan oleh warna butiran karakteristik dan ukuran hifa di dalam jaringan yang terinfeksi tetapi diagnosis definitif memerlukan kultur.

Prognosis untuk eumycetoma buruk, meskipun bedah debridemen bersama dengan terapi itrakonazol oral yang berkepanjangan, 200 mg dua kali sehari, atau terapi kombinasi termasuk itrakonazol dan terbinafine dapat menghasilkan tingkat respon 70% (Tabel 36-1). Berbagai agen etiologi mungkin merespons secara berbeda terhadap agen antijamur, sehingga hasil kultur tidak ternilai harganya. Amputasi diperlukan dalam kasus yang jauh lebih maju.

van de Sande W et al. Closing the mycetoma knowledge gap. *Med Mycol.* 2018 Apr 1;56(Suppl 1):153–64. [PMID: 28992217]

INFEKSI JAMUR OPORTUNISTIK LAIN

Jamur yang sebelumnya dianggap sebagai penjajah yang tidak berbahaya, termasuk *Pseudallescheria boydii* (*Scedosporium apiospermum*), *Scedosporium prolificans*, *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Trichoderma longibrachiatum*, dan *Trichosporon*, sekarang menjadi patogen yang signifikan pada pasien dengan gangguan kekebalan. Infeksi oportunistik dengan agen ini terlihat pada pasien

yang dirawat karena keganasan hematologi, sel punca atau penerima transplantasi organ, dan pada mereka yang menerima profilaksis antijamur spektrum luas. Infeksi dapat terlokalisasi di kulit, paru-paru, atau sinus, atau penyakit yang tersebar luas dapat muncul dengan lesi di beberapa organ. Fusariosis harus dicurigai pada orang dengan immunosupresi berat yang di dalamnya berkembang lesi kulit multipel yang nyeri; kultur darah seringkali positif. Infeksi sinus dapat menyebabkan erosi tulang. Infeksi pada jaringan subkutan setelah implantasi traumatis dapat berkembang sebagai kista berbatas tegas atau sebagai tukak.

Hifa septat nonpigmented terlihat pada jaringan dan tidak dapat dibedakan dari *Aspergillus* ketika infeksi disebabkan oleh *S apiospermum* atau spesies *Fusarium*, *Paecilomyces*, *Penicillium*, atau jamur hialin lainnya. Diferensiasi *S apiospermum* dan *Aspergillus* sangat penting, karena yang pertama secara seragam resisten terhadap amfoterisin B tetapi mungkin sensitif terhadap antijamur azol (misalnya vorikonazol). Pengobatan fusariosis mungkin termasuk amfoterisin, vorikonazol, atau terapi kombinasi; hanya ada data terbatas mengenai

penggunaan isavuconazol atau posaconazole untuk penyakit ini. Selain terapi antijamur, pemulihan immunosupresi yang mendasari merupakan komponen penting dari pengobatan untuk infeksi jamur invasif ini.

Infeksi oleh sejumlah jamur hitam disebut sebagai *phaeohyphomycosis*. Jamur hitam ini (misalnya *Exophiala*, *Bipolaris*, *Cladophialophora*, *Curvularia*, *Alternaria*) banyak ditemukan di lingkungan, terutama pada vegetasi yang membusuk. Pada jaringan pasien dengan *phaeohyphomycosis*, jamur terlihat sebagai hifa hitam atau agak coklat, sel jamur, atau keduanya. Kultur pada media yang sesuai diperlukan untuk mengidentifikasi agen. Pemeriksaan histologi dari organisme ini merupakan bukti pasti adanya infeksi invasif; kultur positif harus diinterpretasikan dengan hati-hati dan tidak dianggap sebagai kontaminan pada pejamu yang immunokompromais.

Lee HJ et al. Characteristics and risk factors for mortality of invasive non-Aspergillus mould infections in patients with haematologic diseases: a single-centre 7-year cohort study. *Mycoses*. 2020 Mar;63(3):257–64. [PMID: 31762083]

McCarthy MW et al. Recent advances in the treatment of scedosporiosis and fusariosis. *J Fungi (Basel)*. 2018 Jun 18;4(2):E73. [PMID: 29912161]

JAMUR YANG UMUM DITEMUKAN DI RUMAH

Intisari Diagnosis

Jamur sangat umum terjadi di dalam ruangan di mana terdapat kelembapan di ruang tertutup.

Jamur dalam ruangan yang paling umum adalah *Cladosporium*, *Penicillium*, *Aspergillus*, dan *Alternaria*.

Orang yang paling berisiko mengalami masalah kesehatan termasuk mereka yang alergi, asma, dan kondisi sistem imun yang mendasarinya.

Jamur biasanya ada di rumah, terutama pada kondisi lembab, dan pasien biasanya akan mencari tahu apakah penyakit mereka disebabkan oleh jamur. Masalah kesehatan yang sudah mapan akibat jamur dapat dikategorikan dalam tiga kategori: (1) Ada potensi alergi terhadap spesies jamur lingkungan, yang dapat bermanifestasi dengan secara khas sebagai gejala alergi seperti rinitis dan iritasi mata. Selain itu, pada individu yang memiliki factor atopi, paparan jamur tertentu dapat

memicu serangan asma atau asma. Jenis manifestasi ini dapat disembuhkan dengan terapi yang sesuai. Efek alergi yang lebih kronis dapat dilihat dengan gangguan seperti alergi bronkopulmonalis aspergillosis (lihat Alergi Bentuk Aspergillosis); (2) Individu yang rentan dapat mengembangkan reaksi hipersensitivitas setelah terpapar antigen jamur; ini termasuk faktor pekerjaan (misalnya, paru-paru petani dan penyakit peternak merpati) serta pneumonitis hipersensitivitas sebagai respons terhadap paparan antigenik yang besar. Pasien yang terkena mengalami demam, pembengkakan kelenjar getah bening, dan infiltrat paru. Manifestasi penyakit ini bersifat sementara dan membaik dengan pengangkatan antigen yang mengganggu; (3) Penyakit jamur invasif (lihat Aspergillosis invasif).

Saat ini, tidak ada data yang mendukung bahwa paparan jamur dapat menyebabkan disfungsi kekebalan tubuh. Demikian pula, konsep sindrom jamur beracun atau gangguan kognitif akibat menghirup mikotoksin belum divalidasi meskipun telah diawasi oleh panel ahli. Keberadaan jamur di rumah biasanya mudah dibedakan dengan inspeksi visual atau deteksi bau; jika ada, kondisi

predisposisi harus dikoreksi pada individu dengan riwayat pemulihan dari infeksi jamur.

Sejumlah laboratorium menawarkan pemeriksaan untuk evaluasi pasien yang mencurigai mereka memiliki kelainan yang disebabkan oleh jamur, seperti pemeriksaan spora jamur di rumah, mengukur "mikotoksin" urin, dan tes serum IgG untuk jamur. Namun, tes ini tidak dianjurkan karena sebagian besar tidak divalidasi dan tidak memberikan hasil yang berarti untuk membuat keputusan terapeutik.

Borchers AT et al. Mold and human health: a reality check. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017 Jun;52(3):305–22. [PMID: 28299723]

Chang C et al. The myth of mycotoxins and mold injury. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Dec;57(3):449–55. [PMID: 31608429]

TERAPI ANTIFUNGAL

Tabel 36-1 merangkum sifat utama agen antijamur yang tersedia saat ini. Dua formulasi amfoterisin B berbasis lipid yang berbeda digunakan untuk mengobati infeksi jamur invasif sistemik. Keuntungan utama mereka

tampaknya secara substansial mengurangi nefrotoksisitas, memungkinkan pemberian dosis yang jauh lebih tinggi. Tiga agen dari kelas echinocandin, caspofungin, anidulafungin, dan micafungin disetujui untuk digunakan. Echinocandins memiliki efek samping yang relatif sedikit dan berguna untuk pengobatan infeksi *Candida* invasif, meskipun resistensi telah muncul secara klinis; *C. glabrata* khususnya telah menunjukkan resistensi terhadap kelas antijamur ini. Vorikonazol memiliki aktivitas yang sangat baik melawan berbagai patogen jamur dan telah disetujui FDA untuk digunakan pada infeksi *Aspergillus* invasif, *Fusarium* dan *Scedosporium*, *Candida* esophagitis, infeksi *Candida* dalam, dan kandidemia. Posaconazole memiliki aktivitas yang baik melawan berbagai jamur berserabut, termasuk Mucorales. Pemantauan obat terapeutik direkomendasikan pada individu dengan infeksi jamur invasif parah yang menerima terapi azole karena kadar serum tidak dapat diandalkan karena perubahan metabolik sebagai akibat dari polimorfisme genetik (vorikonazol) atau absorpsi tidak menentu (itraconazol dan posaconazole). Sediaan tablet pelepasan tertunda dari posaconazole memberikan

farmakokinetik yang lebih andal dibandingkan dengan larutan oral. Isavuconazol disetujui untuk pengobatan aspergillosis dan mukormikosis, meskipun data yang digunakan untuk mukormikosis jarang; percobaan isavuconazol dibandingkan caspofungin gagal menetapkan noninferioritas agen ini untuk kandidemia. Keuntungan isavuconazol termasuk ketersediaan bentuk intravena yang tidak menggunakan pembawa siklodekstrin seperti azol sebelumnya serta bentuk oral dengan sifat farmakokinetik yang relatif dapat diandalkan.

Chatelon J et al. Choosing the right antifungal agent in ICU patients. *Adv Ther.* 2019 Dec;36(12):3308–20. [PMID: 31617055]

Kuriakose K et al. Posaconazole-induced pseudohyperaldosteronism. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Apr 26;62(5):e02130–17. [PMID: 29530850]

Latgé JP et al. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis in 2019. *Clin Microbiol Rev.* 2019 Nov 13;33(1):e00140–18. [PMID: 31722890]

