

Ko-infeksi Jamur pada COVID-19 dengan Terapi Steroid

Steroid Associated Fungal Co-infection in COVID-19 Patient

Septian Adi Permana✉*, Adhrie Sugiarto*, Muhammad Husni Thamrin**, Arifin**, Purwoko**, Eko Setijanto**

*Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia

**Instalasi Perawatan Intensif, RSUD Dr. Moewardi, Surakarta, Indonesia

✉Korespondensi: septian.adi03@gmail.com

ABSTRACT

Background: Fungal co-infection in Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) patient often occur. That's because of the dysfunction of immune system due to COVID-19 infection, and also because of our antiinflammation treatment.

Case: A 39 years old male with severe acute respiratory distress syndrome (ARDS) due to COVID-19 infection. He got a steroid treatment and was co-infected by fungal (yeast) in day 6th. This patient has diabetes mellitus as a comorbid.

From physical examination, we found dyspnea, tachypnea, tachycardia from first day. The laboratory testing showed high leukocyte, high sensitivity c-reactive protein (HsCRP), serum glutamic oxaloacetic (SGOT), blood sugar, d dimmer, lactat dehydrogenase (LDH) and lymphocyte netrophyl ratio (LNR) was high also. We found a low PaO₂/FiO₂ ratio and normal procalcitonin (PCT). Chest x-ray of the patient showed bilateral pneumonia and sputum culture positive for fungal infection.

Patient was treated with standard therapy and dexamethasone 5 mg/8 hours, after the sputum culture showed yeast infection, he also got micafungin for the fungal treatment.

Discussion: The suspicion of fungal co-infection in COVID-19 patients who are receiving long-term steroid therapy or the presence of diabetes should be considered. The use of empiric antifungal therapy is often necessary to reduce morbidity and mortality.

Conclusion: COVID-19 infection has a risk of co-infections, one of them was fungal infection. The incidence of fungal co-infection was aggravated by steroid treatment and history of diabetes mellitus.

Keywords: COVID-19; co-infection; diabetes mellitus; fungal infection; steroid

ABSTRAK

Latar belakang: Ko-infeksi jamur pada pasien *Corona Virus Disease 2019* (COVID-19) acapkali terjadi. Hal itu dikarenakan kegagalan sistem imun karena infeksi COVID-19 maupun karena pengobatan anti inflamasi yang diberikan.

Kasus: Seorang laki-laki 39 tahun dengan *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) berat akibat infeksi COVID-19 dan disertai dengan ko-infeksi jamur. Pasien ini mendapatkan pengobatan steroid dari awal masuk dan pada hari ke-6 hasil kultur sputumnya menunjukkan adanya ko-infeksi jamur. Pasien ini memiliki komorbid berupa riwayat diabetes mellitus. Dari pemeriksaan fisik ditemukan dispnea, takipnea, takikardia sejak hari pertama. Dari hasil laboratorium menunjukkan angka leukosit, *high sensitivity c-reactive protein* (HsCRP), *serum glutamic oxaloacetic* (SGOT), gula darah, d-dimimer, *lactat dehydrogenase* (LDH) dan *limfosit netrophyl ratio* (LNR) yang tinggi. Pada pasien ini didapatkan rasio PaO₂ / FiO₂ rendah dan *procalcitonin* (PCT) yang normal. Dari kultur sputum ditemukan adanya infeksi jamur dan dari hasil rontgen toraks (CXR) menunjukkan pneumonia bilateral.

Pasien ini dirawat dengan terapi standar dan mendapatkan dexametason 5 mg / 8 jam, setelah kultur sputum menunjukkan infeksi jamur, pasien juga mendapat *mycafungin* untuk pengobatan jamurnya.

Diskusi: Kecurigaan terhadap ko-infeksi jamur pada pasien COVID-19 yang mendapatkan terapi steroid dalam jangka waktu lama maupun adanya penyerta diabetes harus dipikirkan. Penggunaan terapi anti jamur empiris pun acapkali diperlukan untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas.

Kesimpulan: Infeksi COVID-19 memiliki risiko terjadinya ko-infeksi, salah satunya adalah infeksi jamur. Insiden koinfeksi jamur diperberat dengan pemberian pengobatan steroid dan riwayat diabetes mellitus.

Kata Kunci: COVID-19; diabetes mellitus; infeksi jamur; ko-infeksi; steroid

PENDAHULUAN

Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) adalah infeksi virus yang menjadi pandemi di seluruh dunia. Tercatat sampai dengan pertengahan November 2020, telah menginfeksi sejumlah 51 juta orang di dunia dan menyebabkan kematian berjumlah 1,2 juta jiwa. Di Indonesia sendiri tercatat hampir 500 ribu orang terinfeksi dengan angka kematian mendekati angka 15 ribu jiwa. Hal tersebut ternyata tidak hanya disebabkan karena infeksi virus COVID-19 saja tetapi juga terdapat peran dari ko-infeksi pathogen lain, seperti ko-infeksi jamur akan memperberat derajat dari pneumonianya sendiri. Pada kasus ko-

infeksi pada jamur, manifestasi klinis pada pasien berupa penurunan PaO₂/FiO₂, keluhan sesak napas yang tambah memberat, serta adanya gambaran *fungus ball* meskipun tidak selalu tampak dikarenakan karena *overlapping* dengan pneumonia yang disebabkan oleh virus COVID-19.¹⁻⁵

Ko-infeksi jamur pada COVID-19 ini sangat rentan terjadi disebabkan karena banyaknya penggunaan kortikosteroid sebagai anti badai sitokin yang merupakan predisposisi untuk terjadinya infeksi jamur. Selain itu komorbid pada pasien berupa diabetes mellitus juga menjadi salah satu faktor risiko

terjadinya ko-infeksi jamur pada pasien COVID-19 yang berakibat meningkatnya angka mortalitas dan morbiditas pasien. Tercatat ko-infeksi jamur berdasarkan jurnal dari Song pada tahun 2020, dapat mencapai 21% dari total pasien yang mengalami ko-infeksi.
2,6-11

KASUS

Seorang pasien laki-laki usia 39 tahun, suku Jawa, warga negara Indonesia. Pasien dengan komorbid diabetes mellitus yang baru diketahui 3 bulan terakhir ini. Pasien tidak memiliki riwayat sesak napas sebelumnya dan bekerja sebagai tenaga kesehatan.

Pasien merupakan rujukan dari salah satu rumah sakit dengan terkonfirmasi

COVID-19. Pasien telah dirawat di rumah sakit awal selama 6 hari, tetapi mengalami perburukan kemudian dirujuk ke RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Pasien datang dengan keluhan utama sesak napas, dengan riwayat penyakit sebelumnya berupa diabetes mellitus. Dari pemeriksaan didapatkan kesadaran *compos mentis*, tekanan darah (TD) = 115/92, denyut jantung (HR) = 90 kali per menit, laju napas (RR) = 28 kali per menit dengan saturasi oksigen (SpO₂) = 96% dengan *non rebreathing mask* (NRM) 8 liter per menit. Hasil laboratorium didapatkan pada Tabel 1.

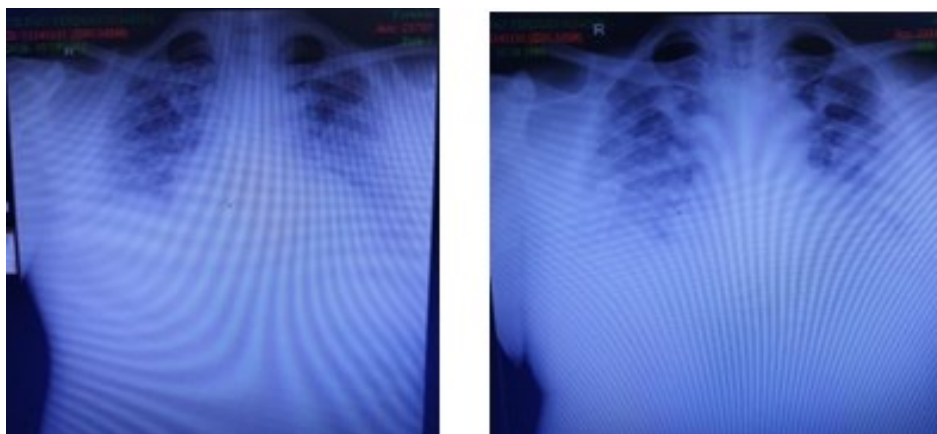
Pada hari ke-4 dilakukan kultur sputum dan pada hari ke-6 didapatkan pertumbuhan jamur dari kultur sputum pasien.

Tabel 1. Data laboratorium hari pertama

AL	11.7	Hs-CRP	5.80
SGOT	39	D-Dimer	587
Netrofil	87.40	LDH	908
Limfosit	9.70	PaO ₂ /FiO ₂ rasio	102



Gambar 1. Foto ronsen toraks hari pertama dan hari ke-4 (kanan), dimana tampak gambaran foto toraks mengalami perburukan pada hari ke-4 jika dibandingkan hari pertama (kiri)



Gambar 2. Foto toraks hari ke-5 dan ke-11, tampak gambaran foto toraks pada hari ke-5 (kiri) mengalami perburukan jika dibandingkan hari ke-4, dan tampak mengalami perbaikan pada foto toraks hari ke-11 (kanan)



Gambar 3. Foto toraks hari ke-17 tampak normal

Pasien tersebut masuk dengan sesak napas dan hipoksia, tercatat RR awal masuk 28 x/menit dengan SpO₂ 96% meskipun telah menggunakan NRM 8 lpm. Pasien tersebut kemudian dilakukan terapi standart dengan MATH *protocol* yang terdiri dari kortikosteroid dimana kami gunakan dexamethasone dengan dosis 5 mg/8 jam untuk mengatasi badai sitokinnya, hal tersebut kami peroleh informasi berdasarkan kadar HsCRP yang meningkat dimana HsCRP merupakan marker untuk terjadinya inflamasi. Digunakan juga antivirus oseltamivir 2x75 mg kombinasi dengan *hydroxychloroquine* 400 mg/24 jam dengan tetap mengevaluasi rekam jantungnya. Untuk terapi antikoagulan

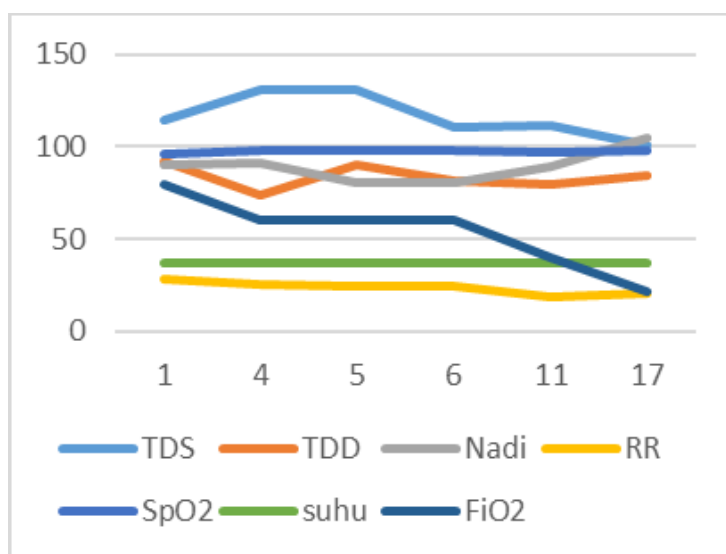
kami berikan *enoxaparine* 60 iu/12 jam untuk meminimalisir risiko tromboemboli karena pada pasien ini d-dimer yang merupakan marker adanya trombus meningkat. Karena pasien ini kadar leukositnya diatas normal, maka kami berikan antibiotik empiris berupa meropenem 1 g/8 jam. Disamping itu, pasien juga mendapatkan n-asetylsystein 600 mg/24 jam sebagai pengencer dahak sekaligus sebagai antioksidan yang dikombinasikan dengan vitamin C 2 gram/8 jam. Dikarenakan pada pasien ini didapatkan riwayat diabetes mellitus dengan hasil pemeriksaan gula darah sewaktu > 200 mg/dl maka dilakukan pengontrolan gula darah dengan target < 200 mg/dl dengan insulin kerja pendek

16 iu/8 jam kombinasi insulin kerja panjang dosis 12 iu pada malam hari. Pada pasien ini masih cukup terkontrol gula darahnya dengan pemberian insulin secara subkutan. Pada hari ke-5 meski secara klinis didapatkan kondisi mengalami perbaikan, tetapi foto ronsen toraks mengalami perburukan. Dan pada

hari ke-6 kutur sputum tumbuh dan hasilnya didapatkan jamur, maka kami berikan mycafungin 100 mg/8 jam. Setelah diberikan mycafungin, foto toraks berangsur mengalami perbaikan berangsur pulih dan pulang pada hari ke-17.

Tabel 2. Tanda vital dan terapi

Day	1	4	5	6	11	17
GCS	CM	CM	CM	CM	CM	CM
TD (mmHg)	115/92	131/74	131/90	111/82	112/80	101/84
HR (bpm)	90	91	81	81	89	105
RR (xpm)	28	25	24	24	19	20
Suhu (°C)	37	36,5	36,5	36,5	36,7	36,5
SpO ₂ (%)	96	98	98	98	97	98
Terapi O ₂	NRM 8 lpm	NRM 6 lpm	NRM 6 lpm	NRM 6 lpm	NRM 5 lpm	Udara ruang
		Plasmaferesis		Kultur sputum yeast		PCR negatif



Gambar 4. Tanda vital harian

Pasien ini didiagnosa dengan; (1) COVID-19 terkonfirmasi derajat berat; (2) ARDS; (3) Ko-infeksi jamur; (4) Diabetes mellitus tipe 2.

Pasien ini di *intensive care unit* (ICU) selain mendapatkan terapi standar sesuai

protokol terapi kementerian kesehatan pada bulan Juli 2020, juga mendapatkan terapi berupa steroid sebagai anti inflamasi dikarenakan HsCRP-nya yang tinggi. Dimana HsCRP menggambarkan adanya proses inflamasi yang terjadi. Sedangkan untuk diabetes mellitusnya,

pasien ini mendapatkan terapi insulin baik yang kerja pendek dikombinasikan kerja panjang. Berdasarkan hasil kultur pasien terdapat koinfeksi jamur, sehingga diberikan obat antijamur micafungin.

Terapi yang diberikan antara lain: (1) Inj. Meropenem 1 gr / 8 jam; (2) Inj. Dexamethason 5 mg/ 8 jam; (3) Inj. Omeprazol 40 mg / 24 jam; (4) Hidroxychloroquine 400 mg / 24 jam; (5) Enoxaparine 60 iu/12 jam; (6) Oseltamivir 2 x 75 mg; (7) Inj N acetylcystein 600 mg / 24 jam; (8) Inj. Vitamin C 2 gr/ 8 jam; (9) Inj. insulin kerja pendek 16-16-16 IU; (10) Inj. insulin kerja panjang 0-0-0-12 IU; (11) Inj. Mycafungin 100 mg / 8 jam

PEMBAHASAN

Pasien ini sebelumnya telah dirawat selama 6 hari pada bulan Juli 2020 di rumah sakit lain kemudian dirujuk ke RSUD Dr. Moewardi dikarenakan sesak napas dan kebutuhan oksigen yang meningkat. Dalam perawatannya pasien ini selain terinfeksi COVID-19, juga mengalami ko-infeksi jamur. Dimana pada ko-infeksi jamur pada pasien ini tidak terlalu khas pada manifestasi klinis maupun radiologisnya. Pada beberapa infeksi jamur, terkadang memberikan gambaran radiologis yang khas yaitu berupa adanya gambaran *fungus ball*. Pada pasien ini, adanya ko-infeksi jamur kemungkinan dikarenakan adanya faktor risiko berupa diabetes mellitus dan terapi kortikosteroid untuk anti inflamasinya yang juga sebagai anti badai sitokinnya. Dari penelitian oleh Yang, 2020, ditemukan bahwa pada pasien COVID-19 yang diberikan terapi dengan kortikosteroid, angka kejadian ko-infeksi jamurnya lebih tinggi (15,6%) dibandingkan yang tidak (4,3%). Hal tersebut sejalan dengan penelitian-penelitian lain yang menunjukkan bahwa

pada terapi kortikosteroid memiliki risiko lebih tinggi untuk terjadinya ko-infeksi jamur pada pasien COVID-19 maupun non COVID-19. Sedangkan faktor risiko lain yang meningkatkan angka kejadian ko-infeksi jamur adalah komorbid berupa diabetes mellitus. Dari jurnal yang ditulis oleh Erener, 2020, dikatakan bahwa orang diabetes memiliki risiko untuk terjadinya infeksi sebesar 1,88 kali dibandingkan orang tanpa diabetes tipe 2. Hal tersebut terjadi dikarenakan pada orang dengan diabetes, memiliki kondisi imun tubuh yang terganggu. Sehingga pada orang diabetes memiliki risiko untuk terkena infeksi lebih besar dibandingkan orang tanpa diabetes. Salah satu infeksi yang terjadi pada orang diabetes adalah infeksi jamur. Dimana anti jamur yang dinilai cukup baik dalam mengatasi hampir semua infeksi jamur yang terjadi saat ini adalah micafungin. Sehingga pasien ini untuk anti jamurnya diberikan micafungin dan pasien mengalami perbaikan diiringi dengan perbaikan juga untuk infeksi COVID-19. Pasien ini berhasil sembuh dan pulang ke rumah pada perawatan hari ke-17.^{2,3,5-7,12-15}

KESIMPULAN

Pada infeksi COVID-19 akan menimbulkan badai sitokin yang akan meningkatkan mortalitas pasien, hal tersebut dapat dihambat dengan anti inflamasi seperti kortikosteroid. Sayangnya pemberian terapi steroid berisiko mendorong timbulnya ko-infeksi jamur, apalagi jika disertai komorbid diabetes. Untuk itu perlu adanya kewaspadaan dini terhadap ko-infeksi jamur pada pemberian steroid sebagai terapi COVID-19 apalagi jika disertai komorbid berupa diabetes mellitus.

DAFTAR PUSTAKA

1. Organization WH. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. 2020. p. <https://covid19.who.int/>.
2. Song G, Liang G, Liu W. Fungal Co-infections Associated with Global COVID-19 Pandemic: A Clinical and Diagnostic Perspective from China. *Mycopathologia* [Internet]. 2020/07/31. 2020 Aug;185(4):599–606. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32737747>
3. Fekkar A, Poignon C, Blaize M, Lampros A. Fungal Infection during COVID-19: Does Aspergillus Mean Secondary Invasive Aspergillosis? *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020 Jul 20;202(6):902–3. Available from: <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1945LE>
4. Shamim S, Agarwal A, Ghosh B, Mitra M. Fungal pneumonia in intensive care unit: When to suspect and decision to treatment: A critical review. *J Assoc Chest Physicians*. 2015 Jan 1;3.
5. Rawson TM, Wilson RC, Holmes A. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 Nov 12; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.025>
6. Yang J-W, Yang L, Luo R-G, Xu J-F. Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 Jun 27;26(9):1171–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603802>
7. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Mol Metab* [Internet]. 2020/06/23. 2020 Sep;39:101044. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32585364>
8. Sharun K, Tiwari R, Dhama J, Dhama K. Dexamethasone to combat cytokine storm in COVID-19: Clinical trials and preliminary evidence. *Int J Surg* [Internet]. 2020/09/04. 2020 Oct;82:179–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32896649>
9. Narain S, Stefanov DG, Chau AS, Weber AG, Marder G, Kaplan B, et al. Comparative Survival Analysis of Immunomodulatory Therapy for Coronavirus Disease 2019 Cytokine Storm. *Chest* [Internet]. 2020 Nov 23; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.275>
10. Calcagno A, Ghisetti V, Burdino E, Trunfio M, Allice T, Boggione L, et al. Coinfection with other respiratory pathogens in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2020 Oct 25; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.012>
11. Ahmed MM, Farghaly AA, Raafat RH, Abd Elsattar WM. Study of the prevalence and pattern of fungal pneumonias in respiratory intensive care units. *Egypt J Bronchol* [Internet]. 2019;13(4):545–50. Available from: https://doi.org/10.4103/ejb.ejb_37_19
12. Silva L, Mello T, Ramos L, Branquinha M, Roudbary M, Santos A. Fungal Infections in COVID-19-Positive Patients: a Lack of Optimal Treatment Options. *Curr Top Med Chem*. 2020 Aug 25;20.
13. Kotsopoulou M, Papadaki C, Anargyrou K, Spyridonidis A, Baltadakis I, Papadaki HA, et al.

- Effectiveness and Safety of Micafungin in Managing Invasive Fungal Infections among Patients in Greece with Hematologic Disorders: The ASPIRE Study. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2019/02/14. 2019 Jun;8(2):255–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30767170>
14. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2020/05/27. 2020 Aug;81(2):266–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32473235>
15. Patel SK, Saikumar G, Rana J, Dhama J, Yattoo MI, Tiwari R, et al. Dexamethasone: A boon for critically ill COVID-19 patients? *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020/08/10. 2020;37:101844. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32791213>