
Nistatin Oral sebagai Terapi Profilaksis Infeksi Jamur Sistemik pada Neonatus Kurang Bulan

Rini Andriani, Lily Rundjan

Departemen Ilmu Kesehatan Anak, RS Dr Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta

Infeksi jamur sistemik merupakan salah satu penyebab utama sepsis dan kematian pada neonatus. Neonatus kurang bulan memiliki risiko lebih tinggi terkena infeksi jamur sistemik dibandingkan dengan neonatus cukup bulan. Terdapat beberapa faktor risiko terjadi infeksi jamur sistemik pada neonatus diantaranya adalah kolonisasi jamur. Tindakan pencegahan terhadap infeksi jamur pada neonatus pada prinsipnya sama dengan tindakan pencegahan infeksi lainnya. Penting dilakukan tindakan untuk memodifikasi faktor risiko dalam hal ini. Pencegahan khusus dapat dilakukan dengan memberikan antijamur seperti nistatin untuk mencegah kolonisasi. Pemberian terapi profilaksis antijamur terbukti menurunkan angka kejadian infeksi jamur sistemik. Efek samping, toksisitas, biaya, dan kemungkinan terbentuknya galur (*strain*) yang resisten menjadi hal utama yang harus dipertimbangkan dalam pemberian terapi profilaksis. Disajikan beberapa penelitian mengenai pemakaian nistatin sebagai terapi profilaksis yang telah dilakukan di berbagai negara untuk menilai efektifitas nistatin oral sebagai terapi profilaksis infeksi jamur sistemik pada neonatus kurang bulan disertai contoh kasus. (**Sari Pediatri** 2010;11(6):420-27).

Kata kunci: nistatin, profilaksis, infeksi jamur sistemik, neonatus

Infeksi jamur sistemik merupakan salah satu penyebab utama sepsis dan kematian pada pasien yang dirawat di *Neonatal Intensive Care Unit* (NICU).^{1,2} Neonatus kurang bulan (NKB) memiliki risiko lebih tinggi untuk terkena infeksi jamur sistemik dibanding dengan neonatus cukup bulan.³ Insidens yang dilaporkan bervariasi antara 1,6%-16%.¹ Insidens infeksi jamur sistemik pada neonatus semakin tinggi dengan berat lahir neonatus yang semakin

rendah.^{1,3} Insidens infeksi jamur sistemik di Amerika pada bayi dengan berat lahir <1000 g (berat lahir amat sangat rendah/BLASR) 26%, sedangkan pada bayi dengan berat lahir <1500 g (berat lahir sangat rendah/BLSR) 10%. Insidens yang lebih rendah ditemukan di Inggris, 2,1% pada bayi BLASR dan 1% pada bayi BLSR.³ Wahyuningsih R dkk⁴ melaporkan prevalens kandidemia tahun 2002 62,96% pada neonatus yang mengalami kegagalan terapi antibiotik. Data dari Divisi Perinatologi RS Dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM), Jakarta tahun 2009 mendapatkan 161 neonatus tersangka infeksi jamur sistemik, namun, hanya 26 yang diperiksa kultur jamur dengan 5 diantaranya terbukti infeksi jamur.

Alamat korespondensi:

Dr. Lily Rundjan, Sp.A. Divisi Perinatologi. Departemen Ilmu Kesehatan Anak FKUI-RSCM. Jl. Salemba no. 6. Jakarta 10430. Telepon: 021-3154020

Ozturk MA dkk⁵ melaporkan angka mortalitas yang tinggi akibat infeksi jamur sistemik berkisar 25%-50%. Tindakan pencegahan terhadap infeksi jamur pada neonatus akan menurunkan angka mortalitas dan morbiditas.¹ Kolonisasi *Candida spp.* merupakan salah satu penyebab utama timbulnya infeksi jamur sistemik.^{1,2} Kolonisasi dapat terjadi melalui dua cara yaitu transmisi dari ibu ke bayi atau transmisi dari lingkungan ke bayi. Kolonisasi dapat terjadi pada minggu pertama kehidupan (10%) dan dapat meningkat hingga 50% pada neonatus yang dirawat selama 1-3 bulan di NICU. Kolonisasi dapat terjadi di beberapa lokasi, yang paling awal adalah di saluran pencernaan.² Manzoni P dkk⁶ melaporkan sekitar 23% kolonisasi berkembang menjadi infeksi jamur sistemik pada neonatus BLSR. Terapi profilaksis dengan antijamur oral dapat mencegah terjadinya kolonisasi di saluran pencernaan sehingga menurunkan kejadian infeksi jamur sistemik. Flukonazol oral telah terbukti menurunkan kolonisasi kandida dan infeksi jamur sistemik pada NKB dan neonatus dengan BLSR.⁵ Efek samping pemakaian flukonazol berupa toksisitas di hati dan kemungkinan terbentuknya galur yang resisten terhadap flukonazol merupakan hal yang harus diperhatikan.^{3,5} Nistatin oral merupakan terapi profilaksis alternatif yang lebih murah dan tidak diabsorpsi (bersifat lokal) sehingga tidak menimbulkan efek samping sistemik gangguan hati.³

Kasus

Bayi Ny L, lahir pada tanggal 8 Januari 2010 di RSCM secara spontan karena gagal tokolisis. Ibu berusia 33 tahun (G1P1A0) dengan faktor risiko infeksi berupa keputihan dan infeksi saluran kemih yang baru diobati satu hari dengan ampicilin-sulbaktam. Pematangan paru dengan deksametason diberikan selama dua hari antepartum. Ultrasonografi fetomaternal terdapat oligohidramnion. Saat lahir bayi tidak langsung menangis dengan nilai Apgar 3 pada menit pertama dan 8 pada menit ke-5, berat lahir (BL) 1020 gram, panjang lahir (PL) 39 cm, usia gestasi (UG) 29-30 minggu menurut skor Ballard. Resusitasi yang dilakukan dengan ventilasi tekanan positif (VTP) dengan *neopuff*. Pada pemeriksaan fisis didapatkan bayi tampak sesak, retraksi dalam (skor Down 5) sehingga dipasang *continuous positive airway pressure* (CPAP). Pasien dipindahkan ke NICU pada usia 3,5 jam, dilakukan *septic work up* dengan hasil

darah perifer lengkap (DPL) masih dalam batas normal, *C-reactive protein* (CRP) 12 dan rasio neutrofil imatur/total (rasio IT) 0.12. Diagnosis ditegakkan, neonatus kurang bulan sesuai masa kehamilan (NKB-SMK), distres pernapasan *et causa Hyaline Membrane Disease* dengan diagnosis banding sepsis neonatorum awitan dini. Tata laksana di NICU meliputi pemasangan CPAP, pemberian antibiotik lini pertama (amoksisilin-klavulanat dan gentamisin) dan pasien dipuaskan. Hasil kultur darah pertama steril. Pada usia lima hari terdapat perdarahan kulit, perdarahan melalui *orogastric tube* (OGT), takikardia dan *capillary refill time* (CRT) >3". Pemeriksaan DPL menunjukkan hasil anemia (Hb 10,9 g/dL), leukositosis (24230/ μ L) dan trombosit 152000/ μ L serta peningkatan CRP (48), rasio IT (0,17), dan pemanjangan PT 18,6 (nilai kontrol 11,1), APTT 83,5 (nilai kontrol 33,3). Pasien diterapi sebagai syok sepsis dengan gangguan koagulasi. Antibiotik diganti lini kedua (piperasilin tazobaktam dan amikasin). Setelah pemberian antibiotik tiga hari, klinis pasien tetap tidak aktif, pucat dengan perdarahan melalui *oro gastric tube* (OGT) sehingga antibiotik diganti lini ketiga (meropenem). Pemeriksaan DPL di temukan Hb 6,7 g/dL dan jumlah trombosit 68000/ μ L. Hasil kultur darah kedua setelah 3x24 jam, *Pseudomonas aeruginosa* yang resisten terhadap semua antibiotik. Pasien dilakukan transfusi tukar pada usia 10 hari. Antibiotik kemudian diberikan kombinasi meropenem dan seftazidim berdasarkan hasil konsultasi dengan Departemen Patologi Klinik karena obat pilihan utama polimiksin intravena tidak tersedia di Indonesia. Pasien juga dikonsulkan ke Departemen Parasitologi untuk melihat kemungkinan infeksi jamur sistemik. Pada pemeriksaan fisik tidak ditemukan adanya *oral thrush* atau *diaper candidiasis*. Departemen Parasitologi menyarankan pemberian nistatin oral dengan dosis 2x0,25 mL (2x 25.000 IU) sebagai profilaksis untuk mencegah kolonisasi jamur pada saluran cerna. Pada usia 13 hari, hasil kultur darah ketiga *Pseudomonas aeruginosa* yang sensitif terhadap antibiotik meropenem dan seftazidim. Departemen Patologi Klinik menyarankan untuk melanjutkan salah satu antibiotik, yaitu meropenem dan menghentikan seftazidim. Klinis pasien saat itu stabil, tidak ada instabilitas suhu, mulai diberikan *trophic feeding* yang kemudian ditingkatkan perlahan. Pasien kemudian dipindahkan ke *special care nursery* (SCN 1).

Usia 15 hari terdapat episode apnea berulang meskipun pasien telah mendapat terapi aminofilin. Pasien kembali dipasang nasal CPAP. Pemeriksaan tidak

dijumpai penyebab apnea menunjukkan, Hb 10 g/dL dan 126000/ μ L. Transfusi *packed red cell* (PRC) diberikan untuk koreksi anemia. Usia 17 hari, episode apnea berkurang, nasal CPAP dilepas dan diberikan oksigen nasal kanul. Pada saat itu masih terdapat episode demam 38,2-38,5°C sehingga dipikirkan kemungkinan infeksi jamur sistemik. Pemeriksaan *swab* anal dijumpai jamur. Pasien diberikan antijamur sistemik flukonazol secara intravena dan dilakukan kultur jamur (kultur jamur baru dapat dilakukan 14 jam setelah dosis pertama flukonazol diberikan). Pada kasus ini, amfoterisin B tidak menjadi pilihan pertama obat antijamur karena hasil kreatinin agak tinggi. Usia 26 hari, tidak terdapat apnea berulang, maka oksigen dilepas. Pasien bebas demam selama 72 jam dan toleransi minum baik. Flukonazol diberikan secara intravena selama tujuh hari kemudian diberikan per oral. Hasil kultur darah jamur tidak tumbuh. Mero-penem dihentikan setelah 21 hari. Pasien pulang dengan kondisi baik pada usia 36 hari dengan flukonazol oral (direncanakan pemberian selama 21 hari), kafein sitrat, dan multivitamin.

Masalah klinis

Pengalaman klinis menunjukkan banyaknya neonatus kurang bulan yang mengalami infeksi jamur sistemik yang akan mempengaruhi lama perawatan, morbiditas, dan mortalitas. Pemberian terapi profilaksis antijamur terbukti menurunkan angka kejadian infeksi jamur sistemik.⁷ Efek samping, toksisitas, biaya, dan kemungkinan terbentuknya galur yang resisten menjadi hal utama yang harus dipertimbangkan dalam pemberian terapi profilaksis. Berdasarkan hal tersebut diajukan pertanyaan klinis sebagai berikut; Pada NKB yang memerlukan terapi profilaksis antijamur, apakah nistatin oral cukup efektif untuk mencegah terjadinya kolonisasi dan infeksi jamur sistemik.

Metode penelusuran

Prosedur pencarian literatur untuk menjawab masalah klinis tersebut adalah dengan menelusuri pustaka secara *online* dengan menggunakan instrumen pencari *Pubmed*, *Cochrane Library*, *Google*, dan *Yahoo*. Kata kunci yang digunakan adalah "*prophylaxis*", "*nystatin*", "*premature*", dan "*fungus infection*" dengan menggunakan batasan (limit): studi yang dilakukan

pada manusia, publikasi bahasa Inggris, dan batasan usia bayi baru lahir – 1 bulan.

Dengan metode tersebut pada awalnya didapatkan 38 artikel yang memenuhi kriteria. Penelusuran lebih lanjut dilakukan secara manual pada daftar pustaka yang relevan. Setelah penelusuran judul dan abstrak artikel-artikel tersebut, didapatkan empatbelas artikel yang relevan dengan masalah, terdiri dari tiga artikel uji klinis acak terkontrol, dua artikel metaanalisis, empat studi kasus kontrol, dan lima artikel telaah. *Level of evidence* ditentukan berdasarkan klasifikasi yang dikeluarkan oleh *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence*.⁸

Hasil penelusuran

Ganesan K dkk¹ melaporkan suatu studi retrospektif tidak acak dengan subjek kontrol yang melakukan terapi profilaksis dengan nistatin pada bayi dengan UG<33 minggu. Nistatin diberikan dengan dosis 1 ml (100.000 IU/ml) tiap 6 jam, diberikan per-oral 0,5 ml dan sisanya melalui selang orogastrik (*level evidence: 2b*). Nistatin tetap diberikan meskipun bayi belum mendapat asupan per oral, yang akan diteruskan hingga bayi tidak mendapatkan perawatan intensif. Nistatin tidak diberikan bila terdapat tanda-tanda peritonitis dan kemungkinan enterokolitis nekrotikans. Penelitian ini membagi dua kelompok subjek, kelompok pertama (grup A, n=724) tidak mendapat profilaksis nistatin tetapi diterapi dengan nistatin bila ditemukan kolonisasi kandida dan kelompok kedua (grup B, n=735) mendapat profilaksis nistatin. Pada kelompok profilaksis ditemukan penurunan tingkat kolonisasi yang bermakna bila dibanding kelompok tanpa profilaksis ($p<0,0001$). Usia mulai terjadinya kolonisasi tidak berbeda pada kedua kelompok. Kolonisasi pada saluran cerna (melalui pemeriksaan *swab* anal) juga menurun, dari 29,8% menjadi 14,8%. Penyebab kolonisasi yang utama adalah *Candida albicans* diikuti oleh *Candida parapsilosis*. Angka kejadian infeksi (kultur positif) pada kelompok profilaksis 1,8% dibanding 4,1% pada kelompok tanpa profilaksis ($p=0,008$). Angka mortalitas lebih tinggi pada kelompok tanpa profilaksis dibandingkan kelompok dengan profilaksis ($p<0,0001$).

Howell A dkk³ melakukan studi prospektif multisenter di unit perawatan neonatus di Australia dan New Zealand dari tahun 1993 hingga 2006 (*level evidence: 2b*). Insidens infeksi jamur sistemik pada

neonatus BLSR di Australia dan New Zealand yang menggunakan profilaksis nistatin, dibandingkan dengan neonatus di unit perawatan yang tidak menggunakan profilaksis nistatin. Didapatkan insidens infeksi jamur sistemik yang rendah pada bayi BLSR dan BLASR baik yang mendapat nistatin maupun yang tidak (Tabel 1). Profilaksis nistatin secara bermakna menurunkan insidens infeksi jamur sistemik. Penyebab infeksi jamur yang utama adalah *Candida spp*, terbanyak *Candida albicans* (62,7%) diikuti oleh *Candida parapsilosis* (33,1%). Mortalitas akibat sepsis oleh infeksi jamur sekitar 16,5%, 16,1% pada bayi BLSR dan 17% bayi BLASR. Tidak disebutkan dosis nistatin yang digunakan untuk profilaksis pada penelitian tersebut.

Ozturk MA dkk⁵ melakukan uji klinis acak terkontrol yang bertujuan untuk mengetahui tingkat kolonisasi dan infeksi pada kelompok yang mendapat

profilaksis nistatin dan tanpa profilaksis. Subjek dibagi secara acak menjadi kelompok A (kelompok yang dianggap sebagai karier jamur) dan B (kelompok yang mendapat profilaksis nistatin) sebelum usia 72 jam. Kelompok A kemudian dibagi lagi menjadi kelompok A1 yaitu kelompok yang tidak mendapat nistatin sama sekali dan kelompok A2 yang mendapat nistatin bila teridentifikasi sebagai karier jamur. Ditemukan tingkat kolonisasi lebih rendah pada kelompok yang mendapat profilaksis (6%) dibandingkan kelompok A1 (24,7%) dan kelompok A2 (13,8%). Dari hasil kultur yang ada tidak ditemukan spesies *Kandida* yang resisten terhadap nistatin. Kultur darah yang tumbuh lebih banyak ditemukan pada kelompok A, demikian pula dengan infeksi jamur sistemik (12,1% pada kelompok A dan hanya 1,8% pada kelompok B) (*level evidence: 1b*). Rangkuman hasil penelusuran tertera pada Tabel 2.

Tabel 1. Insidens infeksi jamur sistemik pada neonatus³

Neonatus	Dengan profilaksis (%)	Tanpa profilaksis (%)	Nilai p
Berat lahir sangat rendah	0,54	1,23	(p<0,001)
Berat lahir amat sangat rendah	1,23	2,67	(p<0,001)

Tabel 2. Rangkuman penelitian nistatin profilaksis pada neonatus

Penulis	Pasien	Jenis penelitian	Luaran	Hasil
Ozturk dkk ⁵ (2006)	3991 bayi 1596 prematur <37 minggu, 938 bayi VLBW	Uji klinis acak terkontrol (<i>level of evidence: 1b</i>) Subjek dibagi menjadi 2 kelompok, dibandingkan kelompok yang mendapat profilaksis nistatin dengan kelompok tanpa profilaksis nistatin	Insidens kandidiasis sistemik pada neonatus	Nistatin profilaksis menurunkan insidens kandidiasis sistemik pada neonatus dengan ELBW dan VLBW (p=0,004)
Ganesan dkk ¹ (1998-2003)	1459 bayi, usia gestasi <33 minggu	Studi kasus control retrospektif (<i>level of evidence: 2b</i>) Subjek dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok A (724 bayi, pre-profilaksis nistatin) dan kelompok B (735 bayi, mendapat profilaksis nistatin)	Kolonisasi jamur dan insidens infeksi jamur sistemik	Nistatin profilaksis menurunkan kolonisasi jamur dan infeksi jamur sistemik pada bayi prematur <33 minggu (p< 0,0001) Nistatin menurunkan tingkat kematian akibat infeksi jamur sistemik (p<0,0001)
Howell dkk ³ (1993-2006)	14.778 bayi <1500 g	Prospektif, multisenter (<i>level of evidence: 1b</i>) Senter yang menggunakan nistatin profilaksis dibandingkan dengan yang tidak menggunakan nistatin	Insidens pada senter yang menggunakan nistatin profilaksis. Insidens infeksi jamur di Australia dan New Zealand	Insidens infeksi jamur sistemik pada neonatus <1500 g dan <1000 g lebih rendah di unit yang menggunakan nistatin profilaksis (p<0,001)

Austin N dkk¹⁰ melakukan meta analisis terhadap empat uji klinis acak terkontrol mengenai penggunaan antijamur oral sebagai profilaksis. Dua uji klinis membandingkan pemberian profilaksis nistatin dengan plasebo, satu uji klinis membandingkan mikonazol oral dengan plasebo dan satu uji klinis membandingkan profilaksis nistatin dengan flukonazol. Keluaran primer yang dinilai adalah tingkat kolonisasi dan infeksi jamur sistemik. Pada uji klinis yang membandingkan nistatin dengan plasebo ditemukan insidens infeksi jamur sistemik menurun secara bermakna pada pemberian profilaksis nistatin (RR 0,19, IK 95% 0,14-0,27) namun angka kematian pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna. Keluaran sekunder berupa lamanya perawatan dan pemakaian ventilator tidak berbeda bermakna. Pada uji klinis yang membandingkan nistatin dan flukonazol tidak ditemukan perbedaan yang bermakna pada insidens infeksi jamur sistemik dan angka kematian. Meta analisis tersebut menyimpulkan masih perlu dilakukan uji klinis acak terkontrol untuk menentukan apakah nistatin dapat menurunkan insidens infeksi jamur sistemik dan mortalitas pada neonatus (*level evidence: 1a*).

Isaacs D¹¹ melakukan telaah yang bertujuan untuk menilai efikasi profilaksis antijamur untuk mencegah infeksi jamur sistemik pada neonatus. Pertanyaan yang akan dijawab adalah apakah diperlukan antijamur profilaksis dan jenis obat yang akan digunakan sebagai profilaksis. Pada telaah ini dilakukan evaluasi terhadap data yang berhubungan seperti insidens infeksi jamur sistemik, reaksi simpang dari penggunaan antijamur profilaksis dan faktor-faktor risiko yang dapat dihindari. Telaah dilakukan pada empat uji klinis acak terkontrol untuk menilai efikasi flukonazol sebagai antijamur profilaksis. Disimpulkan bahwa profilaksis flukonazol menurunkan insidens infeksi jamur sistemik pada neonatus (14,2% pada kelompok plasebo dan 3,1% pada kelompok profilaksis), mortalitas akibat infeksi jamur (14,6% pada kelompok plasebo dan 8,5% pada kelompok flukonazol), dan kolonisasi jamur dari 40,8% menjadi 11,9%. Profilaksis flukonazol diberikan selama 30 hari pada bayi dengan berat lahir <1500 g dan 45 hari pada bayi berat lahir <1000 g. Telaah dilakukan terhadap keamanan flukonazol, ditemukan flukonazol dosis 6 mg/kg/hari untuk terapi sepsis oleh candida menyebabkan dua bayi mengalami peningkatan kadar enzim hati dan dua bayi mengalami peningkatan kadar serum kreatinin, namun tidak ada terapi yang dihentikan. Telaah juga dilakukan terhadap

dua uji klinis acak terkontrol untuk mengetahui efikasi nistatin, didapatkan nistatin profilaksis efektif dan dapat ditoleransi dengan baik. Di temukan satu uji yang membandingkan flukonazol dan nistatin namun hanya dipublikasikan dalam bentuk abstrak (*level evidence: 2b*).

Pembahasan

Pencegahan infeksi jamur sistemik pada neonatus kurang bulan sangat penting karena infeksi jamur sistemik menyebabkan gangguan tumbuh kembang dan kematian terutama pada bayi berat lahir <1000 g (BLASR). Analisis multisenter yang dilakukan oleh *National Institute of Child Health and Human Development (NICHD)* di Amerika pada bayi dengan berat lahir <1000 gram didapatkan angka mortalitas 26% dan gangguan tumbuh kembang 57% pada neonatus dengan sepsis oleh kandida dan 53% pada neonatus dengan meningitis.^{12,13} Sepsis oleh kandida menyebabkan gangguan tumbuh kembang lebih besar dibandingkan dengan sepsis oleh mikroorganisme yang lain.¹³

Penyebab utama infeksi jamur sistemik pada neonatus adalah *Candida spp*. Hasil kultur menunjukkan *Candida albicans* dan *Candida parapsilosis* sebagai penyebab terbanyak. Kematian yang disebabkan oleh kedua spesies tersebut tidak berbeda bermakna. Meskipun demikian, beberapa hasil studi menemukan telah terjadi pergeseran penyebab infeksi dari *Candida albicans* menjadi *non C.albicans*.^{4,14} Wahyuningsih R dkk⁴ menemukan penyebab terbanyak di Indonesia adalah *Candida tropicalis*. Gambaran klinis infeksi jamur pada neonatus berbeda pada infeksi yang bersifat kongenital dan nosokomial. Kandidiasis kongenital jarang terjadi. Gejala yang paling sering dilaporkan adalah kandidiasis mukokutaneus.¹⁴ Infeksi nosokomial oleh jamur memiliki gejala yang serupa dengan sepsis bakterial sehingga sering terjadi keterlambatan diagnosis dan terapi.¹⁶ Faktor risiko terjadinya infeksi jamur sistemik pada neonatus, antara lain kolonisasi jamur di beberapa lokasi, intubasi endotrakea lama, penyakit atau operasi pada saluran pencernaan, pemakaian antibiotik spektrum luas, pemakaian H2-bloker dan *proton-pump inhibitor (PPI)*, dan pemakaian nutrisi parenteral lama atau puasa lama.¹⁴ Analisis univariat yang dilakukan oleh Manzoni P dkk⁶ menemukan bahwa neonatus kurang

bulan dan berat lahir rendah merupakan faktor risiko utama. Faktor risiko lain adalah kolonisasi di kateter vena sentral, lama perawatan di NICU, lama terapi oksigen, kultur positif pada aspirasi cairan lambung dan endotrakeal, dan adanya sepsis bakterial. Hal penting yang ditemukan dari studi tersebut adalah pemakaian kateter vena sentral akan meningkatkan risiko sepuluh kali untuk terjadinya infeksi jamur sistemik pada neonatus.

Pada kasus yang kami sajikan, memiliki faktor risiko untuk terkena infeksi jamur sistemik yaitu lahir kurang bulan (UG 29 minggu) dengan berat lahir 1020 g (<1500 g), sepsis berat disebabkan bakteri Gram negatif, perawatan lama di NICU (13 hari), pemakaian antibiotik spektrum luas (16 hari), pemakaian ranitidin, dan pemakaian kateter vena sentral dan perifer yang lama.

Baku emas untuk diagnosis infeksi jamur sistemik adalah jamur dari biakan cairan tubuh seperti darah, urin, cairan *serebrospinalis*, atau cairan tubuh lainnya yang diambil secara steril untuk mengurangi terjadinya kontaminasi. Pemeriksaan biakan memiliki keterbatasan karena hasil pada umumnya didapat lebih dari 36 jam dan memberikan hasil negatif palsu pada infeksi jamur yang berat. Kultur darah jamur menunjukkan hasil negatif pada 50% kasus meningoensefalitis yang disebabkan oleh jamur. Pemeriksaan mikroskopik cairan *serebro-spinalis* juga sering ditemukan dalam batas normal.¹⁴ Terdapat pemeriksaan diagnostik lain seperti pemeriksaan DNA jamur dan antibodi jamur atau komponen dinding sel jamur, namun belum dapat dilakukan pada neonatus. Pada kasus yang diduga kuat terdapat infeksi jamur sistemik dapat dilakukan pemeriksaan tambahan lain seperti pemeriksaan retina (ditemukan *fungus ophthalmitis* atau retinitis) dan ultrasonografi ginjal (gambaran khas ditemukan adanya *renal fungus ball*).¹⁶ Pada kasus kami dilakukan pemeriksaan apusan anal jamur dengan hasil sel jamur positif yang menunjukkan kolonisasi jamur pada saluran cerna. Pemeriksaan biakan jamur dari spesimen darah memberikan hasil negatif, kemungkinan disebabkan biakan dilakukan setelah pemberian antijamur flukonazol. Selain itu, jamur sering tumbuh pada organ-organ tertentu dalam tubuh tetapi tidak masuk ke dalam aliran darah sehingga tidak dapat dideteksi melalui pemeriksaan biakan spesimen darah.

Studi oleh Borderon JC dkk⁷ menunjukkan bahwa pencegahan terhadap kolonisasi jamur akan mencegah

infeksi jamur sistemik pada neonatus. Kolonisasi jamur positif apabila ditemukan jamur pada apusan liang telinga, *swab* rektum, feses, urin, aspirasi cairan lambung, sekret nasofaring dan endotrakea, pada kultur kateter dan lokasi tubuh yang diduga terinfeksi. Kolonisasi lebih dari tiga lokasi diklasifikasikan sebagai multipel.⁶

Pada prinsipnya, pencegahan infeksi jamur sama dengan tindakan untuk mencegah infeksi pada umumnya seperti cuci tangan, tindakan aseptis dan antisepsis saat melakukan tindakan pada pasien. Selain itu, dapat dilakukan tindakan untuk memodifikasi faktor risiko, misalnya penggunaan antibiotik yang rasional, menghindari puasa dan pemakaian intubasi lama serta penggunaan antihistamin H2. Pencegahan khusus dapat dilakukan dengan memberikan antijamur seperti flukonazol dan nistatin untuk mencegah terjadinya kolonisasi.^{10,16} Nistatin merupakan antijamur yang bekerja lokal, tidak diabsorpsi sistemik, diisolasi dari bakteri *Streptomyces noursei* pada tahun 1950. Nistatin bekerja dengan mengikat ergosterol yang merupakan komponen utama dinding sel jamur. Pada konsentrasi yang cukup, akan membentuk pori pada membran sel jamur yang menyebabkan kebocoran kalium dan kematian sel jamur.^{15,17} Pemberian nistatin oral bertujuan menurunkan kolonisasi jamur di saluran cerna. Dosis yang dianjurkan untuk profilaksis 3x1ml (100.000 IU/ml).¹² Berdasarkan *Neonatal Pharmacopoeia* yang diterbitkan oleh *Royal Women's Hospital*, Melbourne, dosis nistatin profilaksis diberikan 2x1 ml (100.000 IU/ml).⁹ Howell A dkk³ menemukan bahwa nistatin profilaksis yang diberikan segera dalam usia 72 jam pertama menurunkan tingkat infeksi bila dibandingkan dengan pemberian nistatin setelah terjadinya kolonisasi (3,6% versus 13,9%; p=0.01). Hingga saat ini belum ditemukan efek samping pemberian nistatin pada neonatus. Meskipun demikian, analisis meta oleh Austin N dkk¹⁰ menyarankan studi lebih lanjut untuk pemberian nistatin profilaksis pada bayi berat lahir rendah. Pada kasus kami tidak dilakukan pemeriksaan *swab* jamur awal sebelum diberikan nistatin sehingga tidak diketahui apakah kolonisasi jamur telah terjadi sebelum pemberian profilaksis nistatin. Dalam perjalanan penyakitnya, meskipun telah diberikan nistatin selama enam hari, apusan anal jamur tetap positif. Pemberian nistatin profilaksis tidak efektif, kemungkinan disebabkan telah terjadi kolonisasi jamur karena profilaksis diberikan setelah bayi berusia lebih dari 72 jam.

Profilaksis ditujukan pada bayi dengan berat lahir kurang dari 1000 gram dan atau usia gestasi kurang dari 27 minggu, dimulai segera setelah lahir dan dilanjutkan hingga usia enam minggu. Bayi dengan berat lahir 1000-1500 gram dapat diberikan profilaksis bila memakai kateter vena sentral dan mendapat antibiotik selama lebih dari tiga hari.¹² Analisis meta oleh Clerihew L dkk¹⁶ menemukan penurunan infeksi jamur sistemik yang signifikan pada bayi yang mendapat profilaksis (RR 0,23; IK 95% 0,11-0,46) dengan pilihan antijamur utama flukonazol. Dosis, interval, dan lama pemberian flukonazol profilaksis bervariasi, dan sampai saat ini belum ada kesepakatan di antara para ahli.¹⁸ Kaufman D dkk¹⁹ menyarankan pemberian flukonazol profilaksis dengan dosis 3 mg/kg secara intravena dua kali seminggu. Flukonazol profilaksis hanya direkomendasikan pada populasi dengan faktor risiko tinggi terkena infeksi jamur sistemik. Flukonazol diabsorpsi secara sistemik, sehingga perlu diperhatikan kemungkinan timbulnya efek samping, dengan memantau fungsi hati dan fungsi ginjal, serta kemungkinan timbulnya galur jamur yang resisten terhadap flukonazol.^{18,19}

Kesimpulan

Nistatin oral menjadi pilihan alternatif utama sebagai profilaksis infeksi jamur sistemik karena sifat yang dimiliki yaitu bereaksi lokal dan tidak diabsorpsi (sistemik), murah, mudah diberikan, dan aman, meskipun pemakaiannya sebagai prosedur rutin masih memerlukan uji klinis lebih lanjut. Pada contoh kasus pemberian profilaksis nistatin tidak berhasil karena beberapa kemungkinan seperti keterlambatan pemberian terapi profilaksis, dosis yang diberikan relatif rendah dan kondisi pasien dengan banyak faktor risiko untuk terjadinya infeksi jamur sistemik.

Pemakaian flukonazol sebagai profilaksis infeksi jamur sistemik pada neonatus harus dibatasi pada kelompok risiko tinggi dengan insidens infeksi jamur sistemik yang tinggi untuk mencegah terbentuknya galur jamur yang resisten terhadap flukonazol. Di Indonesia, dengan adanya keterbatasan jenis antijamur yang tersedia, penggunaan flukonazol sebagai profilaksis harus dipertimbangkan dengan lebih hati-hati mengingat kemungkinan timbulnya galur jamur yang resisten dengan flukonazol.

Daftar Pustaka

1. Ganesan K, Harigopal S, Neal T, Yoxall CW. Prophylactic oral nystatin for preterm babies under 33 weeks gestation decrease fungal colonization and invasive fungaemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F275-8.
2. Mahieu LM, Van Gasse N, Wildemeersch D, Jansens H, Leven M. Number of sites of perinatal *Candida* colonization and neutropenia are associated with nosocomial candidemia in the neonatal intensive care unit patient. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11:1-6.
3. Howell A, Isaacs D, Halliday R, The Australasian Study Group for Neonatal Infections. Oral nystatin prophylaxis and neonatal fungal infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F429-33.
4. Wahyuningsih R, Rozalyani A, El Jannah SM, Amir I, Prihartono J. Kandidemia pada neonatus yang mengalami kegagalan terapi antibiotik. *Maj Kedokt Indon* 2008;58:110-5.
5. Ozturk MA, Gunes T, Koklu E, Cetin N, Koc N. Oral nystatin prophylaxis to prevent invasive candidiasis in neonatal intensive care unit. *Mycoses* 2006;49:484-92.
6. Manzoni P, Farina D, Leonessa ML, d'Oulx EA, Galletto P, Mostert M, dkk. Risk factors for progression to invasive fungal infection in preterm neonates with fungal colonization. *Pediatrics* 2006;118:2359-64.
7. Borderon JC, Therizol-Ferly M, Saliba E, Laugier J, Quentin R. Prevention of *Candida* colonization prevents infection in a neonatal unit. *Biol Neonate* 2003;84:37-40.
8. Oxford Centre of Evidence-based Medicine. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine levels of evidence. Maret 2009 [diakses tanggal 29 November 2009]. Diunduh dari: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
9. Fary R, Smith R. Neonatal pharmacopoeia. Edisi ke-2. Melbourne: Royal Women's Hospital; 2006. h. 63.
10. Austin N, Darlow BA, McGuire W. Prophylactic oral/topical non-absorbed antifungal agents to prevent invasive fungal infection in very low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD003478. DOI:10.1002/14651858.CD003478.pub3.
11. Isaacs D. Fungal prophylaxis in very low birth weight neonates: nystatin, fluconazole or nothing? *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:246-50.
12. Kaufman D. Prevention of invasive *Candida* infections in preterm infants: the time is now. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:393-9.
13. Stoll BJ, Hansen NI, Adam-Chapman I. Neurodevelopmental and growth impairment among

- extremely low birth weight infants with neonatal infection. JAMA 2004;292:2357-65.
14. Brecht M, Clerihew L, McGuire W. Prevention and treatment of invasive fungal infection in very low birthweight infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2009;94:F65-9.
 15. Kicklighter SD. Antifungal agents and fungal prophylaxis in the neonate. NeoReviews 2002;3:e249-54.
 16. Clerihew L, Austin N, McGuire W. Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality dan morbidity in very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD003850. DOI:10.1002/14651858.CD003850.pub3.
 17. White TC, Marr KA, Bowden RA. Clinical, cellular, and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. Clin Microbiol Rev 1998;11:382-402.
 18. Reed BN, Caudle KE, Rogers PD. Fluconazole prophylaxis in high-risk neonates. Ann Pharmacother. 2010;44:178-84.
 19. Kaufman D, Boyle R, Hazen KC, Patri JT, Robinson M, Grossman LB. Twice weekly fluconazole prophylaxis for prevention of invasive *Candida* infection in high-risk infants of <1000 grams birth weight. J Pediatr 2005;147:172-9.