

# Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Mortalitas 30 Hari pada Pasien Sakit Kritis dengan Kandidiasis Invasif yang Dirawat di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo (RSCM)

## *Factors Related to 30 day Mortality in Critically Ill Patients with Invasive Candidiasis in Cipto Mangunkusumo Hospital*

Ardi Ardian<sup>1</sup>, Ceva W Pitoyo<sup>2</sup>, Dita Adhitaningsih<sup>3</sup>, Widayat Djoko Santoso<sup>4</sup>, Siti Setiati<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>2</sup>Divisi Respiriologi dan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>3</sup>Departemen Medik Anestesi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>4</sup>Divisi Tropik Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

<sup>5</sup>Unit Epidemiologi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

### Korespondensi:

Ceva W Pitoyo. Divisi Respiriologi dan Penyakit Kritis, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo. Jl. Diponegoro no 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: cevawpitoyo@gmail.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Tingkat mortalitas kandidiasis invasif mencapai 30-70%. Setiap studi menunjukkan tingkat mortalitas yang berbeda pada studi dan sampel yang berbeda. Belum ada data mengenai profil dan analisis faktor mortalitas kandidiasis invasif pada pasien sakit kritis. Studi ini bertujuan untuk memberikan informasi profil kandidiasis invasif pada pasien sakit kritis beserta faktor faktor yang berpengaruh terhadap mortalitas sebagai upaya untuk meningkatkan kualitas tata laksana pasien sakit kritis dengan kandidiasis invasif.

**Metode.** Desain penelitian adalah potong lintang, mengumpulkan data dari rekam medis pada seratus dua pasien sakit kritis dengan kandidiasis invasif. Pasien kandidiasis invasif adalah pasien dengan hasil kultur darah dan atau kultur cairan tubuh normal steril positif jamur spesies *Candida*. Data yang dikumpulkan meliputi data usia, spesies jamur candida penyebab, faktor risiko kandidiasis invasif, serta data faktor yang berpengaruh terhadap mortalitas yang meliputi ada tidaknya kondisi sepsis, nilai APACHE, ada tidaknya kondisi gagal napas, ada tidaknya gagal ginjal, waktu pemberian terapi antijamur, *Charlson Index*, dan tempat perawatan (ICU atau Non ICU). Uji analisis bivariat dengan uji *chi square* dilakukan terhadap masing masing faktor, yang dilanjutkan dengan uji multivariat regresi logistik untuk menilai faktor yang paling berhubungan terhadap mortalitas 30 hari.

**Hasil.** Dari 102 sampel penelitian didapatkan laki laki 52,9% dan perempuan 47,1%. Median usia 53 tahun dengan angka mortalitas 68,6%. Spesies candida penyebab terbanyak adalah *Candida tropicalis* (34,3%) dan *Candida parapsilosis* (29,4%), tiga faktor risiko kandidiasis invasif terkait penyakit dasar adalah sepsis (78,9%), keganasan (42,15%), diabetes melitus (29,4%) sedangkan yang terkait terapi atau tata laksana adalah penggunaan antibiotik spektrum luas (99%), kateter vena sentral (77,5%), serta pemberian nutrisi parenteral (70,6%). Pada analisis multivariat regresi logistik, faktor yang paling berpengaruh terhadap mortalitas adalah sepsis berat (p 0,001, OR 7,7, IK95% 2,4 – 24,7), *Charlson Index*  $\geq 3$  (p 0,022, OR 3,5, IK95% 1,2 – 10,2), dan gagal napas (p 0,066, OR 2,733 IK95% 0,9 – 8,0).

**Simpulan.** Pada pasien sakit kritis dengan kandidiasis invasif yang dirawat di RSCM, laki laki lebih banyak dari pada perempuan, dengan median usia 53 tahun, dan angka mortalitas 68,6%. Spesies candida terbanyak penyebab infeksi adalah *Candida tropicalis* dan *Candida parapsilosis*. Faktor risiko kandidiasis invasif terbanyak terkait penyakit dasar adalah sepsis sedangkan terkait terapi atau tata laksana adalah penggunaan antibiotik spektrum luas. Faktor faktor yang berhubungan dengan mortalitas 30 hari adalah kondisi sepsis berat dan *Charlson index*  $\geq 3$ .

**Kata Kunci:** faktor mortalitas, kandidiasis invasif, sakit kritis

## ABSTRACT

**Introduction.** Mortality rate of invasive candidiasis is still high, approximately 30-70%. Every study has a variety mortality rate depend on study design and sample. There is no data in Indonesia about profile and mortality factors analysis in critically ill patients with invasive candidiasis.

**Methods.** The Study design was cross sectional. We studied 102 hospitalized critically ill patients with invasive candidiasis. The demographic, clinical and laboratory data, the risk factors for invasive candidiasis and the outcome of each patient in 30 days were recorded. An analysis bivariate with chi square or Fisher's test was carried out to analyse some factors such as age > 60 years old, severe sepsis, APACHE score > 20, respiratory failure, renal failure, delayed antifungal treatment > 72 hours after positive culture, Charlson index score, and ICU or non ICU patients. The logistic regression of multivariate analysis was carried out to identify the most influence of all mortality factors.

**Results.** Among 102 identified sample, the majority was male (52.9%), the median age was 53 years old and the mortality rate was 68,6%. Laboratory candida findings came from blood sample (candidemia) (98.03%), liquor cerebrospinal (1.5%) and retina exudate (1.5%). The most common candida species were candida non albicans especially *Candida tropicalis* (34.3%) and *Candida parapsilosis* (34.3%). The risk factors for invasive candidiasis from this study related to underlying disease were sepsis (78.9%), malignancy (42.15%), diabetes mellitus (29.4%) and related to therapy or treatment were the usage of broad spectrum antibiotic (99%), central vein catheter (77.5%), and parenteral nutrition (70.6%). The result from multivariate analysis, severe sepsis ( $p$  0.001, OR 7.7, IK95% 2.4 – 24.7), Charlson Index  $\geq 3$  ( $p$  0.022, OR 3.5, IK95% 1.2–10.2), and respiratory failure ( $p$  0.066, OR 2.7 IK95% 0.9 – 8.0) were independently associated with mortality.

**Conclusions.** In Cipto Mangunkusumo hospital, most critically ill patients with invasive candidiasis was male, median age was 53 years old, and mortality rate was 68,6%. The most species candida caused infection were *Candida tropicalis* and *Candida parapsilosis*. The most risk factors of invasive candidiasis from underlying disease was sepsis and from the treatment was the usage of broad spectrum antibiotic. Severe sepsis, and Charlson index  $\geq 3$  were associated with a 30 day mortality in critically ill patients with invasive candidiasis.

**Keywords:** critically ill, invasive candidiasis, mortality factors

## PENDAHULUAN

Kandidiasis invasif merupakan penyakit jamur oportunistik spesies candida yang mengancam jiwa, biasa menyerang pada pasien rawat inap, terutama pasien dengan penyakit dasar yang berat. Pasien sakit kritis merupakan kelompok risiko tinggi terinfeksi jamur candida selain karena status imunologis yang rentan, juga karena berbagai tata laksana invasif yang diterima selama perawatan.<sup>1</sup> Beberapa penelitian epidemiologi menunjukkan telah terjadi peningkatan angka kejadian infeksi jamur selama 10 tahun terakhir. Studi *Extended Prevalence of Infection in Intensive Care* (EPIC II) tahun 2007 menyebutkan angka kandidiasis invasif adalah 17%, peringkat ketiga setelah infeksi *Staphylococcus aureus* dan *Pseudomonas sp.*<sup>2</sup>

Karakteristik geografis suatu wilayah berperan didalam distribusi spesies jamur candida penyebab infeksi. Wilayah Australia, Amerika Utara dan Selatan spesies utama penyebab infeksi adalah *Candida Glabrata*, sedangkan di benua Eropa, *Candida Albicans* merupakan isolat utama penyebab infeksi.<sup>3</sup> Beberapa studi di RSCM yang dilakukan oleh Wahyuni dkk di bagian perinatologi, Mursinah dkk dibagian ICU dewasa, dan Singh dkk pada pasien penyakit dalam menyebutkan bahwa *Candida Tropicalis* merupakan spesies terbanyak penyebab infeksi.

Angka mortalitas pasien kandidiasis invasif bervariasi dari berbagai studi mortalitas dan tergantung pada sampel dan desain studi yang dilakukan. Angka mortalitas berkisar 30–70%, dengan median waktu kematian kurang

lebih tujuh hari setelah infeksi. Beberapa studi mortalitas menyebutkan beberapa faktor yang berhubungan dengan mortalitas awal (kurang dari 7 hari setelah infeksi) dan mortalitas lanjut (hari ke-8 sampai dengan hari ke-30) antara lain usia lanjut, gagal napas (ventilasi mekanik), keterlambatan terapi anti jamur, tingkat komorbiditas (*Charlson Index*), cadangan fisiologis tubuh saat infeksi (nilai APACHE), gagal ginjal, kondisi sepsis, serta perawatan ICU.<sup>4</sup> Adanya karakteristik penyebaran spesies jamur candida sebagai penyebab infeksi berdasarkan geografis, serta belum adanya studi tentang faktor mortalitas kandidiasis invasif pada pasien sakit kritis yang dilakukan di Indonesia menjadi alasan untuk dilakukannya studi ini. Sampel studi ini tidak hanya pada pasien sakit kritis yang menjalani perawatan di ICU, melainkan juga pasien sakit kritis yang dirawat di ruang perawatan biasa akibat keterbatasan ruang rawat ICU yang ada.

## METODE

Studi *cross sectional* dilakukan pada pasien sakit kritis dengan kandidiasis invasif, yaitu pasien sakit kritis dengan ditemukannya jamur candida pada kultur darah atau kultur cairan tubuh yang normal steril yang dirawat di RSCM mulai Januari 2012 sampai dengan Mei 2016. Data didapatkan dari rekam medis pasien.

Berdasarkan data rekam medis yang didapatkan, dilakukan pencatatan data yang meliputi identitas, usia, klinis saat terdiagnosa kandidiasis invasif, diagnosa penyakit

dasar, data pendukung seperti laboratorium darah rutin dan kimia darah, kultur mikrobiologis berbagai spesimen yang ada, terapi dan tindakan yang diterima oleh pasien selama perawatan, tempat perawatan (ICU, HCU, ruang rawat biasa) dan luaran dari pasien (meninggal atau hidup) saat hari ke 30 sejak kultur positif. Dari data dasar yang diperoleh dilanjutkan dengan pengolahan data yaitu analisis profil yang meliputi jenis kelamin, usia, spesies jamur candida penyebab, identifikasi faktor risiko, jenis dan waktu pemberian antijamur, serta luaran (output) dari pasien. Tingkat komorbiditas dinilai dengan *Charlson Index*, nilai APACHE dihitung berdasarkan data klinis dan laboratorium saat terdiagnosa kandidiasis invasif, ada tidaknya gagal napas, ada tidaknya gagal ginjal, ada tidaknya sepsis berat (syok sepsis dan atau kegagalan organ), tempat perawatan ICU dan non ICU, waktu pemberian terapi antijamur.

Data yang didapatkan selanjutnya dianalisis dengan menggunakan program SPSS for windows. Uji bivariate dilakukan dengan menggunakan uji *Chi square*. Selanjutnya, pada variabel dengan nilai  $p < 0,25$  dari hasil uji bivariat, dilakukan uji multivariat regresi logistik untuk menilai faktor yang paling berpengaruh terhadap mortalitas.

Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian Kesehatan FKUI-RSCM dengan nomor 572/UN2.F1/ETIK/2016.

## HASIL

Didapatkan total sampel sebanyak 102 pasien dengan karakteristik seperti terlihat pada Tabel 1 dan 2. Dari total 102 sampel tersebut, didapatkan beberapa faktor risiko kandidiasis invasif yang disajikan pada Tabel 3. Selanjutnya dilakukan analisis bivariat terhadap delapan faktor mortalitas dan didapatkan lima faktor yang berhubungan dengan mortalitas, yaitu sepsis berat, APACHE score  $>20$ , gagal napas, gagal ginjal, *Charlson index*  $\geq 3$ , serta keterlambatan anti jamur lebih dari 72 jam (Tabel 4).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	N= 102
<b>Jenis Kelamin, n (%)</b>	
Laki laki	54 (52,9)
Perempuan	48 (47,1)
<b>Usia, tahun, median (rentang)</b>	53 (18 – 81)
<b>Luaran, n (%)</b>	
Hidup	32 (31,4)
Meninggal	70 (68,6)
<b>Tempat rawat, n (%)</b>	
Bangsar	60 (58,8)
ICU	26 (25,5)
HCU	10 (9,8)
IGD	5 (4,9)
ICCU	1 (1,0)
<b>Jenis candida penyebab, n (%)</b>	
Candida sp	10 (9,8)
Candida Parapsilosis	30 (29,4)

Karakteristik	N= 102
Candida Tropicalis	35 (34,3)
Candida Krusei	5 (4,9)
Candida Glabrata	1 (1,0)
Candida Albicans	21 (20,6)
<b>Isolasi jamur candida, n (%)</b>	
Darah	100 (97)
Cairan cerebrospinal	1 (1,5)
Cairan exudat retina	1 (1,5)

Tabel 2. Karakteristik subjek penelitian berdasarkan tempat rawat

Karakteristik	Tempat Rawat	
	ICU (n= 26)	Non ICU* (n=76)
<b>Jenis Kelamin, n (%)</b>		
Laki laki	20 (76,9)	34 (44,7)
Perempuan	6 (23,1)	42 (55,3)
<b>Usia (th), median (rentang)</b>	46 (18 – 68)	56 (20 – 81)
<b>Luaran, n (%)</b>		
Hidup, n (%)	9 (34,6)	23 (30,3)
Meninggal, n (%)	17 (65,4)	53 (69,7)
<b>Jenis candida penyebab, n (%)</b>		
Candida sp	5 (19,2)	5 (6,6)
Candida Parapsilosis	7 (26,9)	23 (30,3)
Candida Tropicalis	9 (34,6)	26 (34,2)
Candida Krusei	0	5 (6,6)
Candida Glabrata	0	1 (1,3)
Candida Albicans	5 (19,3)	16 (21,2)
<b>Terapi Antijamur, n (%)</b>		
<72 jam	9 (34,6)	23 (30,3)
>72 jam	17 (65,4)	53 (69,7)

\*Non ICU: IGD, HCU, Ruang rawat

Tabel 3. Faktor risiko kandidiasis invasif

Faktor risiko	N (%)
Diabetes mellitus	30 (29,4)
Kateter vena sentral	79 (77,5)
Nutrisi parenteral	72 (70,6)
Antibiotik spektrum luas	101 (99)
Pasca operasi bedah mayor	34 (33,3)
Terapi kortikosteroid	19 (18,6)
Trakheostomi	8 (7,8)
HIV, n (%)	5 (4,9)
Sepsis berat, n (%)	80 (78,9)
Keganasan, n (%)	43 (42,15)

Tabel 4. Analisis bivariat faktor mortalitas pada pasien sakit kritis dengan kandidiasis invasif

Variabel	p	OR (IK 95%)
Sepsis berat	0,001	7,9 (2,8 – 22,6)
APACHE $>20$	0,011	4,2 (1,3 – 13,3)
Gagal napas	0,025	2,8 (1,1 – 7,2)
Gagal ginjal	0,357	1,75 (0,5 – 5,8)
Keterlambatan antijamur*	0,023	2,75 (1,1 – 6,7)
Usia $> 60$ th	0,546	0,8 (0,3 – 1,8)
<i>Charlson index</i> $> 3$	0,028	2,7 (1,1 – 6,7)
Perawatan ICU	0,571	0,75 (0,3 – 2,0)

\*Keterlambatan pemberian antijamur lebih dari 72 jam sejak hasil kultur (+) keluar

Tabel 5. Analisis multivariat faktor mortalitas 30 hari pada pasien sakit kritis dengan kandidiasis invasif

Variabel	p	OR	IK 95%
Gagal napas	0,066	2,7	0,9 – 8,0
Sepsis berat	0,001	7,7	2,4 – 24,7
<i>Charlson index</i> $> 3$	0,022	3,5	1,2 – 10,2
Keterlambatan antijamur*	0,089	2,6	0,8 – 7,8
APACHE $>20$	0,230	2,2	0,6 – 8,2

## DISKUSI

Kandidiasis invasif pada studi ini lebih banyak terjadi pada laki laki (52,9%) dibandingkan perempuan (47,1%). Hasil ini serupa dengan beberapa studi kandidiasis invasif yang ada, umumnya laki laki lebih banyak daripada perempuan. Tetapi dari beberapa studi yang sudah ada seperti di India, Barcelona, dan norwegia, umumnya tidak didapatkan hubungan antara jenis kelamin dengan mortalitas kandidiasis invasif.<sup>5,6</sup> Studi epidemiologi pasien sakit kritis yang berbasis populasi yang dilakukan di Canada menyebutkan bahwa angka kejadian sakit kritis lebih banyak terjadi pada laki laki daripada perempuan tetapi penolakan terhadap perawatan di ICU dan tata laksana agresif lebih banyak terjadi pada perempuan.<sup>7</sup>

Angka mortalitas pada studi ini adalah 68,6%, dengan faktor risiko penyakit terbanyak adalah sepsis berat (78,9%). Angka mortalitas pada studi ini sesuai dengan beberapa studi mortalitas kandidiasis invasif, dimana angka mortalitas berkisar antara 30 – 70%. Dimana mortalitas akan semakin meningkat dengan adanya kondisi sepsis disertai dengan faktor risiko yang multipel, hal ini dikarenakan perawatan pasien sepsis terlebih yang disertai dengan komplikasi gagal organ akan diikuti dengan berbagai tata laksana yang semakin meningkatkan risiko infeksi kandidiasis invasif.<sup>4</sup>

Selain dari darah (kandidemia), pada studi ini didapatkan sampel yang positif dari cairan serebrospinal dan eksudat retina, kondisi ini merupakan suatu bentuk kandidiasis diseminata meskipun pada kultur darah nya tidak didapatkan hasil yang positif.<sup>9</sup> Selain itu, pada studi ini didapatkan jenis spesies candida yang terbanyak sebagai penyebab infeksi adalah *Candida tropicalis* dan *Candida parapsilosis*. Dominasi *Candida tropicalis* sebagai penyebab infeksi sesuai dengan studi sebelumnya yang telah dilakukan, di RSCM yaitu studi kandidiasis invasif oleh Mursinah dkk pada pasien ICU dewasa dan studi Sigh dkk pada studi faktor risiko penyakit jamur invasif di RSCM. Tetapi tingginya infeksi oleh *Candida parapsilosis* merupakan suatu temuan baru, beberapa kemungkinan penyebabnya antara lain adanya wabah nosokomial atau karena perawatan kateter pada pasien rawat inap yang kurang optimal. Selain itu penggunaan nutrisi parenteral pada pasien sakit kritis juga merupakan faktor risiko infeksi *Candida parapsilosis*, dimana solusi hiperalimentasi dari cairan parenteral merupakan tempat ideal bagi pertumbuhan jamur candida spesies *Candida parapsilosis*.<sup>10,11</sup>

Pada uji terhadap faktor faktor yang berhubungan dengan mortalitas, pada analisis bivariat dari 8 faktor yang diteliti, terdapat 5 faktor dengan nilai  $p < 0,05$  yaitu kondisi sepsis berat, nilai APACHE lebih dari 20, gagal napas,

*Charlson index*  $\geq 3$ , dan keterlambatan terapi antijamur  $> 72$  jam. Sesuai dengan studi mortalitas yang ada bahwa sepsis berat apapun penyebabnya baik bakteri ataupun jamur mempunyai tingkat mortalitas yang tinggi, terlebih jika disertai dengan komplikasi gagal organ seperti gagal napas, ginjal atau liver yang akan menurunkan fungsi cadangan fisiologis tubuh yang ditunjukkan dengan nilai APACHE yang tinggi. Adanya komorbiditas yang ditunjukkan dengan *Charlson index* berpengaruh terhadap kematian, dimana semakin tinggi nilai *Charlson index* menunjukkan makin tinggi komorbiditas dan semakin meningkatkan mortalitas.

Terapi anti jamur baik waktu pemberian maupun jenis preparat yang diberikan perlu mendapatkan perhatian pada studi ini. Terapi antijamur pada kandidiasis invasif sesuai studi oleh Kim dkk, yang mempelajari hubungan waktu pemberian antijamur dengan mortalitas, menyimpulkan 72 jam merupakan waktu maksimal untuk pemberian antijamur, karena pemberian lebih dari 72 jam terbukti akan meningkatkan mortalitas.<sup>12</sup> Sedangkan pada studi ini 69,7% sampel pasien di ruangan non ICU dan 65,4% pasien di ICU mendapatkan terapi anti jamur lebih dari 72 jam sejak hasil kultur positif. Jenis antijamur yang diberikan juga perlu mendapatkan perhatian, karena menurut petunjuk IDSA 2016 pilihan anti jamur untuk pasien kandidiasis invasif dengan sakit kritis atau dengan hemodinamik yang tidak stabil adalah ekinokandin dibandingkan flukonazol.<sup>13</sup> Sementara pada studi ini 82,7% pasien mendapatkan antijamur jenis flukonazol.

Pada uji multivariat regresi logistik terdapat 3 faktor yang berhubungan dengan mortalitas yaitu berturut turut sepsis berat ( $p < 0,001$ , OR 7,7 IK95% 2,4 – 24,7), nilai *Charlson Index*  $\geq 3$  ( $p < 0,022$ , OR 3,5 IK 95% 1,2 – 10,2) serta gagal napas ( $p < 0,066$  OR 2,7, IK 0,9 – 8,0), dari ketiga faktor tersebut yang mempunyai hubungan dengan mortalitas adalah sepsis berat serta nilai *Charlson Index*  $\geq 3$ . Meskipun 3 faktor lainnya yaitu nilai APACHE, gagal napas dan keterlambatan anti jamur tidak berhubungan dengan mortalitas, tetapi kondisi sepsis berat biasanya disertai dengan gagal organ salah satunya gagal napas. Selain itu kegagalan organ yang menyertai akan disertai dengan nilai APACHE yang meningkat. Jadi meskipun dalam uji multivariat disimpulkan tidak berhubungan, tetapi sebetulnya kondisi gagal napas dan nilai APACHE yang tinggi merupakan bagian dari kondisi sepsis berat.

Keterbatasan penelitian ini adalah karena desain penelitian potong lintang dimana desain studi ini memiliki kelemahan hubungan temporal antara risiko dan efek yang tidak tegas karena pengukuran dilakukan pada satu waktu yang sama.<sup>14</sup> Jumlah sampel yang kurang juga menjadi

kelemahan dari studi ini karena beberapa faktor seperti gagal ginjal, usia dan perawatan ICU pada penghitungan *power* penelitian masih dibawah 80%. Tetapi studi ini memberikan banyak informasi tentang kandidiasis invasif pada pasien sakit kritis baik angka mortalitas, jenis spesies dan faktor faktor mortalitas yang dapat digunakan sebagai informasi dan evaluasi terhadap tata laksana yang selama ini dilakukan terhadap pasien sakit kritis dengan kandidiasis invasif di RSCM sehingga disarankan untuk dilakukan penelitian lanjutan dengan desain studi kohort prospektif dan dengan jumlah sampel yang cukup.

## SIMPULAN

Karakteristik pasien sakit kritis dengan kandidiasis invasif yang dirawat di RSCM adalah laki laki lebih banyak dari perempuan, dengan median usia 53 tahun, dan angka mortalitasnya adalah 68,6%, dengan spesies jamur *Candida tropicalis* dan *Candida parapsilosis*, dan faktor risiko kandidiasis yang terbanyak adalah penggunaan antibiotik spektrum luas. Faktor faktor yang berhubungan dengan mortalitas pada pasien sakit kritis dengan kandidiasis invasif yang dirawat di RSCM adalah sepsis berat dan *Charlson index*  $\geq 3$ .

## DAFTAR PUSTAKA

1. Muskett H, Shahhin J, Eyres G, Harvey S, Rowan K, Harrison D. Risk factor for invasive fungal disease in critically ill adult patients: a systemic review. *Crit care*. 2011;15(6):1-15.
2. Yang SP, Chen YY, Hsui H, Wang FD, Chen L, Fung CP. A Risk factor analysis of healthcare-associated fungal infection in an intensive care unit: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2013;13(10):2-10.
3. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag*. 2014;10:95-105.
4. Asensio MP, Padilla B, Montero G, Zaragoza O et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infection: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2014;5(1):245-54.
5. Berdal JE, Haagenen R, Ranheim T, Bjernholt JV. Nosocomial candidemia: risk factors and prognosis revisited, 11 years experience from a Norwegian Secondary Hospital. *PloSOne*. 2014;9(7):1-6.
6. Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol*. 2005;43(4):1829-35.
7. Garland A, Olafson K, Ramsey CD, Yogendran M, Fransoo R. Epidemiology of critically ill patients in intensive care units: a population-based observational study. *Crit Care*. 2013;17(5):1-7.
8. Singh T, Kashyap AK, Ahluwalia G, Chinna D, Sidhu SS. Epidemiology of fungal infections in critical care setting of tertiary care teaching hospital in North India: a prospective surveillance study. *J Clin Sci Res*. 2014;3:14-25.
9. Paramythiotou E, Frantzeskaki F, Flevari A, Armaganidis A, Dimopolulos G. Invasive fungal infection in the ICU: How to approach, how to treat. *Molecules*. 2014;176 (19):1085-119.
10. Oberoi JK. Invasive Candidiasis. *JIMSA*. 2010;23(1):25-8.
11. Arora D, Anand N, Goya G, Kumar R, Gupta, Sarita. Prevalence and risk factors of *Candida* in cases of candidemia in tertiary care hospital. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2011;3(1):157-9.
12. Kim SH, Yoon YK, Kim MJ, Sohn JW. Clinical impact of time to positivity for *Candida* species on mortality in patient with candidemia. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(12):2890-7
13. Pappes PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Zeichner LO et al. Clinical practice guideline for the management of Candidiasis: 2016 update by infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2015;62(4):409-17
14. Sastroasmoro S, Ismael S. Dasar dasar metodologi penelitian klinis. Edisi ke-4. Jakarta:Sagung Seto; 2011.