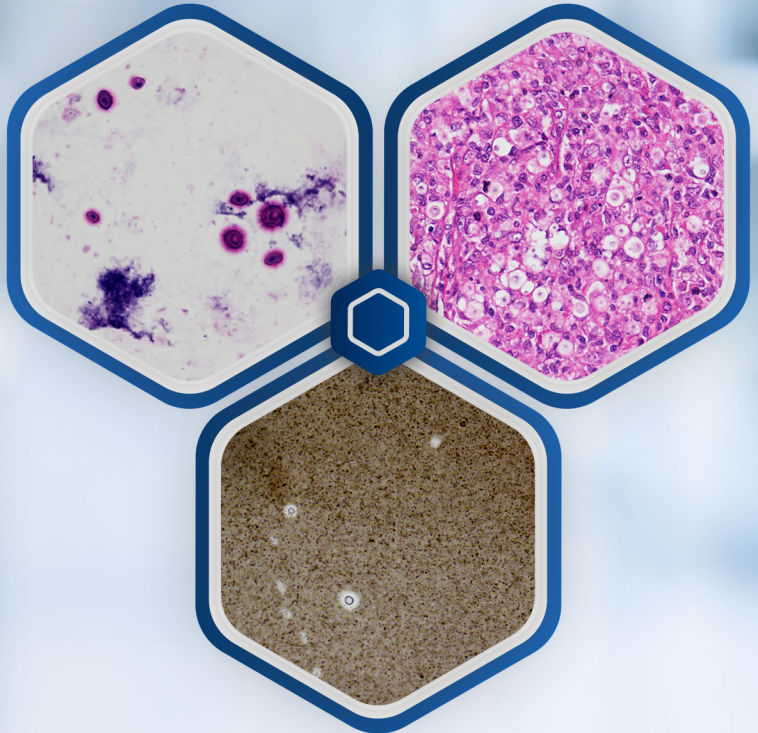




# CRYPTOCOCCUS

Penyebab Kriptokokosis  
dan Berbagai Aspek Penting



Forman Erwin Siagian  
Abraham Simatupang  
Darma Imran  
Robiatul Adawiyah  
Retno Wahyuningsih

*Cryptococcus*  
**Penyebab Kriptokokosis  
dan Berbagai Aspek Penting**

Penulis:  
**Forman Erwin Siagian  
Abraham Simatupang  
Darma Imran  
Robiatul Adawiyah  
Retno Wahyuningsih**



**UKI PRESS**

Pusat Penerbitan dan Pencetakan  
Buku Perguruan Tinggi  
**Universitas Kristen Indonesia**  
**Jakarta**  
**2023**

*Cryptococcus*  
**Penyebab Kriptokokosis  
dan Berbagai Aspek Penting**

Penulis:

**Forman Erwin Siagian  
Abraham Simatupang  
Darma Imran  
Robiatul Adawiyah  
Retno Wahyuningsih**

Editor:

**Retno Wahyuningsih**

**ISBN: 978-623-8287-21-5**

Penerbit: UKI Press

Anggota APPTI

Anggota IKAPI

Redaksi: Jl. Mayjen Sutoyo No.2 Cawang Jakarta 13630 Telp.  
(021) 8092425

Cetakan I Jakarta: UKI Press, 2023 Hak cipta dilindungi undang-undang.

Dilarang mengutip atau memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini tanpa izin tertulis dari penerbit.

## Daftar Isi

Daftar Isi.....	ii
Kata Pengantar .....	iii
Sambutan Ketua PMKI .....	v
Sambutan Dekan FK UKI .....	vi
Kriptokokosis .....	1
Epidemiologi <i>Cryptococcus</i> sp.....	19
Pemeriksaan Laboratorium dan Diagnosis Kriptokokosis .....	29
Pengobatan Kriptokokosis Meningeal pada Pasien Terinfeksi HIV/AIDS .....	57
Farmakologi Obat Kriptokokosis .....	63
Formula Pemberian Amfoterisin-B.....	89
Respons Imun Terhadap <i>Cryptococcus</i> .....	91
Biodata Penulis.....	118

## Kata Pengantar

Pada bulan Oktober 2022 WHO meluncurkan **WHO Fungal Priority Pathogens List to Guide Research, Development and Public Health Action** yang antara lain memuat daftar jamur patogen yang dapat menyebabkan penyakit pada manusia. Dalam daftar tersebut *Cryptococcus* bertengger di puncak *Critical Priority Group*. Hal itu menunjukkan pentingnya *Cryptococcus* sebagai penyebab mikosis atau infeksi jamur pada manusia.

Kriptokokosis yang disebabkan oleh *Cryptococcus* spp. dikenal sebagai salah satu infeksi oportunistik penting pada pasien terinfeksi HIV yang telah memasuki fase AIDS. Pada pasien terinfeksi HIV imunitas tubuh berkompromi dengan patogen (*compromised immunity*) sehingga infeksi oportunistik yang mematikan mudah terjadi. Jamur tersebut dapat menginfeksi hampir seluruh organ namun yang terpenting adalah kemampuannya menginfeksi susunan saraf pusat (SSP) yakni menyebabkan meningo-ensefalitis yang angka kecacatan dan mortalitasnya tinggi.

Dalam beberapa tahun terakhir beberapa negara di Asia termasuk Indonesia mulai banyak melaporkan kriptokokosis pada pasien non-HIV seperti pada keganasan, transplantasi organ dan gangguan imunitas lain bahkan pada individu tanpa gangguan imunitas yang jelas.

Karena alasan di atas, diagnosis dini menjadi keharusan agar penderita dapat diselamatkan. Diagnosis dini memungkinkan pemberian terapi sebelum terjadi kecacatan bahkan dapat mencegah kematian. Dalam buku ini akan dibahas berbagai aspek kriptokokosis mulai dari penyakit/klinis, diagnosis laboratorium dan pengobatan yang meliputi cara pemberian obat termasuk cara pemberian Am-B obat penyelamat jiwa untuk kriptokokosis. Bab tentang farmakologi obat juga tersedia untuk memberikan pemahaman yang lebih baik tentang berbagai aspek pengobatan. Selain itu untuk lebih memahmai patogenesis penyakit juga ada bab khusus tentang imunologi kriptokokosis.

Buku ini terbit atas kerjasama para dokter peneliti yang biasa bekerja dengan jamur dan menangani pasien kriptokokosis yang berasal dari Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia dan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Penulis juga tergabung dalam Perhimpunan Mikologi Kedokteran Indonesia.

Pada akhirnya penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Penerbit Universitas Kristen Indonesia yang telah menerbitkan buku panduan ini. Penulis juga mengucapkan

terima kasih pada Ibu Tarmini yang telah membantu penulisan dengan menangani tipografi, Daftar Pustaka dan berbagai hal penting lain sehingga buku ini dapat diterbitkan.

Semoga buku ini bermanfaat untuk membantu Sejawat klinisi yang menangani pasien dan Sejawat di laboratorium yang melakukan pemeriksaan mikologi.

Jakarta, September 2023

Penulis

## **Sambutan Ketua PMKI**

Assalamualaikum Warohmatullahi Wabarokaatuh

Puji syukur dipanjatkan ke hadirat Allah Tuhan Yang Maha Esa, yang telah memberikan kita semua kesehatan dan kekuatan untuk terus berkarya untuk kemanusiaan.

Rasa syukur juga kami panjatkan, bahwa Perhimpunan Mikologi Kedokteran Indonesia (PMKI) dapat bekerjasama dengan para ilmuwan untuk menyusun buku tentang *Cryptococcus* yang kami beri judul ***Cryptococcus* Penyebab Kriptokokosis dan Berbagai Aspek Penting.**

PMKI sebagai organisasi seminat dengan anggota yang bervariasi, yakni dokter umum, spesialis klinik, dokter preklinik, dokter hewan dan ahli Biologi serta ilmuwan lain yang mendalami mikologi atau ilmu tentang jamur, sangat bergembira menyambut terbitnya buku ini. Kami juga berterima kasih pada Fakultas Kedokteran Univeritas Kristen Indonesia yang mendukung penerbitan buku ini.

Penerbitan buku ini dalam Bahasa Indonesia diharapkan dapat menambah khasanah pustaka yang mudah dijangkau oleh para peminat Mikologi Kedokteran dan mahasiswa yang memerlukannya. Harapan besar kami, kriptokokosis dapat dikelola dengan lebih baik, sehingga pasien di seluruh Indonesia mendapatkan pelayanan terbaik.

Wassalamualaikum Warohmatullahi Wabarokatuh

Jakarta, September 2023

Perhimpunan Mikologi Kedokteran Indonesia

Prof. Dr. dr. Retno Wahyuningsih, MS, Sp ParK (K).

## **Sambutan Dekan FK UKI**

Salam sejahtera,

Ungkapan syukur tak terhingga kepada Tuhan yang Maha Kuasa karena pada tahun 2023 ini telah berhasil diterbitkan satu buku tentang *Cryptococcus*, yang merupakan hasil karya kolaborasi para pakar dan dosen berdedikasi tinggi yang berkecimpung dalam Ilmu Parasitologi, Ilmu Neurologi serta Ilmu Farmakologi dan Terapi dari Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia (FKUKI) dan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI).

Buku ini terdiri atas topik-topik yang menguraikan tentang kriptokokosis, epidemiologi *Cryptococcus* sp., pemeriksaan laboratorium dan diagnosis kriptokokosis, kriptokokosis meningeal, aspek farmakologi obat kriptokokosis, formula pemberian Am-B, dan respon imun terhadap *Cryptococcus*.

Buku ini dituliskan dengan kalimat-kalimat yang sangat jelas dan disertai gambar-gambar yang membantu kita pembaca untuk mudah memahami setiap topik yang disampaikan para penulis.

Akhirnya saya mengucapkan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. dr. Retno Wahyuningsih, MS, SpParK (K); Dr. med. dr. Abraham Simatupang, M.Kes; Dr. dr. Forman Erwin Siagian, M.Biomed; Dr. dr. Robiatul Adawiyah, M.Biomed, SpParK dan dr. Darma Imran, SpS (K) atas hasil karya ini yang telah menambah sumber pengetahuan bagi semua insan kesehatan dan kedokteran Indonesia.

Jakarta, September 2023

Dekan FKUKI

Dr. dr. Robert Sinurat, SpBS (K)



**[Halaman Ini Sengaja Dikosongkan]**

# Kriptokokosis

Retno Wahyuningsih

*Cryptococcus* adalah khamir bersimpai penyebab kriptokokosis, infeksi jamur yang sering kali berakibat fatal pada manusia. Sebelum dekade delapan puluhan kriptokokosis jarang dilaporkan, namun seiring meningkatnya jumlah pejamu imunokompromi maka kriptokokosis muncul sebagai infeksi oportunistik penting. Ada dua kelompok utama yang mudah terinfeksi *Cryptococcus*, yaitu kelompok pasien yang menjadi imunokompromi karena tindakan medik dan kelompok kedua, pasien yang menjadi imunokompromi karena penyakit yang dideritanya. Kelompok pertama terdiri atas pasien keganasan dengan kemoterapi, pasien yang menggunakan obat imunosupresan untuk mencegah penolakan organ (transplantasi organ solid maupun sumsum tulang), terapi sel punca dan pembedahan. Kelompok kedua misalnya pasien terinfeksi HIV, keganasan hematologi, dan keganasan limfatik.<sup>1,2</sup> Di negara maju kriptokokosis merupakan masalah pada pasien dengan transplantasi, karena meningkatkan lama tinggal di rumah sakit dan tentu saja biaya perawatan.<sup>3</sup> Di negara berkembang yang memiliki banyak pasien terinfeksi HIV maka infeksi *Cryptococcus* pada AIDS merupakan masalah kesehatan masyarakat penting.<sup>4-6</sup>

Di Indonesia kriptokokosis terutama dilaporkan pada pasien terinfeksi HIV yang telah mencapai fase AIDS, namun meskipun jumlahnya lebih sedikit juga ditemukan kasus kriptokokosis pada pejamu non HIV. Kasus kriptokokosis pada penderita AIDS untuk pertama kali dilaporkan di Jakarta pada tahun 2003, dan sejak itu kriptokokosis dikenal sebagai infeksi penting susunan saraf pusat (SSP) pada AIDS. Laporan terutama berasal dari Jakarta dan Bandung, meskipun beberapa kasus pernah didiagnosis di Bali, dan Papua.<sup>6,7</sup>

Sejak ditemukannya obat anti retro viral terjadi penurunan prevalensi infeksi oportunistik pada AIDS, termasuk kriptokokosis. Penurunan tersebut terlihat sangat tajam di negara maju, namun di negara berkembang cakupan obat antiretroviral belum merata atau bahkan rendah. Selain itu, diagnosis infeksi

## Epidemiologi *Cryptococcus* sp.

Robiatul Adawiyah

Kriptokokosis terutama menginfeksi individu imunokompromis. Kelompok imunokompromis adalah penderita terinfeksi HIV/AIDS, kelainan imun dan lain-lain.<sup>1,2</sup> Tseng *et al.*,<sup>2</sup> melaporkan bahwa selain infeksi HIV penyakit dasar kriptokokosis di Taiwan adalah karier HBV/sirosis hepatitis. Jumlahnya mencapai 30,2% dari seluruh kasus kriptokokosis yang dilaporkan di negara tersebut. Penyakit dasar lainnya adalah diabetes mellitus, keganasan hematologi, keganasan lainnya, individu dengan penyakit ginjal, tuberkulosis, trauma serebrovaskular, penerima transplantasi organ padat, *systemic lupus erythematosus*, penyakit rematik lain dan *idiopathic CD4 lymphocytopenia*.<sup>2</sup> Di China ditemukan beberapa penyakit dasar lain yaitu pemberian kortikosteroid dan obat immunosupresan lain, penyakit otoimun, sirosis hati, diabetes mellitus, tuberkulosis, penyakit ginjal kronik, keganasan hematologi, keganasan organ padat, penderita pasca splenektomi, penerima transplantasi organ dan *idiopathic CD4 lymphocytopenia*.<sup>3-5</sup> Brazil melaporkan penyakit dasar pada individu penerima transplantasi ginjal, limfopenia dengan penyebab yang belum diketahui dan penderita kelainan hati kronik.<sup>6</sup> Amerika Serikat melaporkan meningitis kriptokokal komorbid dengan penderita gagal ginjal akut (28,5%), gagal ginjal kronik (14,3%), hidrosefalus (11,3%), keganasan organ padat (6,5%), keganasan hematologi (13,6%), kegagalan fungsi hati (1,8%), sirosis hati (3,7%), leukopenia (7%), defek sel-T (1%), hipogamaglobulinemia (1,2%), *combined B- and T-cell defects* (0,2%), imunodefisiensi NOS (0,8%), *cushing syndrome* (0,8%), *systemic lupus erythematosus* (SLE) sebanyak 2,6%, sarkoidosis (1,8%), rematoid arthritis (1,2%), *ankylosing spondylitis* (0,3%), dermatomiositis (0,3%), hepatitis autoimun (0,3%), transplantasi ginjal (5,8%), transplantasi pancreas (0,4%), infeksi virus hepatitis (4,3%), kandidiasis invasif (0,6%) dan infeksi mikobakterial (1%).<sup>7</sup> Pasien kriptokokosis

yang belum diketahui faktor predisposisinya cukup tinggi dan bervariasi di tiap negara. China melaporkan 55,3-66,9%.<sup>3-5</sup> sedangkan Brazil melaporkan 4/11 pasien kriptokokosis.<sup>6</sup>

Prevalensi kriptokokal antigenemia secara global diperkirakan 278 000 orang, sedangkan pada individu dengan hitung CD4 < 100 sel/mL diestimasikan 6%. Manifestasi utama kriptokokosis adalah meningitis dan insidens secara global dilaporkan sebesar 223 100 dan sebanyak 73% kasus ditemukan di Sub-Sahara Afrika.<sup>1</sup>

Infeksi pada kelompok pasien terinfeksi HIV terutama disebabkan oleh *C. neoformans* var. *grubii* atau serotipe A,<sup>8</sup> sedangkan serotipe lainnya jarang ditemukan. Dalam jumlah yang jauh lebih rendah serotype B dan C juga dapat menginfeksi pasien terinfeksi HIV. Serotipe A, tersebar luas di seluruh dunia, sedangkan serotype D atau *C. n.* var. *neoformans* terbatas penyebarannya hanya di Eropa dan sebagian California. Penyebaran jamur *Cryptococcus* berdasarkan karakteristik molekularnya disajikan pada Tabel 1.

## **Pemeriksaan Laboratorium dan Diagnosis Kriptokokosis**

Retno Wahyuningsih

### **Keamanan Kerja**

Dalam melakukan pekerjaan laboratorium keselamatan petugas (dokter, teknisi, petugas lain) harus menjadi perhatian utama karena spesimen klinik umumnya mengandung mikro-organisme hidup dan dapat menular pada petugas. Petugas harus menggunakan alat keselamatan kerja untuk menghindari kontaminasi bahan infeksius. Penggunaan jas laboratorium yang memenuhi syarat, sarung tangan, goggles (kaca mata pengaman) terutama bila menangani bahan cair, dan bila diperlukan bekerja dalam lemari aman (*safety cabinet*), merupakan keharusan. Hal lain yang perlu diperhatikan adalah penanganan limbah sesuai jenis limbah yang ditangani (kaca, jarum suntik, sisa bahan klinik, sisa biakan), dan tindakan pengamanan lain misalnya cuci tangan sebelum dan setelah bekerja. Selain itu tidak diperbolehkan makan atau menyimpan makanan di laboratorium.<sup>1</sup>

### **Pemeriksaan Laboratorium untuk Kriptokokosis**

Kriptokokosis tidak memiliki gejala klinis yang khas, gejalanya mirip dengan infeksi yang disebabkan oleh penyebab lain. Berbagai manifestasi klinik baik infeksi otak, paru maupun infeksi kulit tidak memiliki gejala patognomonik yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis pasti, sehingga diperlukan pemeriksaan laboratorium untuk memastikannya. Di sisi lain kematian dan kecacatan akibat kriptokokosis sangat tinggi sehingga diagnosis dini sangat diperlukan untuk mencegah kematian dan kecacatan penderita.<sup>2,3,4</sup> Pemeriksaan laboratorium yang mudah, dan memberikan hasil yang cepat sangat diperlukan untuk menegakkan diagnosis dini.

Pemeriksaan laboratorium untuk diagnosis kriptokokosis terbagi atas pemeriksaan mikologi dan serologi. Pemeriksaan mikologi ditujukan untuk menemukan jamur penyebab sementara pemeriksaan serologi bertujuan untuk menemukan

komponen jamur/antigen yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis. Berikut ini dijelaskan jenis dan langkah-langkah pemeriksaan mikologi serta serologi.

### ***Pemeriksaan Mikologi***

Pemeriksaan laboratorium mikologi bertujuan untuk menemukan jamur dalam bahan klinik baik dengan metode pemeriksaan langsung atau biakan. Pemeriksaan langsung mampu mendemonstrasikan keberadaan jamur dalam bahan klinik, memberikan hasil yang cepat, namun tidak dapat mengisolasi jamur sehingga jenis/spesies jamur tidak dapat ditetapkan. Isolasi jamur dilakukan dengan kultur atau biakan yang berguna untuk mengisolasi jamur penyebab yang dapat dipakai untuk melakukan analisis lebih jauh, misalnya untuk identifikasi spesies, uji kepekaan, serta menilai kesesuaian dan keberhasilan pengobatan. Selain itu pemeriksaan kultur merupakan pemeriksaan yang bersifat konfirmatif, memastikan keberadaan dan viabilitas jamur. Pemeriksaan langsung dan kultur biasanya dilakukan sekaligus karena masing-masing memiliki kelebihan dan kekurangan yang saling melengkapi.

Bahan pemeriksaan yang diperlukan untuk pemeriksaan mikologi sangat bergantung pada organ yang diduga terinfeksi. Bila pasien menderita meningitis maka yang diperiksa adalah cairan otak. Bila diduga terjadi diseminasi ke kulit maka yang diperiksa adalah spesimen yang berasal dari kulit. Semua bahan tersebut akan menjalani pemeriksaan langsung maupun kultur.

### **Bahan Klinik: Jenis, Pengambilan, Pengiriman dan Penyimpanan**

Manifestasi klinik yang paling sering ditemukan pada penderita AIDS adalah meningitis, sehingga bahan klinik yang paling sering diperiksa adalah cairan otak. Hal itu terjadi karena jamur memiliki afinitas yang tinggi terhadap jaringan otak. Selain itu cairan otak merupakan bahan klinik yang paling sering memberikan hasil positif untuk diagnosis kriptokokosis pada penderita AIDS. Kriptokokosis meskipun jarang juga dapat

## Pengobatan Kriptokokosis Meningeal pada Pasien Terinfeksi HIV/AIDS

Darma Imran, Robiatul Adawiyah

Kriptokokosis lebih dikenal sebagai infeksi oportunistik (ko-infeksi) pada pasien terinfeksi HIV, namun laporan dari beberapa negara di Asia (Jepang, China, dan Indonesia), kriptokokosis juga dapat menginfeksi pejamu non HIV. Umumnya pasien non HIV adalah pasien dengan berbagai gangguan imunitas baik yang bersifat generik maupun karena penyebab lain. Pada tulisan ini akan disampaikan terapi baik pada pasien HIV maupun non HIV.<sup>1</sup>

Manifestasi klinis kriptokokosis bervariasi, baik yang menyertakan susunan saraf pusat maupun yang tidak, walaupun tertinggi adalah meningitis/ meningoensefalitis.<sup>2</sup> Pada awalnya pengobatan kriptokokosis hanya ditujukan untuk mengatasi atau menghilangkan infeksi, namun pada tahun 2018 WHO mempublikasikan *Rapid Advice* yang merupakan panduan diagnosis, pencegahan dan tatalaksana kriptokokosis pada pasien terinfeksi HIV.<sup>3</sup> Pencegahan kriptokokosis termasuk pencegahan kriptokokosis meningeal berhubungan erat dengan pengobatan kriptokokosis, sehingga pencegahan akan di paparkan dalam bagian ini.

Selain keterlambatan diagnosis penyebab kematian pada kriptokokosis adalah ketersediaan obat dan pemberian waktu pemberian ARV pasca terdiagnosis kriptokokosis. Dalam banyak hal pengobatan kriptokokosis merupakan tindakan yang menyelamatkan nyawa (*life saving*) dan mencegah kecacatan, sehingga harus dilakukan sesegera mungkin. Beberapa obat yang dapat digunakan adalah Amfoterisin-B (Am-B), 5 fluorositosin (5FC), dan flukonazol. Sedangkan pemberian ARV tanpa memperhitungkan kemungkinan infeksi *Cryptococcus* juga dapat menyebabkan kematian karena *immune reconstitution inflammatory syndrome* (IRIS) atau sindrom pulih imun.

Terapi yang direkomendasikan oleh WHO terbagi tiga fase, yaitu induksi, konsolidasi dan rumatan (*maintenance*).<sup>3</sup>

## Terapi Fase Induksi

Menurut buku panduan WHO tahun 2022, terapi meningitis kriptokokus adalah sebagai berikut:

Dosis pilihan pertama

Dosis tunggal tinggi (10 mg/kg) Am-B liposomal dengan flusitosin selama 14 hari (100 mg/kg per hari dibagi menjadi empat dosis per hari) dan flukonazol (1200 mg/hari untuk dewasa; 12 mg/kg per hari untuk anak-anak dan remaja hingga maksimum 800 mg per hari) seharusnya digunakan sebagai regimen induksi pilihan untuk mengobati pasien dengan meningitis kriptokokus. Pada saat ini Am-B liposomal belum tersedia di Indonesia, mungkin pada masa mendatang akan tersedia. Regimen induksi alternatif adalah sebagai berikut:

### - Alternatif-1

Jika Am-B liposomal tidak tersedia:

Periode selama tujuh hari dengan Am-B deoksikolat (1 mg/kg per hari) dan flusitosin (100 mg/kg per hari, dibagi menjadi empat dosis per hari) diikuti dengan tujuh hari flukonazol (1200 mg/hari untuk dewasa dan 12 mg/kg per hari untuk anak-anak dan remaja hingga maksimum 800 mg per hari).

### - Alternatif-2

Jika tidak ada formulasi Am-B yang tersedia:

14 hari flukonazol (1200 mg/hari, 12 mg/kg per hari untuk anak-anak dan remaja) + flusitosin (100 mg/kg per hari, dibagi menjadi empat dosis per hari).

### - Alternatif-3

Jika flusitosin tidak tersedia:

14 hari amfoterisin liposomal (3–4 mg/kg per hari) + flukonazol (1200 mg/hari, 12 mg/kg per hari untuk anak-anak dan remaja hingga maksimum 800 mg per hari).

### - Alternatif-4

Jika Am-B liposomal dan flusitosin tidak tersedia:



14 hari Am-B deoksikolat (1 mg/kg per hari) + flukonazol (1200 mg/hari, 12 mg/kg per hari untuk anak-anak. dan remaja hingga maksimum 800 mg per hari).

Pada saat ini regimen alternatif-4 yang banyak digunakan dalam tatalaksana meningitis kriptokokus di negara kita. Jika Am-B deoksikolat dan flusitosin tidak tersedia dapat dipertimbangkan menggunakan flukonazol 1200 mg/hari, 12 mg/kg per hari untuk anak-anak dan remaja hingga maksimum 800 mg per hari.

### **Terapi Fase Konsolidasi**

Flukonazol (800 mg per hari untuk dewasa, 6–12 mg/kg per hari untuk anak-anak dan remaja hingga maksimal 800 mg per hari) direkomendasikan untuk fase konsolidasi (selama delapan minggu setelah fase induksi).

### **Terapi Fase Rumatan (*maintenance*)**

Flukonazol (200 mg per hari untuk dewasa, 6 mg/kg per hari untuk anak-anak dan remaja) direkomendasikan untuk fase pemeliharaan hingga rekonstitusi kekebalan ( $CD4 >200$  sel/mm<sup>3</sup>) dan penurunan *viral load* dengan ART.

**Catatan:** perlu diperhatikan *pre-emptive hydration*, *replacement* elektrolit dan monitoring toksisitas obat, terutama pada saat pemberian regimen Am-B dan flusitosin.

Rekomendasi pada pasien terinfeksi HIV/AIDS dengan kriptokokosis meningeal (semua usia, kecuali ada kontraindikasi tertentu):

- Pemberian Am-B deoksikolat + flusitosin selama satu pekan dan dilanjutkan dengan flukonazol 1200 mg direkomendasikan. Bila Flusitosin tidak tersedia, direkomendasikan Am-B deoksikolat + flukonazol.
- Bila Am-B deoksikolat tidak tersedia, direkomendasikan pemberian flusitosin + flukonazol oral selama dua pekan.

# Farmakologi Obat Kriptokokosis

Abraham Simatupang

## Pendahuluan

Dua spesies penting *Cryptococcus* spp., yaitu *C. neoformans* dan *C. gattii*, diketahui menyebabkan penyakit pada manusia. Spesies *Cryptococcus* memiliki kemampuan untuk memasuki sistem saraf pusat (SSP) dan menyebabkan meningoensefalitis.<sup>1</sup> Mayoritas penderita kriptokokosis termasuk dalam salah satu dari dua kategori yaitu: pasien terinfeksi HIV lanjut dan. pasien non-HIV yaitu pasien transplantasi organ yang membutuhkan obat immunosupresif, dan pasien dengan gangguan imunitas misalnya pasien dengan keganasan hematologi.<sup>2</sup>

Penatalaksanaan klinis semua kelompok dapat dibandingkan, tetapi strategi terapeutik bersifat spesifik kasus karena terapi obat antijamur biasanya sama untuk semua pasien sementara penatalaksanaan disesuaikan dengan jenis defisiensi imunologi. Hampir seperempat juta kasus dan 181.000 kematian akibat meningitis kriptokokus terjadi setiap tahun di seluruh dunia, dengan tingkat kematian mendekati 100% jika infeksi tidak diobati. Terlepas dari angka-angka yang mengkhawatirkan ini, hanya ada tiga kelas utama obat yang telah disetujui untuk penggunaan klinis sebagai pengobatan kriptokokosis, yaitu golongan poliena, azole dan flusitosin.<sup>3</sup>

Secara farmakologis ada empat golongan obat yang digunakan dalam mengatasi infeksi jamur sistemik yaitu (1) echinocandin (caspofungin, micafungin dan anidulafungin) dengan mekanisme kerja menghambat  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-glucan synthase yang memproduksi Beta-glucan, komponen penting dinding sel jamur, (2) analog pirimidin yang mengganggu sintesis DNA dan RNA yang akan mengganggu sintesis protein serta pembagian sel,<sup>3</sup> golongan triazol yang menghambat biosintesis (ergo)sterol komponen penting jamur dalam menjaga membran bangunan sel dan fungsinya,<sup>4</sup> dan poliena yang berintegrasi dengan ergosterol pada membran sel sehingga mengganggu permeabilitas sel dan menyebabkan kematian sel dengan cepat.<sup>4,5</sup>



Selain itu, juga telah terbukti bahwa Am-B, menyebabkan kerusakan sel oksidatif. Selanjutnya diketahui, Am-B, mempengaruhi sistem kekebalan tubuh, dan tindakan ini telah dikaitkan dengan dampak perlindungan molekul dan toksisitasnya terhadap pejamu.<sup>6-8</sup>

## **Mekanisme kerja Poliena**

Poliena bekerja tidak melalui hambatan atau induksi enzim namun berinteraksi langsung dengan ergosterol komponen penting dinding sel jamur. Saat ini, empat model mode aksi antijamur poliena telah diusulkan: model pembentukan pori, model adsorpsi permukaan, model spons sterol dan model kerusakan oksidatif. Molekul Am-B, terdiri atas dua domain, hidrofobik (rantai hidrokarbon poliena) dan daerah hidrofilik (rantai polihidroksil), yang penting untuk efek antijamurnya. Sekitar delapan molekul Am-B, hidrofobik berinteraksi melalui rantai poliena dengan delapan molekul ergosterol, yang menghasilkan pembentukan pori-pori yang terdiri atas dua 'barel' hidrogen terikat ujung ke ujung, dengan masing-masing barel terdiri dari delapan monomer poliena disusun melingkar seperti tongkat dalam barel. Rantai polihidroksil hidrofilik berhadapan dengan bagian dalam pori-pori. Pembentukan pori ini menghasilkan efluks  $K^+$  dengan cepat, terjadi penghambatan glikolisis jamur dan berikutnya efluks  $Mg^{2+}$ . Kehilangan komponen ini bersama dengan masuknya proton ke dalam sel jamur menyebabkan sitoplasma menjadi asam dan menimbulkan presipitasi dan akhirnya kematian sel.<sup>8</sup>

Secara *in vitro* Am-B, menunjukkan *concentration-dependent death* terhadap berbagai jamur. Untuk memaksimalkan rasio  $C_{max}/$ konsentrasi penghambatan minimum (MIC), biasanya dilakukan dengan cara memberikan dosis yang tinggi; namun, karena toksisitas terkait dosis Am-B, pendekatan ini tidak dapat dilakukan.<sup>9</sup>

Penggunaannya secara signifikan dibatasi oleh toksisitasnya yang tinggi dan mematikan, seperti demam tinggi, menggigil, reaksi anafilaktik anoreksia, mual, muntah, dan nefrotoksitas yang signifikan.<sup>10</sup> Faktor utama yang membatasi penggunaan Am-

B deoksikolat adalah toksisitas, yang dimanifestasikan sebagai reaksi terkait infus akut dan nefrotoksitas terkait dosis. Faktanya, toksisitas terkait dosis Am-B, biasanya membatasi dosis maksimal yang dapat ditoleransi hingga 0,7-1,0 mg/kg/hari, dosis yang mungkin suboptimal untuk keberhasilan klinis terhadap jamur invasif pada pejamu yang terganggu.<sup>11</sup> Karena itu telah dikembangkan formulasi yang berbeda untuk mengurangi gejala toksisitasnya.

Saat ini telah dikembangkan formulasi lipid yang kurang toksik dibandingkan Am-B, konvensional yang tersedia.<sup>6</sup>

1. Formulasi liposomal yang menunjukkan peningkatan tolerabilitas dan profil toksisitas berkurang.
2. Kompleks lipid; Am-B dikemas rapat dalam struktur seperti pita.
3. Am-B-kolesteril sulfat kompleks. Formulasi lipid ini memungkinkan dosis harian yang lebih tinggi, memberikan pajanan yang lebih baik ke organ-organ dalam sistem endotel retikuler seperti paru, hati, dan limpa, serta memiliki kemanjuran yang sama bila dibandingkan dengan Am-B konvensional, dan kurang nefrotoksik. Tabel 1 menggambarkan karakteristik dan parameter farmakokinetik formulasi baru Am-B.

Formulasi lipid ini memungkinkan dosis harian yang lebih tinggi, memberikan distribusi yang lebih baik ke organ dalam sistem endotel retikuler seperti paru, hati, dan limpa, memiliki efikasi yang serupa jika dibandingkan dengan Am-B konvensional, dan kurang nefrotoksik.

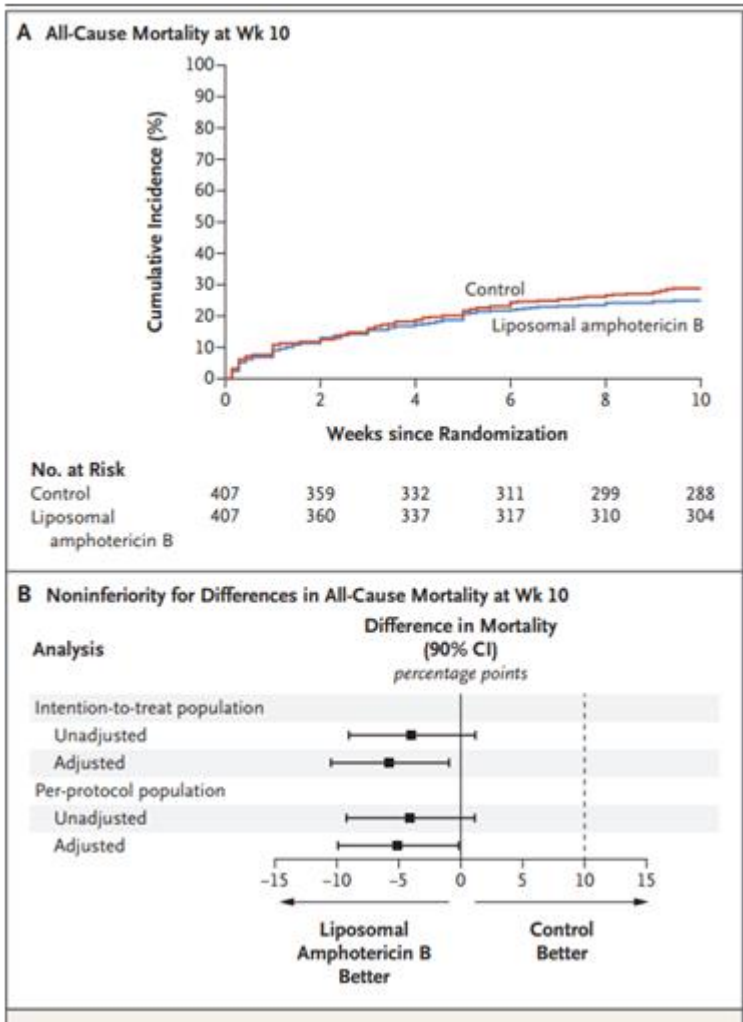
Studi klinik fase tiga yang dilakukan oleh Jarvis *et al*,<sup>12</sup> pada 844 subyek dengan HIV dan meningitis *Cryptococcus* menunjukkan efek *non-inferiority* dosis tunggal Am-B liposomal sesuai rekomendasi WHO (Gambar 3).

Tabel 1. Karakteristik dan parameter farmakokinetik berbagai sediaan Am-B,<sup>11</sup>

Karakteristik	Formulasi Am-B (Am-B)			
	Am-B deoksikolat	L-Am-B	ABLc	ABCD
Komposisi	-	HSPC: kolestero 1:DSPG 10:5:4	DMPC:D MPG 7:3	Kolesteril sulfat
Struktur	Misel	<i>Unilamella rspherical liposomes</i>	Pita ( <i>ribbons</i> )	Cakram ( <i>discs</i> )
Am-B: lipid rasio	NA	1:9	1:3	1:1
Ukuran (nm)	0,035	80	1.600-11.000	122 x 4
Dosis (mg/kg)	1,0	5,0	5,0	4,0
C <sub>max</sub> (ug/mL)	1,5-2,9	83 ± 35,2	1,7	2,9
AUC (ug.h/mL)	17,1-36	555 ± 311	14,0 ± 7,0	36
T-1/2 (h)	24	8,6 ± 3,1	173,4	28,2
Vd (L/kg)	5,0 ± 2,8	0,16	131 ± 57,7	4,1
Cl (mL/h/kg)	38,0 ± 15,0	11,0 ± 6,0	436 ± 188	112

Data terutama didapat dari brosur produk.

ABCD: Am-B colloidal dispersion; ABLc: Am-B lipid complex; AUC: are under the concentration-time curve; Cl: clearance; C<sub>max</sub>: konsentrasi plasma puncak; DMPC: dimyristoyl phosphatidylglycerol; DSPG: distearoyl phosphatidylglycerol; HSPC: hydrogenated soy phosphatidylcholine; L-AmB: liposomal Am-B; NA: not applicable; Vd: volume distribusi.



Gambar 3. Analisis kumulatif semua penyebab kematian dan non-inferioritas hingga minggu ke-10 (Jarvis *et al.*)<sup>12</sup>

Panel A menunjukkan penyebab kematian kumulatif hingga minggu ke-10 untuk strategi pengobatan pada populasi *intention to-treat* (ITT). Panel B menunjukkan grafik *non-inferiority* untuk perbedaan semua penyebab kematian pada 10 minggu (dihitung sebagai nilai dalam kelompok Am-B liposom dikurangi nilai dalam kelompok kontrol). Perbedaan absolut rata-

rata kematian 10 minggu- antara kelompok Am-B liposomal dan kelompok kontrol 90% (CI) dua sisi baik yang tidak disesuaikan maupun yang disesuaikan dengan ITT dan per-protokol (PP). Garis putus-putus menunjukkan *margin non-inferiority* 10-persentase-poin yang ditentukan sebelumnya. Analisis disesuaikan dengan kovariat awal yang ditentukan sebelumnya dari lokasi percobaan, usia, jenis kelamin, skor skala koma Glasgow (*Glasgow coma scale*), jumlah CD4+, jumlah CFU/ml cairan serebrospinal, status terapi HIV, kadar Hb dan tekanan serebrospinal .

### **Efek Samping dan Kontraindikasi**

Sekitar 80% pasien akan mengalami toksisitas terkait infus atau ginjal. Molekul Am-B berinteraksi dengan ergosterol sel jamur, namun Am-B juga berinteraksi dengan kolesterol membran sel manusia, yang bertanggung jawab terhadap reaksi toksisitasnya. Efek samping Am-B yang paling umum meliputi:<sup>13</sup>

1. Kehilangan Kalium
2. Kehilangan Magnesium
3. Anafilaksis
4. Demam
5. Nefrotoksitas yang berkorelasi dengan penggunaan Am-B konvensional dan dapat menyebabkan gagal ginjal serta kebutuhan untuk dialisis. Azotemia sering menjadi stabil dengan terapi dan kerusakan ginjal bersifat reversibel setelah penghentian Am-B. Menghindari penggunaan agen nefrotoksik lain secara bersamaan, dan hidrasi yang tepat dengan saline dapat secara signifikan mengurangi kemungkinan dan tingkat keparahan azotemia. Risiko nefrotoksitas meningkat pada dosis  $\geq 1\text{mg/kg}$ , dan tidak ada bukti yang mendukung dosis lebih besar dari 1,5 mg/kg per hari. Pemberian awal 1 liter normal saline pada pasien dapat mengurangi nefrotoksitas.
6. Potensi efek samping lain yang tidak umum termasuk ensefalopati demielinasi pada pasien transplantasi sumsum tulang yang menjalani iradiasi total atau yang menerima siklosporin.
7. Pemberian jangka panjang dikaitkan dengan anemia



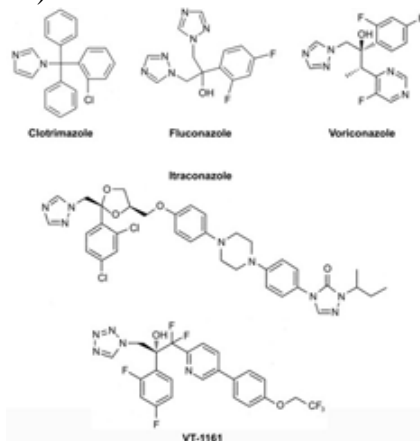
normokromik-normositik karena konsentrasi eritropoietin yang rendah.

8. Kontraindikasi absolut termasuk riwayat reaksi anafilaksis terhadap Am-B

Sebelum pemberian Am-B, perlu ditinjau secara menyeluruh kemungkinan interaksi obat. Penggunaan steroid secara bersamaan harus dipertimbangkan kembali untuk mengurangi risiko hipokalemia. Hipokalemia juga dapat mempotensiasi toksisitas digoksin dan dapat menyebabkan rabdomiolisis. Infus simultan Am-B dan granulosit memiliki korelasi dengan reaksi paru akut, karena itu kombinasi tersebut harus dihindari.

### Golongan Azol

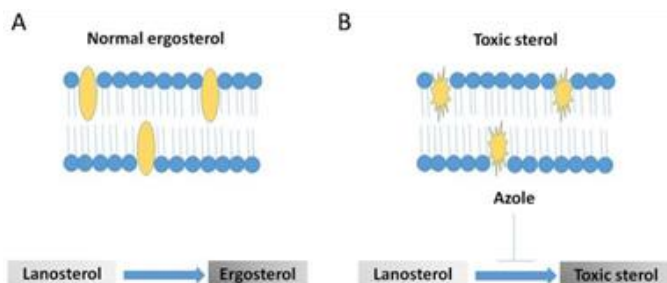
Pengobatan kriptokokosis masih menggunakan Am-B dan flusitosin, namun obat golongan azol saat ini menjadi alternatif yang banyak digunakan, terlebih karena sulit mendapatkan Am-B yang memiliki toksisitas tinggi dan cara pemberian yang tidak mudah (*complicated*). Obat yang termasuk golongan ini adalah itrakonazol (ITZ), vorikonazol (VRZ), posaconazole (PSZ), dan isavuconazole (ISZ).



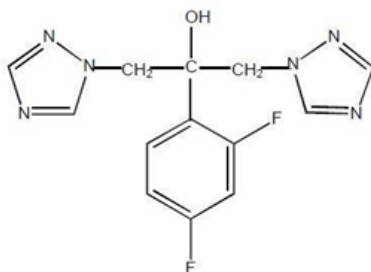
Gambar 4. Struktur kimia beberapa obat golongan Azole (Sumber: Warillow *et al.*,<sup>14</sup>)

## Mekanisme Kerja

Dalam sel mamalia, kolesterol adalah sterol terpenting di membran sel, namun, sterol utama pada sel jamur berbeda, yaitu ergosterol, yang merupakan target antijamur. Triazol menghambat enzim kunci yang terlibat dalam biosintesis ergosterol, yaitu 14- $\alpha$  sterol demethylase dari sitokrom P450s keluarga Cyp51, yang disandi oleh gen *ERG11* pada ragi dan gen *cyp51* pada kapang. Enzim tersebut menghilangkan gugus metil pada posisi C-14 dari prekursor sterol. Penghambatan sintesis ergosterol pada tingkat tersebut menghasilkan akumulasi sterol beracun pada membran sel jamur, seperti lanosterol atau eburicol, yang menggantikan sterol termetilasi dan menguras ergosterol dari membran jamur, menyebabkan ketidakstabilan membran sel, gangguan pertumbuhan, dan akhirnya kematian sel.<sup>15</sup>



Gambar 5. (A) Jalur biosintesis ergosterol normal menghasilkan pertumbuhan sel (B) Biosintesis ergosterol melalui penghambatan Cyp51 menghasilkan akumulasi sterol beracun dan mengakibatkan kematian sel. (Sumber Garcia-Rubio *et al.*,<sup>15</sup>)



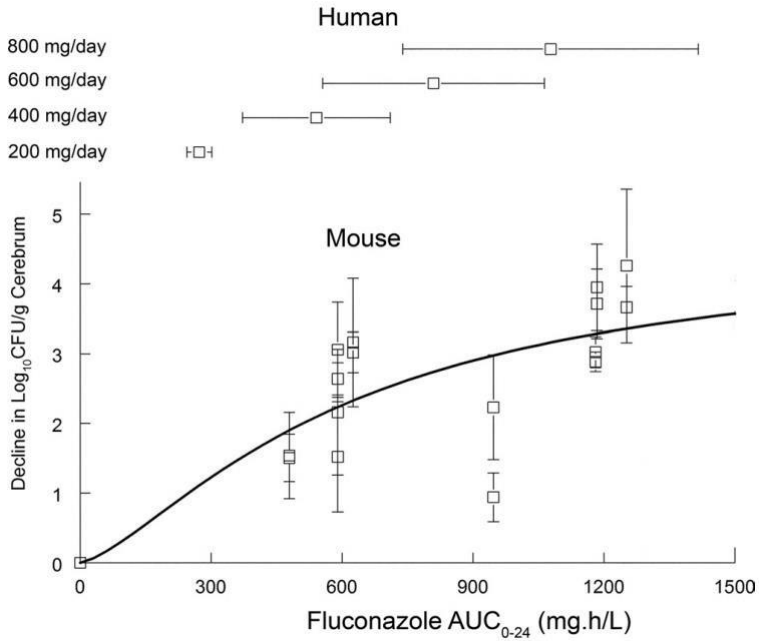
Gambar 6. Struktur kimia flukonazol<sup>16</sup>

## Flukonazol

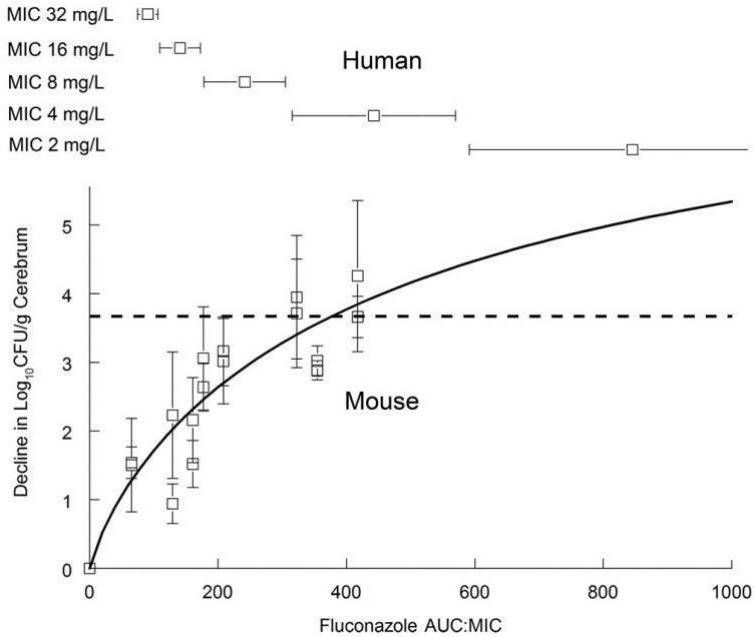
Sejak flukonazol diproduksi banyak studi farmakokinetik-farmakodinamik (PK-PD) dilakukan untuk mencari efektivitas terapi jamur sistemik, yang berkaitan dengan dosis, *area under the curve* (AUC) yang menunjukkan ketersediaan hayati suatu obat dan *minimum inhibitory concentration* (MIC) atau kadar hambat minimal (KHM).

Sudan *et al.*,<sup>17</sup> melakukan studi *in vitro* untuk membuktikan indikasi flukonazol pada kriptokokus meningitis. Hubungan PK-PD diperkirakan menggunakan empat isolat klinik. Kadar hambat minimal ditentukan menggunakan metode *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) pada rodent (tikus) imunokompeten dengan meningitis *Cryptococcus*. Tikus menerima dua dosis flukonazol yang berbeda (125 mg/kg berat badan/hari dan 250 mg/kg berat badan/hari) secara oral selama sembilan hari.

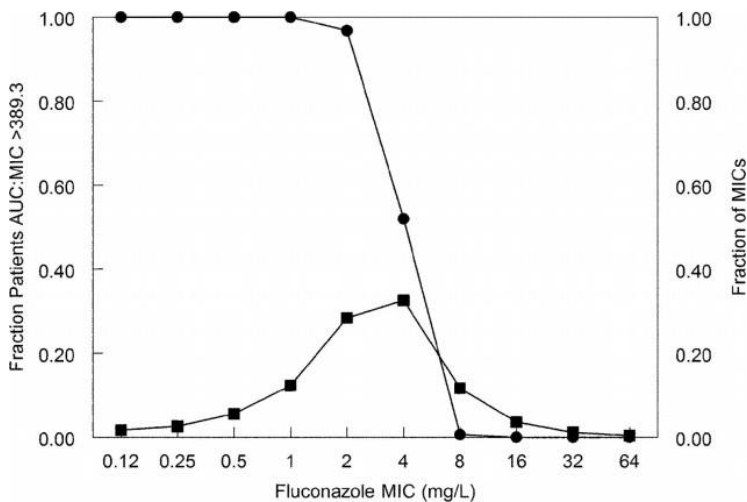
Konsentrasi flukonazol dalam plasma dan otak besar ditentukan menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (*high-performance liquid chromatography*). Kepadatan *Cryptococcus* di otak diperkirakan menggunakan kultur kuantitatif, kemudian model matematika digunakan pada data PK-PD. Hasilnya diekstrapolasikan ke manusia (*bridging study*). Penelitian PK/PD pada *non immunosuppressed murine model* terlihat penurunan beban jamur yang tergantung dosis (*dose-dependent*), dengan aktivitas mendekati maksimal terbukti pada dosis 250 mg/kg/hari. Kadar hambat minimal penting untuk memahami hubungan pajanan-respons. Rerata rasio AUC/MIC yang terkait dengan stasis adalah 389. Hasil studi ini menunjukkan bahwa hanya 66,7% pasien yang menerima 1.200 mg/kg akan mencapai atau melebihi rasio AUC/MIC 389. *Cryptococcus neoformans* dianggap peka bila KHM <2 mg/liter; dan resisten bila KHM >2 mg/liter. Bila flukonazol menjadi pilihan utama untuk terapi induksi, maka dosis tertinggi harus digunakan.<sup>17</sup>



Gambar 7. Hubungan antara daerah flukonazol di bawah kurva konsentrasi waktu pada kondisi tunak ( $AUC_{0-24}$ ) dan penurunan beban jamur di otak relatif terhadap kontrol. Data rerata  $\pm$  standar deviasi. Garis padat adalah kecocokan model Emax sigmoid. Data eksperimen ditempatkan dalam konteks klinis dengan menunjukkan rata-rata standar deviasi Nilai AUC untuk 5 000 pasien simulasi yang menerima 200, 400, 600, dan 800 mg flukonazol/hari. (Sumber Sudan *et al.*,<sup>17</sup>)



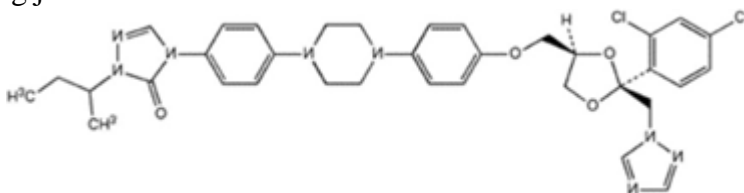
Gambar 8. Hubungan antara rasio area flukonazol di bawah kurva konsentrasi-waktu (AUC) terhadap MIC (rasio AUC/MIC) dan penurunan kepadatan jamur di otak. Data rerata  $\pm$  standar deviasi. Garis padat sesuai dengan model sigmoid Emax. Data eksperimen ditempatkan dalam konteks klinis dengan menunjukkan rerata  $\pm$  standar deviasi rasio AUC/MIC untuk 5000 pasien simulasi yang menerima 1200 mg flukonazol/hari dan terinfeksi dengan strain dengan berbagai nilai MIC yang diberikan di bagian atas gambar. Ketika MIC meningkat dari 2 menjadi 32 mg/liter, terjadi penurunan progresif pada rasio AUC/MIC dan efek antijamur yang lebih kecil. (Sumber Sudan *et al.*,<sup>17</sup>)



Gambar 9. Pencapaian target farmakodinamik (rasio AUC/ MIC 389) sebagai fungsi MIC. Kotak padat menggambarkan distribusi MIC *C. neoformans* yang dinilai menggunakan metode CLSI. Lingkaran padat menunjukkan proporsi 5000 pasien simulasi yang menerima 1200 mg flukonazol/hari yang memiliki rasio AUC/MIC 389,3. (Sumber Sudan *et al.*,<sup>17</sup>)

## Itrakonazol<sup>18</sup>

Itrakonazol memiliki efek anti *Cryptococcus* yang lebih terbatas dibandingkan flukonazol, namun bila flukonazol tidak tersedia itrakonazol dapat menjadi alternatif. Mekanisme kerja itrakonazol mirip dengan golongan azol lain yakni dengan menghambat pembentukan ergosterol yang merupakan komponen dinding jamur.

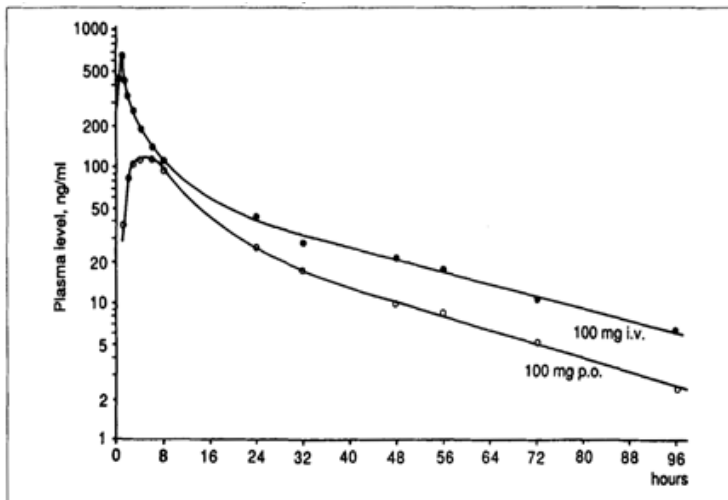


Gambar 10. Struktur kimia itrakonazol (Sumber PharmaWiki - Itraconazol.<sup>19</sup>)

Parameter farmakokinetik itrakonazol secara IV dan oral terlihat di Tabel 2. sedangkan kadar plasma rata-rata itrakonazol dengan pemberian secara IV dan per oral terlihat di Gambar 11.

Tabel 2. Nilai rata-rata (+/- SD) Parameter Farmakokinetik Itrakonazol Pemberian Iv dan Per Oral 100 mg pada 6 Orang Dewasa Sehat (Sumber: Heykants, *et al.*,<sup>20</sup>)

	IV	p.o.
T <sub>max</sub> (h)	1,0 (0,0)	5,0 (1,1)
C <sub>max</sub> (ng/mL)	664 (234)	127 (37)
t <sub>1/2β</sub> (h)	25 (5)	21 (6)
Vd <sub>area</sub> (l/kg)	10,7 (2,7)	-
Cl (ml/min/kg)	5,1 (1,3)	-
AUC <sub>0-∞</sub> (ug.h/ml)	4,60 (1.09)	2,48 (0,74)
F <sub>abs</sub> (%)	100	55 (15)



Gambar 11. Kadar rata-rata plasma itrakonazol dengan pemberian secara IV dan per oral. (Sumber Heykants *et al.*,<sup>20</sup>)

Saag *et al.*,<sup>21</sup> melakukan studi yang membandingkan flukonazol dan itrakonazol pada pasien meningitis *Cryptococcus* terkait AIDS. Karakteristik dasar pasien terdapat di Tabel 1. Ada 108 pasien yang dibagi atas 51 orang dengan flukonazol dan 57 orang dengan itrakonazol.

Tabel 3. Karakteristik Dasar Pasien Penerima Flukonazol atau Itrakonazol (Sumber: Saag *et al.*, <sup>21</sup>)

Parameter	Rejimen pemeliharaan		Perbandingan ( <i>nilai P</i> )*
	Flukonazol	Itrakonazol	
Total (n=108)	51	57	
Umur, median	38	38	0,52
Ras, kulit putih	25 (49)	25 (44)	0,30
Jenis kelamin, laki-laki	48 (94)	52 (91)	0,57
Serum kriptokokal antigen <1:512	24 (57)	17 (37)	0,06
CSS kriptokokal antigen <1:32	19 (39)	25 (49)	0,30
CSS leukosit (sel/mm <sup>3</sup> ), median ( <i>range</i> )	1,5 (0-73)	1,0 (0-49)	0,93
CSS glukosa (mg/dL), median ( <i>range</i> )	51 (20-92)	52 (27-83)	0,78
CSS protein (mg/dL), median ( <i>range</i> )	45 (16-250)	47 (25-432)	0,79
CSS tekanan (mmH <sub>2</sub> O), median ( <i>range</i> )	180 (0-480)	190 (0-500)	0,93
Jumlah sel CD4 (/mm <sup>3</sup> ), median ( <i>range</i> )	10 (1-122)	9 (1-100)	0,42
Terapi primer <sup>#</sup>			
Am-B + 5-FC/Flu, diikuti dengan	11 (21)	12 (21)	
Am-B + 5-FC/Itr, diikuti dengan	12 (24)	12 (21)	
Am-B/Flu diikuti dengan	11 (21)	10 (17)	
Am-B/Itr diikuti dengan	6 (12)	10 (17)	
Am-B tunggal	1 (2)	1 (2)	
Itr tunggal	2 (4)	2 (4)	
Flu tunggal	8 (16)	10 (18)	

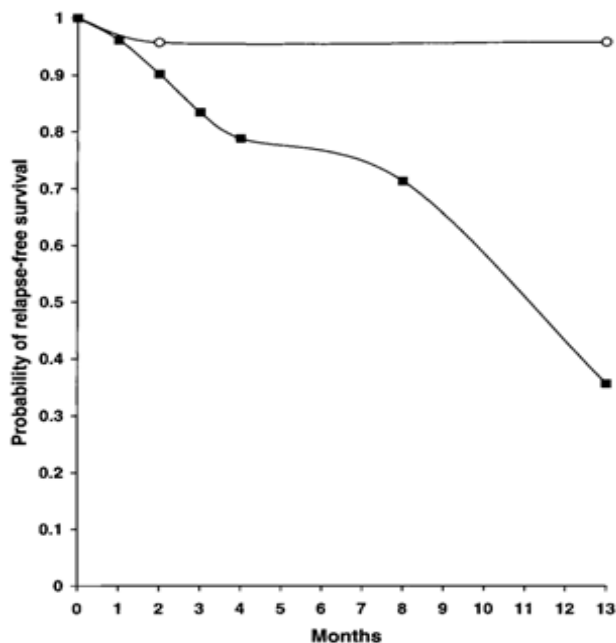
Keterangan: Am-B=amfoterisin B; Flu=flukonazol; 5-FC=flusitosin; Itr=itrakonazol; Data adalah jumlah (5) pasien kecuali dijelaskan lain. CSS = cairan serebro spinal

\*perbandingan terapi menggunakan  $X^2$  (*two-tailed*) untuk perbandingan komparasi dan Kruskal-Wallis uji dua sampel untuk variable kontinyu  
<sup>#</sup> 5-FC selama terapi primer; p = 0,71 untuk perbandingan antar terapi.



Hasil klinis menunjukkan, 13 (23%) dari 57 penerima itrakonazol mengalami kekambuhan yang dibuktikan dengan kultur-positif, dibandingkan dengan dua orang (4%) dari 51 orang penerima flukonazol ( $p = 0,006$ ). Faktor tertinggi terkait dengan kambuh adalah pasien tidak menerima flusitosin selama 2 minggu awal pengobatan primer (risiko relatif = 5,88; CI 95%, 1.27–27.14;  $P = 0,04$ ). Di dalam Tabel 3 tampak bahwa semua pasien mendapatkan terapi primer Am-B + flusitosin atau flukonazol; Am-B + flusitosin/itrakonazol atau Am-B saja, atau flukonazol dan itrakonazol saja.

Studi tersebut menyimpulkan flukonazol tetap menjadi pengobatan pilihan untuk terapi pemeliharaan untuk infeksi kriptokokus terkait AIDS. Flusitosin diperkirakan berkontribusi dalam pencegahan kekambuhan bila diberikan selama 2 minggu pertama ketika pasien mendapatkan terapi primer dengan Am-B.



Gambar 12. Kurva penyintas Kaplan-Meier menunjukkan pasien yang bebas dari relaps pada pasien yang menerima flukonazol (o) versus itrakonazol (■) (Sumber: Saag *et al.*,<sup>21</sup>)

## Toleransi dan Resistensi

Toleransi adalah kemampuan untuk membatasi tingkat kerusakan dan disfungsi jaringan pejamu selama infeksi. Jalur toleransi terhadap penyakit berupaya mempertahankan kebugaran pejamu tanpa memberikan efek negatif langsung pada beban patogen yang dapat menyebabkan kelangsungan hidup dan resistensi mikroba.<sup>22</sup> Resistensi merupakan kemampuan patogen untuk berkembang dan bereproduksi meskipun ada antimikroba. Hal itu sering dikaitkan dengan mutasi genetik.<sup>23</sup> Evolusi resistensi obat pada patogen jamur menjadi perhatian kritis. Resistensi itu telah berevolusi menjadi koleksi antijamur yang beragam. Munculnya resistensi *C. neoformans* terhadap antijamur menghadirkan kekhawatiran masalah bagi kesehatan global, mengakibatkan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia. Akibat munculnya resistensi terhadap obat antijamur dikembangkanlah antijamur baru atau kombinasi antijamur untuk pengobatan.

Secara umum, resistensi dapat diklasifikasikan sebagai mikrobiologis atau klinis. Resistensi mikrobiologi tergantung langsung pada mikroorganisme dan dapat diklasifikasikan sebagai primer atau intrinsik, ketika suatu organisme resisten terhadap obat sebelum pajanan, dan resistensi sekunder atau didapat, yang berkembang sebagai respons terhadap pajanan antijamur. Resistensi klinis berdampak pada kegagalan pengobatan meskipun secara *in vitro* sensitif atau peka. Hal itu dapat terjadi bila obat yang digunakan tidak mampu mencapai lokasi infeksi dalam konsentrasi yang cukup atau/dan respons imun pejamu tidak mampu membasmi jamur.<sup>15</sup>

Resistensi azol dapat berkembang melalui berbagai mekanisme yaitu: (1) Perubahan target atau (2) over ekspresi, (3) peningkatan regulasi transporter multiobat atau (4) melalui perubahan selular yang memberikan toleransi terhadap stres atau toksisitas obat.<sup>15</sup> Dengan meluasnya penggunaan profilaksis flukonazol jangka panjang dan pengobatan supresif, potensi pengembangan resistensi flukonazol menjadi ancaman bagi pengelolaan kriptokokosis. Breakpoint interpretatif untuk pengujian kepekaan antijamur *in vitro* *C. neoformans* belum

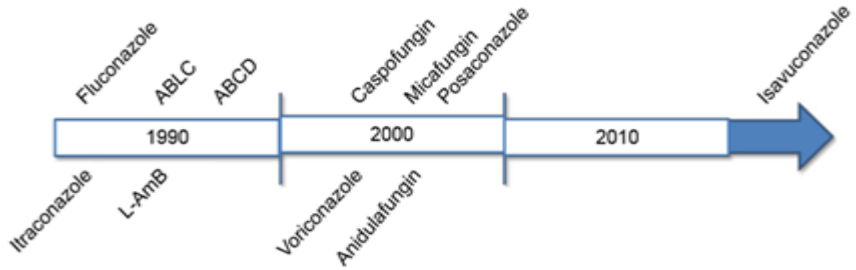
ditetapkan dan tidak jelas apakah konsentrasi hambat minimum (MIC) flukonazol relevan secara klinis.

Dasar molekular resistensi *Cryptococcus* spp. belum terlalu jelas; namun ditengarai karena ekspresi berlebih gen AFR1 yang menyandi pompa efluks azole dan mutasi titik pada gen ERG11, yaitu, gen penyandi lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase sebagai enzim target azol.<sup>24</sup>

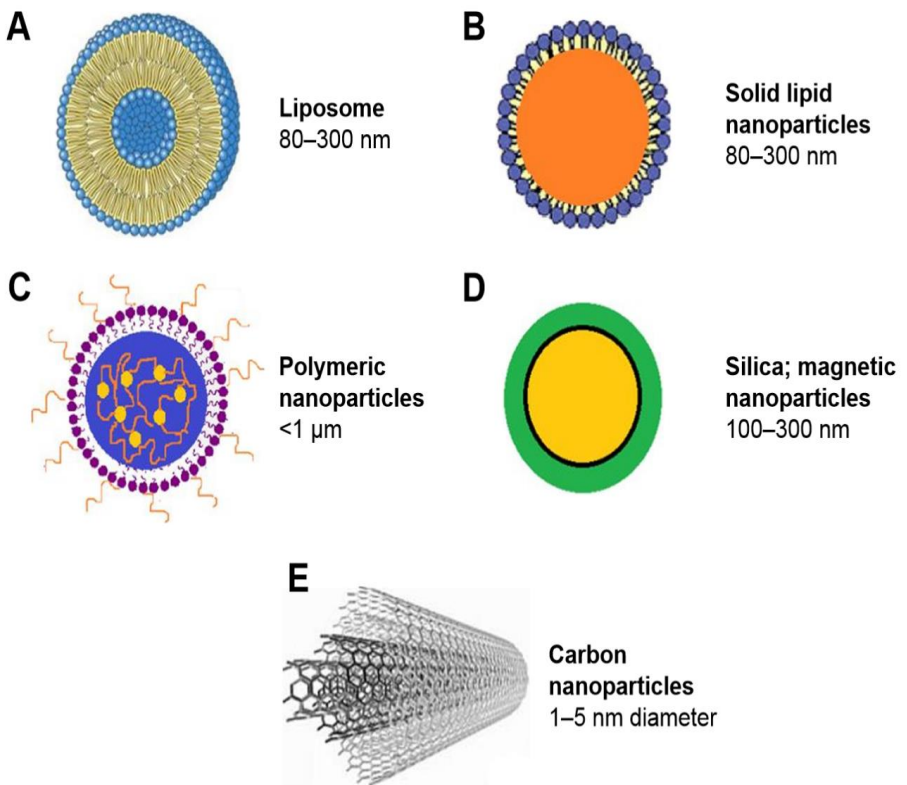
## **Alternatif Sediaan Farmasetik**

Prinsip utama farmakoterapi adalah senyawa aktif obat mencapai tempat tujuan dan dalam hal ini jamur. Sediaan atau preparat suatu obat bisa dalam berbagai bentuk yang disesuaikan dengan cara pemberiannya yaitu bentuk tablet, kapsul dan sirup yang umum diberikan secara oral. Sediaan cairan steril untuk pemberian secara parenteral. Karena itu orang berusaha untuk membuat sediaan farmasetik yang akan meningkatkan aspek farmakokinetik obat antijamur antara lain dengan struktur lipid, koloid, liposom dan yang terbaru dengan partikel nano.<sup>25,26</sup>

Empat puluh tahun setelah digunakannya Am-B, dikembangkanlah formulasi baru dengan menggunakan lipid. Amfoterisin B golongan ini dikenal dengan nama ABLC (Abelcet<sup>®</sup>), ABCD (Amphotec<sup>®</sup>) dan L-AmB (AmBisome<sup>®</sup>) dengan tujuan mengurangi nefrotoksisitas Am-B. Sediaan lain dengan menggunakan liposom yang terdiri atas lapisan membrane lipid unilamellar atau multilamellar seperti fosfolipid. Liposom dapat mengangkut zat aktif obat dalam lingkungan hidrofilik dan dapat menembus membrane lipofilik, yang menyebabkan peningkatan penetrasi obat ke dalam membran sel. Selain itu liposom memiliki daya tahan efek degradasi oleh enzim eksternal.



Gambar 13. Linimasa pengembangan preparat anti jamur bersamaan dengan pengembangan pengangkutnya (carrier). ABLC: Am-B lipid complex; ABCD: Am-B colloidal dispersion; L-Am-B: liposomal Am-B (Sumber: Voltan *et al.*,<sup>25</sup>)

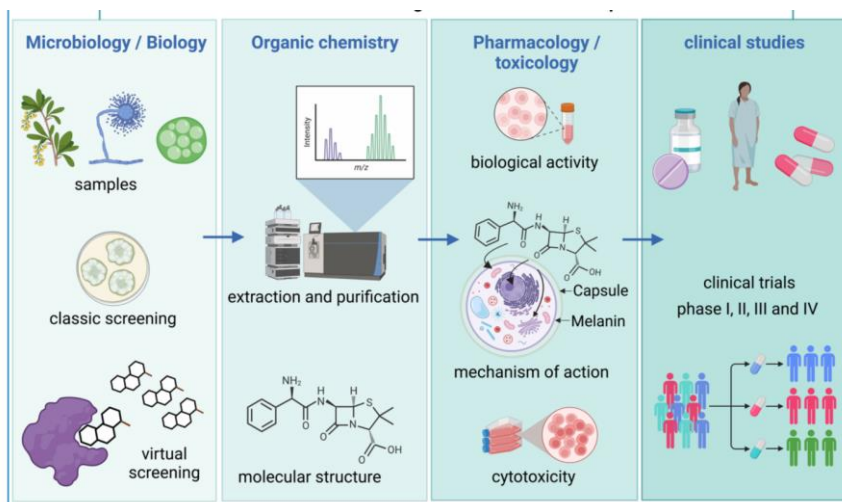


Gambar 14. Beberapa model pengangkut molekul obat dengan liposom (A), menggunakan solid lipid nanoparticles (B), polymeric nanoparticles (C); Silica; magnetic nanoparticles (D) dan carbon nanoparticles (E) (Sumber: Voltan *et al.*,<sup>25</sup>)

*Solid lipid nanoparticles* (SLNs) merupakan pengembangan pertama pengangkut obat yang dikembangkan di tahun 90an. Kemudian SLNs dikembangkan lagi menjadi *polymeric nanoparticles* (PNPs) namun metode ini tinggi biayanya serta sering terjadi degradasi polimer dan tidak mendapat persetujuan dari regulator (contohnya: FDA). Pengembangan SLNs saat ini adalah *nanostructured lipid carrier* (NLCs) yang ditandai dengan penggantian cairan lipid dengan *solid lipid*. Semuanya bertujuan agar ketersediaan hayati (*bioavailability*) meningkat dan toksisitas obat menurun.

### **Senyawa Baru yang Potensial** <sup>27,28</sup>

Masalah yang sering ditemukan dalam terapi jamur, sama seperti pada terapi bakteri dan parasit adalah resistensi, efek samping dan interaksi antar obat (*drug-drug interaction/DDI*). Karena itu penemuan senyawa baru yang berpotensi untuk menjadi obat selalu dikerjakan. Beberapa sudah masuk melalui uji praklinik dan uji klinik sebelum dapat digunakan secara klinis. Karena itu upaya pencarian obat anti *Cryptococcus* yang baru terus dilakukan dengan berbagai cara baik cara klasik yaitu dengan mencari senyawa zat aktif dari alam (jamur, tanaman, hewan atau pun mineral), melalui ekstraksi dan purifikasi untuk kemudian dilakukan eksperimen secara *in vitro* dan *in vivo*, kemudian dilakukan pada hewan model. Cara lain adalah penapisan (*screening*) secara *virtual* yaitu lewat bioinformatik dengan mencoba melalui bantuan *artificial intelligence* (AI) melihat kecocokan struktur suatu senyawa dengan reseptor atau bagian aktif jamur sebagai titik tangkap kerja senyawa tersebut. Pada akhirnya calon obat itu diuji melalui uji klinik. Waktu yang dibutuhkan untuk penemuan dan pengembangan obat baru rata-rata sekitar 10 tahun. (Lihat Gambar 14)



Gambar 15. Langkah *bioprospecting* untuk mendapatkan obat-obat antikriptokokus sampai kepada uji klinik (Sumber: de Sousa *et al.*,<sup>24</sup>)

Beberapa senyawa yang relatif baru dan masih dalam tahap baik uji pre-klinik dan uji klinik adalah:

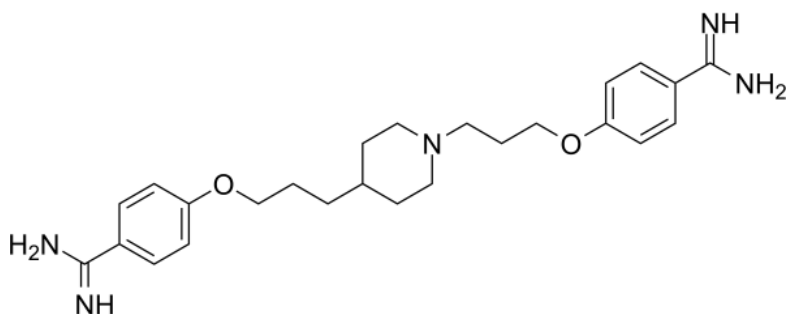
Golongan poliena: MAT2203 (CAmB) dengan aktivitas spektrum meliputi *Candida* spp., *Aspergillus* spp. dan *Cryptococcus* spp. Pada intinya hal itu merupakan formulasi baru *encochleated* AmB (CAmB) berbasis nanopartikel membungkus, melindungi, dan mentransfer molekul muatan Am-B di bagian dalam kristal anhidrat kalsium-fosfolipid. Dengan cara itu Am-B terlindung dari kondisi asam dan degradasi di gastrointestinal, pada akhirnya sediaan CAmB membuat ketersediaan oral tetap baik bersamaan dengan penurunan toksisitas Am-B.<sup>29</sup>

Golongan orotomides: Olorofim (F901318) dengan mekanisme kerja menghambat DHODH, sintesis pirimidin jamur dengan spektrum aktivitas terutama pada *Aspergillus* spp., *Histoplasma*, *Blastomyces*, *C. immitis*, dll. Aktivitas pada *Cryptococcus* spp., *Candida* spp. lemah.<sup>30</sup>

Golongan penghambat glikosilfosfatidil inositol (GPI): Fosmanogepix (APX001) dengan mekanisme kerja menghambat Gwt1, *GPI anchor protein synthesis*, dengan spektrum aktivitas pada *Candida* spp., *C. neoformans*, *C immitis*, *Aspergillus* spp., dll., namun aktivitasnya lemah untuk *Candida krusei* (*Pichia*

*kudriavzevii*).<sup>31</sup>

Golongan arylmidine: T-2307 dengan mekanisme kerja belum jelas, kemungkinan menyebabkan kolaps mitokondria, dengan aktivitas kerja pada *Candida* spp., *C. neoformans/C gattii*, *Malassezia furfur*, dll. Secara klinis obat ini lebih aman dibandingkan pentamidine.<sup>31</sup>



Gambar 16. Struktur kimia T-2307 (sumber: <https://www.medchemexpress.com/t-2307.html>)<sup>32</sup>

Golongan siderofon: VL-2397 (ASP2397) dengan mekanisme kerja intrasel yang tidak diketahui diperkirakan melalui *specific siderophore iron transporter* (Sit1) dan memiliki spektrum aktivitas pada *Aspergillus* spp., *Candida glabrata*, *C. neoformans*, dll.<sup>31</sup>

Golongan anticancer protein kinase inhibitor: AR12 dengan mekanisme kerja menghambat enzim AsetilKoA sintase jamur dan memiliki aktivitas terhadap *Candida* spp., *C. neoformans*, *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Coccidiodes*, dll. AR-12/OSU-03012 adalah turunan celecoxib- antitumor yang telah melaewati uji klinis Fase I sebagai agen antikanker dan memiliki aktivitas melawan sejumlah penyakit infeksi termasuk jamur, bakteri dan virus. Mekanisme kerjanya masih belum jelas. Berdasarkan penelitian profil kimia-genetik dalam ragi, ditemukan bahwa AR-12 adalah inhibitor ATP-kompetitif, enzim *time-dependent* asetil koenzim A sintetase.<sup>33</sup>

Inhibitor glikolipid: Aureobasidin A menghambat enzim inositol fosforilseramid sintase (IPC), sintesis sfingolipid dan

memiliki aktivitas terhadap *Saccharomyces cerevisiae*, *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., dll.

## **Kesimpulan**

Mayoritas pasien yang terinfeksi *Cryptococcus* dapat dikelompokkan dalam tiga kategori umum: pasien dengan infeksi HIV lanjut, pasien dengan transplantasi organ yang memerlukan terapi immunosupresif, dan terakhir pasien non-HIV, pasien non-transplantasi tanpa gangguan kekebalan yang jelas. Meskipun manajemen klinis semua kelompok tersebut mirip namun tatalaksana farmakoterapi sangatlah individual, karena harus mempertimbangkan banyak hal termasuk status imunitas pasien.

Jamur *Cryptococcus* merupakan jamur universal yang dapat menginfeksi baik pejamu imunokompeten maupun imunokompromi seperti pasien HIV dan pasien yang mendapat obat immunosupresan. Angka fatalitas akibat infeksi sistemik *Cryptococcus* memiliki perbedaan yang tinggi antara negara berkembang (50%-100%) dibandingkan negara maju (10-30%). Hal itu diperberat dengan bermunculannya kasus resistensi terutama terhadap obat golongan azole yaitu flukonazol. Meskipun Am-B masih merupakan pilihan, namun cara pemberian yang harus parenteral dengan efek samping yang tidak ringan membuat terapi infeksi sistemik *Cryptococcus* tidak mudah. Saat ini sediaan baru seperti liposomal Am-B dan lainnya telah menunjukkan perbaikan kinerjanya, namun faktor ketersediaan dan harga menjadi faktor penghambat tersedianya obat ini di negara berkembang. Pengembangan obat baru untuk infeksi jamur termasuk infeksi karena *Cryptococcus* terus dikembangkan, ada yang masih taraf pra-klinik dan beberapa sudah masuk ke tahapan uji klinik fase 1, 2 dan 3. Di negara dengan sumber daya kesehatan terbatas, monoterapi flukonazol adalah satu-satunya pilihan terapi untuk pengobatan utama meningoensefalitis *Cryptococcus*.



## Daftar Pustaka

1. Mourad A, Perfect JR. Present and future therapy of *Cryptococcus* infections. *J Fungi*. 2018; 4(3). DOI: [10.3390/jof4030079](https://doi.org/10.3390/jof4030079)
2. Coelho C, Casadevall A. Cryptococcal therapies and drug targets: the old, the new and the promising. *Cell Microbiol*. 2016;18(6):792–9. DOI: [10.1111/cmi.12590](https://doi.org/10.1111/cmi.12590)
3. Iyer KR, Revie NM, Fu C, Robbins N, Cowen LE. Treatment strategies for cryptococcal infection: challenges, advances and future outlook. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(7):454–66. DOI: [10.1038/s41579-021-00511-0](https://doi.org/10.1038/s41579-021-00511-0)
4. Stockmann C, Constance JE, Roberts JK, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals in children and their clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 2014; 53(5): 429–54. DOI: [10.1007/s40262-014-0139-0](https://doi.org/10.1007/s40262-014-0139-0)
5. Bermas A, Geddes-McAlister J. Combatting the evolution of antifungal resistance in *Cryptococcus neoformans*. *Mol Microbiol*. 2020;114(5):721–34. DOI: [10.1111/mmi.14565](https://doi.org/10.1111/mmi.14565)
6. Hartsel S, Bolard J. Amphotericin B: new life for an old drug. 1996. DOI: [10.1016/s0165-6147\(96\)01012-7](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(96)01012-7)
7. Mesa-Arango AC, Scorzoni L, Zaragoza O. It only takes one to do many jobs: Amphotericin B as antifungal and immunomodulatory drug. *Front Microbiol*. 2012;3:286. DOI: [10.3389/fmicb.2012.00286](https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00286)
8. Carolus H, Pierson S, Lagrou K, Van Dijck P. Amphotericin B and other polyenes—discovery, clinical use, mode of action and drug resistance. *J Fungi*. 2020;6(4):1–20. DOI: [10.3390/jof6040321](https://doi.org/10.3390/jof6040321)
9. Klepser ME, Wolfe EJ, Pfaller MA. Antifungal pharmacodynamic characteristics of flukonazol and amphotericin B against *Cryptococcus neoformans*. *J Antimicrob Chemother*. 1998;41(3):397–401. DOI: [10.1093/jac/41.3.397](https://doi.org/10.1093/jac/41.3.397)
10. V Fanos, Cataldi L. Amphotericin B-induced Nephrotoxicity: A Review. *J Chemother*. 2000; 12(6): 463–70. DOI: [10.1179/joc.2000.12.6.463](https://doi.org/10.1179/joc.2000.12.6.463)
11. Hamill RJ. Amphotericin B formulations: A comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs*. 2013;73(9):919–34. DOI: [10.1007/s40265-013-0069-4](https://doi.org/10.1007/s40265-013-0069-4)
12. Jarvis JN, Lawrence DS, Meya DB, *et al*. Single-Dose Liposomal Amphotericin B Treatment for Cryptococcal Meningitis. *N Engl J Med*. 2022;386(12):1109–20. DOI: [10.1056/NEJMoa2111904](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111904)
13. Noor A, Preuss C V. Amphotericin B. StatPerals Publishing LLC; 2023.
14. Warrilow AGS, Parker JE, Price CL, *et al*. 2016. The investigational drug VT-1129 is a highly potent inhibitor of *Cryptococcus* species CYP51 but only weakly inhibits the human enzyme. *Antimicrob Agents Chemother* 60: 4530–4538. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00349-16>.
15. Garcia-Rubio R, Monteiro MC, Mellado E. Azole antifungal drugs:

- Mode of action and resistance [Internet]. Encyclopedia of Mycology. Elsevier Ltd.;2021.427–437p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20731-0>
16. Anonim. Flukonazol. Diunduh dari Vaccinationist - PubChem, Domain Publik, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=43183097>
  17. Sudan A, Livermore J, Howard SJ, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of flukonazol for cryptococcal meningoenkephalitis: implications for antifungal therapy and in vitro susceptibility breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(6):2793–800. DOI: [10.1128/AAC.00216-13](https://doi.org/10.1128/AAC.00216-13)
  18. Itraconazole Dosage 2023. p. 1–24. Diunduh dari <https://www.drugs.com/dosage/itraconazole.html> 5 Mei 2023
  19. Anonim. Itraconazol diunduh dari <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=itraconazol>
  20. Heykants J, Van Peer A, Van De Velde V, *et al.* The Clinical pharmacokinetics of Itraconazole: an overview. *Mycoses.* 1989;32(s1):67–87. DOI: [10.1111/j.1439-0507.1989.tb02296.x](https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.1989.tb02296.x)
  21. Saag MS, Cloud GA, Graybill JR, *et al.* A comparison of itraconazole versus flukonazol as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clin Infect Dis.* 1999; 28(2): 291–6. DOI: [10.1086/515110](https://doi.org/10.1086/515110)
  22. Shourian M, Qureshi ST. Resistance and tolerance to cryptococcal infection: An intricate balance that controls the development of disease. *Front Immunol.* 2019;1–11. DOI: [10.3389/fimmu.2019.00066](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00066)
  23. Robbins N, Caplan T, Cowen LE. Molecular Evolution of Antifungal Drug Resistance. *Annu Rev Microbiol.* 2017; 71: 753–75. DOI: [10.1146/annurev-micro-030117-020345](https://doi.org/10.1146/annurev-micro-030117-020345)
  24. Sousa NSOD, Almeida JDRD, Frickmann H, Lacerda MVG, Souza JVBD. Searching for new antifungals for the treatment of cryptococcosis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2023; 56: e0121-2023. DOI: [10.1590/0037-8682-0121-2023](https://doi.org/10.1590/0037-8682-0121-2023)
  25. Voltan AR, Quindós G, Alarcón KPM, Fusco-Almeida AM, Mendes-Giannini MJS, Chorilli M. Fungal diseases: could nanostructured drug delivery systems be a novel paradigm for therapy? *Int J Nanomedicine.* 2016;8:11:3715-30. DOI: [10.2147/IJN.S93105](https://doi.org/10.2147/IJN.S93105)
  26. Yang Z, Chen M, Yang M, Chen J, Fang W, Xu P. Evaluating the potential of cubosomal nanoparticles for oral delivery of amphotericin B in treating fungal infection. *Int J Nanomedicine.* 2014;9:327-36. DOI: [10.2147/IJN.S54967](https://doi.org/10.2147/IJN.S54967)
  27. Rauseo AM, Coler-Reilly A, Larson L, Spec A. Hope on the horizon: Novel fungal treatments in development. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(2):1–19. DOI: [10.1093/ofid/ofaa016](https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa016)
  28. Krysan DJ. Toward improved anti-cryptococcal drugs: Novel molecules and repurposed drugs. *Fungal Genet Biol* 2015;78: 93–8. DOI:

- [10.1016/j.fgb.2014.12.001](https://doi.org/10.1016/j.fgb.2014.12.001)
29. Aigner M, Lass-Flörl C. Encochleated amphotericin B: Is the oral availability of amphotericin B finally reached? *J Fungi*. 2020;6(2). DOI: [10.3390/jof6020066](https://doi.org/10.3390/jof6020066)
  30. Jørgensen KM, Astvad KMT, Hare RK, Arendrup MC. EUCAST determination of olorofim (f901318) susceptibility of mold species, method validation, and MICs *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 27;62(8):e00487-18. DOI: [10.1128/AAC.00487-18](https://doi.org/10.1128/AAC.00487-18)
  31. Wiederhold NP. The antifungal arsenal: alternative drugs and future targets. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(3):333-9. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2017.09.002](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.09.002)
  32. Anonim. T-2307. Diunduh dari <https://www.medchemexpress.com/t-2307.html>
  33. Koselny K, Green J, Favazzo L, *et al*. Antitumor/antifungal celecoxib derivative AR-12 is a non-nucleoside inhibitor of the ANL-family adenylating enzyme acetyl CoA synthetase. *ACS Infect Dis*. 2016;2(4):268–80. DOI: 10.1021/acsinfecdis.5b00134

## Formula Pemberian Amfoterisin-B

Retno Wahyuningsih, Darma Imran

Amfoterisin-B (Am-B) adalah obat anti fungal yang hanya diberikan secara intra vena untuk infeksi jamur sistemik berat yang berpotensi menyebabkan kematian. Am-B tidak diperuntukkan infeksi superfisialis seperti vaginitis, infeksi kulit dan kuku.

Dosis maksimum 1,5mg/kg berat badan

Nama Obat	: Am-B
Kemasan	: satu flakon amphotericine B berisi 50 mg amfoterisin-B deoksikolat dan Na fosfat buffer
Efek Samping	: toksikasi ginjal, demam, menggigil, shock anafilaktik

Cara penggunaan:

1. Pada flakon yang berisi 50 mg Am-B ditambahkan 10 ml akuades steril
2. Dikocok sampai tercampur baik hingga didapatkan konsentrasi 50 mg/10 ml yang dapat digunakan sebagaistok.
3. Sebelum pemberian harus dilakukan pemeriksaan fungsi ginjal. Fungsi ginjal harus dalam batas normal
4. Dapat diberikan premedikasi dengan anti histamin dan anti piretik sesuai dosis (untuk orang dewasa/untuk anak)
5. *Test dose*: dilakukan sebelum pemberian dosis penuh. Pada orang dewasa 1 mg Am-B dilarutkan dalam 50 ml larutan dekstrosa 5% diberikan selama 1-2 jam. Dapat juga diberikan tanpa test dose dengan dosis awal 0,25–1 mg/kg/hari paling sedikit 6 jam atau bahkan lebih lama. Untuk anak dibawah 30 kg dosis untuk test dose 0,5 mg.

6. Bila ada tanda shock anafilaktik diberikan adrenalin sesuai standar, kemudian dapat dilakukan lagi pada kesempatan lain dengan waktu lebih lama.
7. Jika *test dose* baik, maka dapat dilakukan pemberian dengan dosis lebih besar yaitu 0,6-1mg/kgBB/hari yang diberikan dalam 500 ml dekstrosa 5% dalam waktu 4-6jam.
8. Pada infeksi serius dan pasien imunokompromi dosis sebaiknya dinaikkan secepatnya untuk mencapai dosis optimal 0,6-1mg/kg berat badan (BB)/hari.
9. Am-B diberikan selama 3 hari – 2 minggu. Setelah penghentian Am-B, pengobatan diteruskan dengan derivat azol sesuai dengan pola kepekaan jamur yang diisolasi.
10. Setelah dua minggu pemberian, konsentrasi dalam darah menjadi stabil. Bila dikehendaki/memungkinkan Am-B dapat diteruskan tiap 48/72 jam dengan dosis ditinggikan dengan dosis maksimum 1,5 mg/kgBB/pemberian.
11. Sebelum dan sesudah pemberian amfoterisin dapat diberikan cairan/hidrasi dengan infus cairan yang mengandung Na (sodium).
12. Selama pemberian awasi tanda-tanda vital. Fungsi ginjal diperiksa 2× seminggu. Bila konsentrasi > 250µmol/L dosis di turunkan atau diberikan dengan interval.
13. Amfoterisin sama sekali tidak boleh dilarutkan dalam NaCl karena akan menggumpal. Obat tersebut berisifat *light sensitive*, sebaiknya dilindungi dari cahaya dan disimpan pada suhu 4-8°C (kulkas bagian bawah).

## Daftar Pustaka

1. Richardson MD, Warnock DW. Fungal infection: diagnosis and management. Oxford: Wiley - Blackwell.2003.
2. Amphotericin B deoxycholate. David's drug guide. Diunduh dari: [http://www.drugguide.com/ddo/ub/view/Davis-Drug-Guide/51050/all/amphotericin\\_B\\_deoxycholate](http://www.drugguide.com/ddo/ub/view/Davis-Drug-Guide/51050/all/amphotericin_B_deoxycholate) 6 Juni 2014.

## **Respons Imun Terhadap *Cryptococcus***

Forman Erwin Siagian, Retno Wahyuningsih

### **Pendahuluan**

Tren mortalitas akibat meningo-ensefalitis *Cryptococcus*, atau sering juga disebut sebagai kriptokokosis meningeal (KM) yang terkait HIV secara global terus meningkat. Angka kematian global akibat meningitis *Cryptococcus* diperkirakan mencapai 181 100 kematian (95% CI 119 400-234 300), dan sebanyak 135 900 kasus (75%; [95% CI 93 900-163 900]) terjadi di wilayah Afrika sub-Sahara. Secara keseluruhan *Cryptococcus* bertanggung terhadap 15% kematian pada pasien dengan AIDS.<sup>1</sup> Di Amerika Serikat saat ini meningoensefalitis *Cryptococcus* terkait HIV merupakan penyebab paling umum meningitis yang tidak disebabkan oleh virus dan tuberkulosis.<sup>2</sup> Populasi rentan, selain penderita HIV adalah individu yang sebelumnya sehat<sup>3</sup> dan mengalami supresi sistem kekebalan misalnya akibat kemoterapi kanker<sup>4</sup> dan atau resipien transplan organ.<sup>5</sup>

*Cryptococcus* spp. khamir golongan basidiomycetes terdiri atas >30 spesies, namun sebagian besar infeksi pada manusia disebabkan oleh *Cryptococcus neoformans* yang dikaitkan dengan defisiensi sel T CD4+ dan *Cryptococcus gattii*. *Cryptococcus gattii* lebih sering menginfeksi pasien sehat tanpa gangguan sistem kekebalan.<sup>6</sup> Kedua spesies tersebut dapat ditemukan di berbagai jenis pohon, terutama di lubang pada batang pohon yang terlindung dari sinar matahari.<sup>7</sup> Selain itu, *C. neoformans* juga dapat ditemukan di tanah yang tercemar kotoran burung, terutama burung merpati sehingga kerap dikategorikan sebagai organisme saprofitik.<sup>8,9</sup>

Khamir ini ditemukan berlimpah di alam, namun hanya sedikit orang yang menderita kriptokokosis, karena diperlukan kondisi imunokompromi yang memfasilitasi infeksi oleh *Cryptococcus* yang merupakan organisme oportunistik. Siklus hidup *Cryptococcus* tidak bergantung pada satu jenis hewan karena *C. neoformans* memiliki potensi untuk menginfeksi berbagai macam spesies, baik yang berdarah panas maupun dingin.<sup>10</sup> *Cryptococcus* mampu menginisiasi infeksi oportunistik

mengikat dan memediasi fagositosis khamir yang diopsonisasi antibodi,<sup>29</sup> meskipun khamir yang tidak diopsonisasi tetap bisa difagositosis melalui jalur yang berbeda dengan versi opsonisasi.<sup>30</sup> Sebagai tambahan, reseptor manosa pada permukaan makrofag dan sel dendritik dapat mengikat mannoprotein khamir dan kemudian juga memediasi fagositosis *Cryptococcus*.<sup>31</sup>

Saat khamir mencapai otak, sel mikroglia lokal akan berperan menjadi sel fagositik primer.<sup>32</sup> Mikroglia mengekspresikan Toll-like receptors (TLRs) yang mampu mengidentifikasi pola molekul patogen.<sup>33</sup> TLR2, TLR4 dan TLR9 sudah terbukti berikatan dan berinteraksi dengan zymosan (komponen  $\beta$ -glucan khamir), GXM dan bahkan hingga mencapai DNA khamir.<sup>28</sup> Stimulasi mikroglia dengan agonis TLR ternyata semakin meningkatkan fagositosis *Cryptococcus*.<sup>34</sup>

## Makrofag

Makrofag alveolar (MA) menginternalisasi *Cryptococcus* di paru, sekaligus menjadi penghubung antara kekebalan bawaan (*innate immunity*) dan didapat (*adaptive immunity*); namun ternyata khamir apat bertahan dan bahkan berproliferasi di dalam sel makrofag.<sup>14,35,36</sup> Pada hewan coba mencit, deplesi MA memperlambat diseminasi *Cryptococcus* dan sekaligus memperbaiki kemampuannya untuk bertahan hidup intraselular,<sup>37,38</sup> yang mengindikasikan MA justru mempromosikan pertumbuhan dan diseminasi khamir. Sebaliknya pada tikus justru deplesi MA malah merugikan jamur.<sup>28</sup> Paradoks tersebut menunjukkan adanya variabilitas antar spesies hospes dalam konteks interaksi pejamu- *Cryptococcus*.<sup>37</sup>

*Cryptococcus* juga memiliki kemampuan untuk melepaskan diri dari makrofag yang sudah terlanjur menginternalisasinya melalui mekanisme unik yang disebut eksositosis non litik, suatu proses yang dipengaruhi oleh pH lisosom.<sup>39</sup> Khamir tersebut juga terbukti dapat dimakan oleh amuba dan bertahan hidup didalamnya bahkan memperkuat faktor virulensinya.<sup>40</sup> Agaknya amuba predator justru menghasilkan galur yang mengekspresikan perubahan fenotipik dan genetik pleiotropik.<sup>41</sup> Hal itu menunjukkan kemampuan khamir menahan penghancuran dengan cara melepaskan diri dari predator lingkungan dengan cara

## Biodata Penulis

1. Dr. dr. Forman Erwin, Siagian M. Biomed. Menyelesaikan S1 di FK UKI Jakarta, S2 dan S3 di FKUI. Saat ini beliau adalah staf pengajar di Departemen Parasitologi FKUKI Jakarta untuk S1 FK UKI. Sebagai peneliti, beliau banyak melakukan penelitian Parasitologi dan jamur.
2. Dr. med. dr. Abraham Simatupang, M. Kes. Menyelesaikan pendidikan S1 di FK UKI Jakarta, S2 di UGM - Yogyakarta dan S3 di Rheinische-Friedrich Wilhelms Universität – Bonn, Jerman di bidang Farmakologi dan Farmakologi Klinik. Saat ini beliau adalah staf pengajar dan kepala Departemen Farmakologi dan Terapi FK UKI Jakarta. Sebagai peneliti, beliau banyak melakukan penelitian tentang efek obat penurun kolesterol terhadap prekursor kolesterol.
3. dr. Darma Imran, SpS(K). Menyelesaikan S1 di FK YARSI Jakarta, Spesialis Neurologi di FKUI. Saat ini beliau adalah staf pengajar di Departemen Neurologi FKUI Jakarta untuk S1 dan Prodi Neurologi. Sebagai peneliti, beliau banyak melakukan penelitian infeksi pada SSP.
4. Dr. dr. Robiatul Adawiyah, M.Biomed, SpParK. Menyelesaikan S1 di FK UNS Surakarta, S2 dan S3 serta SpParK di FKUI. Saat ini beliau adalah staf pengajar di Departemen Parasitologi FKUI Jakarta untuk S1, S2 dan Prodi Parasitologi Klinik. Sebagai peneliti, beliau banyak melakukan penelitian tentang kriptokokosis, histoplasmosis dan *Candida* sp.
5. Prof. Dr. dr. Retno Wahyuningsih, MS, SpParK(K). Menyelesaikan S1 di FK UKI Jakarta, S2 dan S3 di FKUI. Sebelum pensiun sebagai pegawai negeri beliau adalah staf pengajar di Departemen Parasitologi FKUI (S2, S3 dan Prodi Parasitologi Klinik) dan sampai saat ini mengajar di FK UKI Jakarta. Sebagai peneliti, beliau banyak melakukan penelitian tentang jamur dan penyakit yang disebabkan.





[ukipressdigital.uki.ac.id](http://ukipressdigital.uki.ac.id)



## UKI PRESS

Pusat Penerbit dan Pencetakan  
Universitas Kristen Indonesia  
Jl. Mayjen Sutoyo No. 2, Cawang  
Jakarta Timur 13630

ISBN 978-623-8287-21-5



9 786238 287215