

Mucormikosis Rino-orbita-cerebral pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 1: Sebuah Laporan Kasus

Rino-orbital-cerebral Mucormycosis in A Patient Type 1 Diabetic: A Case Report

Hamka Gunawan Marpaung¹, Gery Dala Prima Baso¹, Aulia Rizka², Erni Juwita Nelwan³, Retno S Wardani⁴, Retno Wahyuningsih⁵

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

²Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

³Divisi Tropik Infeksi, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁴Departemen Telinga Hidung Tenggorok, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

⁵Departemen Parasitologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:

Aulia Rizka, Divisi Geriatri, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: dr.auliarizka@yahoo.co.id

ABSTRAK

Mucormikosis merupakan infeksi jamur oportunistik fulminan yang disebabkan oleh jamur yang termasuk famili Mucoraceae, ordo Mucorales, dan kelas Zygomycetes yang sangat invasif dan progresif dengan mortalitas yang tinggi. Mucormikosis banyak terjadi pada pasien diabetes melitus dengan kontrol gula darah yang buruk. Dilaporkan sebuah kasus mucormikosis rinoserebral pada pasien wanita usia 20 tahun dengan diabetes melitus tipe 1. Pasien dirawat karena ketoasidosis diabetikum dan gejala bengkak pada mata kiri serta keluar sekret dari hidung kiri yang mengandung bercak kehitaman. Diagnosis probable mucormikosis rinoserebral ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan langsung dan kultur biopsi jaringan hidung dan palatum yang sesuai untuk Mucor sp. Pasien diberikan terapi antifungal sistemik dengan amfoterisin B dan gejala pembengkakan mata kiri serta sekret dari hidung kiri dengan bercak kehitaman mengalami perbaikan.

Kata Kunci: Amfoterisin B, DM tipe 1, Ketoasidosis, Rino-orbita-cerebral mucormikosis

ABSTRACT

Mucormycosis is an opportunistic and frequently fulminating fungal infection caused by members of the family Mucoraceae, order Mucorales and class Zygomycetes which highly invasive and high mortality. Mucormycosis occurs in diabetic patients with poor blood glucose control. We reported a case of rhinocerebral mucormycosis in 20-year-old female patient with type 1 diabetes. The patient was treated for diabetic ketoacidosis and swollen symptoms in the left eye and out secretions from the left nose containing blackish spots. The probable diagnosis of rhinocerebral mucormycosis is made based on the results of direct examination and culture of nasal and palate tissue biopsy which result suitable for Mucor sp. She was given systemic antifungal therapy with amphotericin B and symptoms of swelling of the left eye and secretions of the left nose with patches of blackness improved.

Keywords: Amphotericin B, Diabetes mellitus type 1, Ketoacidosis, Rino-orbital-cerebral mucormycosis

PENDAHULUAN

Mucormikosis merupakan infeksi jamur oportunistik fulminan yang disebabkan oleh jamur yang termasuk ke dalam famili Mucoraceae, ordo Mucorales, dan kelas Zygomycetes.¹ Mucormikosis banyak terjadi pada pasien

diabetes melitus, transplantasi organ, neutropenia, dan kanker.² Mucormikosis merupakan kasus yang sangat jarang ditemukan. Sebuah studi di Perancis menuliskan bahwa insiden mucormikosis pada populasi umum sebesar 1,2 per satu juta penduduk per tahun. Sementara

itu, studi di Spanyol dan California melaporkan insiden mukormikosis berkisar 0,4-1,7 kasus per satu juta penduduk per tahun. Prevalensi berdasarkan pemeriksaan postmortem menunjukkan insiden mukormikosis 10-50 kali lebih rendah (1-5 kasus/10000 autopsi) dibandingkan dengan Aspergilosis dan Candidiasis. Di Indonesia belum ada angka yang menerangkan jumlah kasus mukormikosis. Mukormikosis sangat invasif dengan mortalitas hingga 40% walaupun sudah diterapi dengan adekuat. Berdasarkan hal ini maka penulis merasa perlu untuk menambah pengetahuan tentang mukormikosis sebagai bahan pembelajaran dalam praktik klinis.

ILUSTRASI KASUS

Seorang pasien wanita usia 20 tahun dirawat karena mengalami ketoasidosis diabetikum. Selain itu pasien juga mengeluhkan kelopak mata kiri membengkak, berwarna kemerahan tanpa disertai keluhan nyeri, gatal maupun mata berair. Penglihatan bertambah kabur hingga akhirnya mengalami kebutaan. Pasien juga mengeluhkan keluar cairan kental dari hidung kiri yang mengandung bercak warna kehitaman. Keluhan disertai demam yang tidak terlalu tinggi. Pasien diketahui mengidap diabetes melitus tipe 1 sejak 16 tahun lalu dengan kontrol gula darah yang buruk.



Gambar 1. Pasien mukormikosis rinoserebral. Tampak edema palpebra ocular sinistra dan eritema

Pemeriksaan fisik menunjukkan edema palpebra ocular sinistra, eritema, tanpa injeksi sklera. Visus mata kiri 0 visus mata kanan normal. Pada palatum tampak ulkus berukuran 4x2x0,5cm dengan dasar jaringan nekrotik berwarna kekuningan dan tidak nyeri (Gambar 2).

Pemeriksaan laboratorium menunjukkan leukositosis 16300/ul, gula darah sewaktu 670 mg/dl, analisa gas darah menunjukkan asidosis metabolik dan keton darah positif, HbA1c 12.4 %, dan procalcitonin 32.21 ng/ml. Dari hasil pemeriksaan langsung biopsi hidung dan palatum



Gambar 2. CT Scan sinus paranasal pasien



Gambar 2. Ulkus pada palatum pasien mukormikosis (tanda panah)

ditemukan hifa lebar/senositik yang sesuai untuk *Mucor sp.* Hasil biakan jaringan tumbuh koloni jamur *Mucor sp.* CT scan sinus paranasal menunjukkan sinusitis ethmoid kanan-kiri, sphenoid, dan frontal kanan-kiri dengan ostiomeatal complex kiri tertutup disertai erosi dinding inferomedial orbita kiri dan atrofi concha nasalis inferior dan concha nasalis media kiri.

Pasien selanjutnya ditatalaksana dengan pemberian antifungal sistemik Amfoterisin B (AmB) dengan rencana dilakukan *debridement* setelah pemberian antifungal sistemik selama 14 hari.

Tabel 1. Protokol pemberian amfoterisin B (AmB)

Waktu	Keterangan
Hari ke 1	Rehidrasi NaCl 0.9% 500 cc/ 8 jam Premedikasi: • Dexamethason 5 mg • Ranitidin 50 mg Mulai Amfoterisin 1 mg AmB dalam 100 cc Dextrose 5 % drip dalam 6 jam Kemudian 5 mg AmB dalam 100 cc Dextrose 5 % drip dalam 6 jam Bilas RL 100 cc dalam 30 menit
Hari ke 2	15 mg AmB dalam 100 cc Dextrose 5% drip dalam 6 jam Bilas RL 100 cc dalam 30 menit
Hari ke 3	25 mg AmB dalam 100 cc Dextrose 5% drip dalam 6 jam Bilas RL 100 cc dalam 30 menit
Hari ke 4-14	50 mg AmB dalam 100 cc Dextrose 5% habis dalam 6 jam Bilas RL 100 cc dalam 30 menit

Pasca pemberian AmB pembengkakan mata kiri mengalami perbaikan dan tidak didapati lagi sekret dengan bercak kehitaman yang keluar dari hidung kiri. Dalam perawatan keluhan demam juga tidak dijumpai lagi.

DISKUSI

Mukormikosis merupakan infeksi jamur oportunistik fulminan yang disebabkan oleh jamur yang termasuk famili *Mucoraceae*, ordo *Mucorales*, dan kelas *Zygomycetes*.¹ Pasien merupakan pengidap diabetes melitus tipe 1 dengan riwayat ketoasidosis berulang yang menandakan kontrol gula darah yang buruk. Asidosis sendiri menyebabkan disosiasi besi dari protein serum yang meningkatkan survival dan virulensi jamur. Hiperglikemia berhubungan dengan risiko mukormikosis melalui 3 mekanisme yaitu (1) hiperglikasi protein pengikat besi yang mengganggu proses pengikatan besi, (2) Upregulasi dari reseptor sel GRP78 yang mengikat *Mucorales* dan membantu penetrasi jamur ke jaringan (disebabkan oleh hiperglikemia dan peningkatan besi bebas yang meningkatkan ekspresi GRP78), (3) defek dari fungsi fagositik.²

Gejala awal dari mukormikosis rinocerebral tidak spesifik. Keluhan nyeri dan baal pada mata dan wajah yang diikuti dengan *conjunctiva suffusion* dan penglihatan kabur. Demam tidak muncul pada hampir 50% kasus. Umumnya terjadi leukositosis. Jika tidak ditangani dengan baik dapat menyebar ke sinus etmoid hingga ke orbita menyebabkan kerusakan fungsi otot extraokular dan proptosis disertai *chemosis*.² Pada fase awal jaringan yang terinfeksi tampak normal dan seiring dengan progres penyakit menjadi eritema dengan ataupun tanpa edema, kemudian tampak keunguan dan akhirnya terbentuk *eschar* jaringan nekrotik kehitaman. Infeksi juga dapat meluas dari sinus ke mulut dan menyebabkan terbentuknya ulkus nekrotik pada langit-langit. Temuan ini menandakan bahwa penyakit telah meluas.² Pada pasien ini didapatkan riwayat demam yang tidak terlalu tinggi kemudian keluhan diikuti dengan bengkak pada mata kiri yang menyebabkan pasien kehilangan fungsi penglihatan. Selain itu pasien juga mengeluhkan keluar sekret dari hidung kiri yang berwarna kehitaman. Adanya jaringan nekrotik kehitaman merupakan ciri khas mukormikosis. Walaupun demikian, jika tidak ditemukan tidak pula menggugurkan kemungkinan adanya mukormikosis.⁴

Computed tomography dengan kontras maupun *Magnetic Resonance Imaging (MRI)* berperan untuk menentukan perluasan mukormikosis rinocerebral khususnya pada tahap lanjut setelah terbentuk nekrosis pada jaringan lunak maupun destruksi tulang. MRI lebih sensitif dibanding CT.⁴ Hasil *CT Scan* sinus paranasal pasien menunjukkan sinusitis etmoid kanan-kiri, sphenoid, dan frontal kanan-kiri dengan ostiomeatal complex kiri tertutup disertai erosi dinding inferomedial orbita kiri dan atrofi concha nasalis inferior dan concha nasalis media kiri yang menunjukkan luasnya invasi mukormikosis.

Diagnosis pasti mukormikosis didasarkan dari hasil kultur dari lesi steril (dengan aspirasi jarum/ biopsi jaringan ataupun cairan pleura) atau secara histopatologik ditemukan mukormikosis.² Diagnosis *probable* mukormikosis pada pasien ini ditegakkan dengan biopsi hidung dan palatum dengan hasil ditemukan hifa lebar dan sinositik yang sesuai *Mucor sp.* Hasil kultur specimen tumbuh koloni jamur *Mucor sp.*

Terapi antifungal sistemik amfoterisin B (AmB) merupakan pilihan utama untuk infeksi ini. Pasien diberikan amfoterisin B selama 14 hari dan direncanakan akan dilakukan debridement setelah pemberian amfoterisin B selesai karena diharapkan dapat meningkatkan keberhasilan debridement. Kombinasi pembedahan (debridement), terapi antifungal sistemik, dan koreksi terhadap faktor yang menjadi predisposisi dapat memperbaiki prognosis penyakit ini dan harus dilakukan secepatnya.^{5,6,7} Walaupun dengan tatalaksana adekuat namun mortalitas infeksi ini tetap tinggi. Dosis amfoterisin B yang diberikan adalah 5-10 mg/Kgbb per hari. Kelemahan terapi ini harus diberikan secara parenteral dan potensi nefrotoksik. Berdasarkan tingkat keparahan dan *outcome* yang buruk dianjurkan memberikan amfoterisin B dosis 5-10 mg/KgBB per hari meskipun risiko nefrotoksitas meningkat. Amfoterisin B sebagai terapi inisial pada mukormikosis pada uji klinis AMBIZIGO mendapatkan rerata respons pada minggu ke 12. Pada pasien yang intoleran terhadap dosis AmB dosis dapat direduksi. Posaconazole sebagai *salvage treatment* terbukti efektif pada kasus rekrakter dan pada pasien intoleran dosis standard. Studi tersebut juga kemudian mengganti dengan Posaconazole 200 mg empat kali sehari pada saat kondisi penyakit telah stabil. Pada penyakit yang ekstensif dan progresi penyakit yang cepat dan kondisi umum yang buruk dianjurkan mengkombinasikan AmB dan Posaconazole. Belum ada standar durasi pemberian obat yang optimal dan dianjurkan tetap melanjutkan pemberian obat sampai didapatkan resolusi kerusakan jaringan dengan *CT/MRI*.⁸

SIMPULAN

Perlu untuk dipikirkan kemungkinan infeksi mukormikosis pada pasien diabetes dengan kontrol gula darah yang buruk dengan gejala pembengkakan mata dan hidung maupun pandangan kabur pada sebelah mata dan adanya riwayat keluar *eschar* dari hidung sebagai tanda terbentuknya jaringan nekrotik akibat mukormikosis. Diagnosis ditegakkan berdasarkan gejala dan hasil biopsi jaringan yang terinfeksi. Kombinasi pembedahan (*debridement*), terapi antifungal sistemik yang pada waktu

yang tepat, dan koreksi terhadap faktor yang menjadi predisposisi diharapkan dapat memperbaiki prognosis penyakit ini. Amfoterisin B (AmB) masih merupakan obat pilihan utama dalam mengatasi infeksi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Jin-Geun Kim, Hye Jeong Park, Jung Hyun Park, Jiwoong Baek, Hyung Jun Kim, In-Ho Cha, Woong Nam. Importance of immediate surgical intervention and antifungal treatment for rhinocerebral mucormycosis. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2013;39:246-250.
2. Brad Spellberg AS. Mucormycosis. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine.* 2015; 1350-53.
3. Mallis A, Mastronikolis SN, Naxakis SS, Papadas AT. Rhinocerebral mucormycosis : an update. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2010; 987-992.
4. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and Clinical Manifestations of Mucormycosis. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 23-34.
5. Skiada A, Pagano L, Groll A, Zimmerli S, Dupont B, Lagrou K *et al.* Zygomycosis in Europe : analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 17: 1859-1867.
6. Tacke D, Koehler P, Markiefka B, Cornely OA. Our 2014 approach to mucormycosis. *Mycoses.* 2014; 1-6.
7. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL *et al.* Epidemiology and Outcome of Zygomycosis : A Review of 929 Reported Cases. *Clin Infect Dis.* 2005; 20892.
8. Cornely OA, Dannaoui E, Groll AH, Lagrou K, Chakrabarti A, Lanternier F *et al.* ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. *Clin Microbiol Infect.* 2014; 5-26.