

Tinjauan Pustaka

Pitiosis pada Manusia

Hanna Yolanda

Departemen Parasitologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan
Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, Indonesia

Penulis korespondensi: hanna.yolanda@atmajaya.ac.id

Received 2 November 2024; Accepted 30 April 2025

<https://doi.org/10.23886/ejki.13.945.116>**Abstrak**

Pitiosis adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh oomycete *Pythium insidiosum* yang memiliki morfologi mirip jamur namun lebih memiliki kedekatan dengan alga. *P. insidiosum* secara alamiah hidup di air tawar dan tanah basah. Kontak dengan air yang terkontaminasi zoospora dan adanya trauma dapat menjadi faktor resiko utama pitiosis. Kasus pitiosis semakin banyak dilaporkan di berbagai negara di dunia, termasuk negara di Asia Tenggara. Manifestasi klinis pitiosis dapat berupa keratitis, arteritis, infeksi subkutan, dan sistemik. Pemeriksaan laboratorium untuk mendeteksi *P. insidiosum* dari sampel klinik sudah dikembangkan, antara lain secara mikrobiologi, histopatologi, serologi, dan molekular. Pitiosis sering terdiagnosis sebagai infeksi jamur, namun terapi dengan antijamur memiliki efikasi yang terbatas. Terapi pitiosis saat ini adalah kombinasi bedah, antibiotika, antijamur, dan/atau imunoterapi. Diagnosis dini pitiosis dapat mengarahkan klinisi pada pemberian terapi pitiosis yang sesuai dan mencegah progresifitas penyakit dan kematian.

Kata kunci : pitiosis, *Pythium insidiosum*, oomycete, arteritis, keratitis.

Pythiosis Disease in Human

Abstract

Pythiosis is an infectious disease caused by oomycete *Pythium insidiosum*. *P. insidiosum* is a fungal-like microorganism, yet it has a closer relationship to algae. *P. insidiosum* naturally lives in fresh water and wet soil. Contact with zoospore-contaminated water and trauma could be the main risk factors of pythiosis. Pythiosis cases are increasingly reported in many countries worldwide, including South-East Asia countries. Pythiosis can manifest as keratitis, arteritis, subcutaneous, and systemic infections. The laboratory examinations to detect *P. insidiosum* from clinical samples have been developed, including microbiology, histopathology, serology, and molecular. Pythiosis is frequently diagnosed as a fungal infection, however treatment with antifungals has limited efficacy. The current treatment of pythiosis is a combination of surgery, antibiotics, antifungals, and/or immunotherapy. Early diagnosis of pythiosis could lead clinicians to give prompt treatment and prevent disease progression and death.

Keywords: pythiosis, *Pythium insidiosum*, oomycete, arteritis, keratitis.

Pendahuluan

Pitiosis adalah penyakit infeksi yang disebabkan oleh *Pythium* sp., terutama *Pythium insidiosum* yang merupakan mikroorganisme eukariota yang termasuk kelas Oomycete. *P. insidiosum* hidup di air tawar dan dapat menghasilkan zoospora yang dapat menginfeksi jaringan tubuh. Organisme ini memiliki kedekatan taksonomi dengan alga dan rumput laut.¹ Pitiosis dapat menyerang manusia dan hewan, namun pitiosis bukan penyakit zoonosis dan bukan penyakit menular.²

Jumlah laporan kasus pitiosis pada manusia terus meningkat. Antara tahun 1980 hingga 1990, hanya 20 kasus pitiosis manusia yang dilaporkan. Namun, dalam beberapa tahun terakhir, jumlah laporan telah mencapai ratusan.^{2,3} Sebagian besar kasus terjadi di negara tropis dan subtropis, seperti India, Thailand, Australia, dan Brazil.² Di kawasan Asia Tenggara, Thailand menjadi negara dengan jumlah laporan kasus pitiosis terbanyak.³⁻⁵ Kasus pitiosis pernah dilaporkan di Indonesia pada tahun 1901 dan 1924, tetapi hanya pada kuda. Saat itu, penyakit ini dikenal sebagai *hyphomycosis destruens*. Etiologi penyakit ini pertama kali berhasil diisolasi oleh ilmuwan Belanda di Indonesia.¹ Sementara itu, kasus pitiosis pada manusia belum pernah dilaporkan di Indonesia.

Faktor risiko utama pitiosis adalah kontak dengan air tawar, terutama pada kelompok tertentu seperti petani, pekerja pembersih kolam, dan individu yang sering beraktivitas di sungai.^{6,7} Penelitian mengenai *Pythium insidiosum*, termasuk aspek biologi, metode diagnostik, dan tatalaksana, telah banyak dilakukan.^{8,9} Hasil penelitian tersebut telah diaplikasikan dalam praktik klinis guna meningkatkan akurasi diagnosis dan efektivitas tatalaksana.^{7,10}

Manifestasi klinis pitiosis menyerupai banyak penyakit lain.^{1,10} Gambaran mikroskopis, kultur, dan patologi anatomi dari jaringan yang terinfeksi menyerupai infeksi jamur, sehingga didiagnosis sebagai mikosis.^{10,11} Tatalaksana penyakit pitiosis pada umumnya adalah kombinasi bedah, antibiotik, antijamur, dan imunoterapi.⁹ Tindakan bedah yang sering dilakukan adalah keratoplasti dan amputasi.³ Pitiosis juga dilaporkan dapat menyebabkan kematian pada kasus yang progresif.^{3,12}

Penyakit pitiosis belum dikenal di Indonesia, sehingga kajian literatur ini bertujuan membahas pitiosis pada manusia. Kajian ini diharapkan dapat memberikan wawasan mengenai pitiosis sehingga dapat dilakukan deteksi dini dan pemberian terapi yang tepat untuk mencegah hendaya fisik ataupun kematian.

Etiologi

Pitiosis disebabkan oleh organisme dari genus *Pythium* sp. yaitu *P. insidiosum*. *Pythium* sp. dikelompokkan dalam kelas Oomycete. Oomycete dulunya merupakan kelas dari kingdom Fungi, namun dengan perkembangan penelitian filogenetik diketahui bahwa Oomycete dikelompokkan dalam Stramenopila yang lebih memiliki kedekatan dengan diatom, alga, dan rumput laut.¹ Perbedaan Oomycete dengan jamur antara lain dari struktur membran sel dan dinding sel. Membran sel Oomycete memiliki kandungan ergosterol yang sedikit atau hampir tidak ada. Hal ini berbeda dengan jamur yang membran selnya kaya akan ergosterol. Ergosterol merupakan salah satu target terapi antijamur.¹³

P. insidiosum secara alamiah hidup di air dan tanah yang basah.¹⁴ *P. insidiosum* menghasilkan zoospora yang dapat bergerak di air. Zoospora secara alamiah akan menempel pada tumbuhan air, kemudian menghasilkan tunas dan membentuk filamen. Zoospora menginisiasi proses infeksi dengan masuk ke jaringan tubuh secara mekanis dan kimia dengan menghasilkan protease.¹

Faktor Risiko

Zoospora yang merupakan stadium infeksi *P. insidiosum* hidup secara alamiah di air tawar atau tanah basah, seperti di saluran irigasi, pertanian, danau, sungai, dan kolam.¹⁴ Risiko terinfeksi *P. insidiosum* lebih tinggi pada orang yang beraktivitas di lingkungan basah, seperti petani, pembersih danau, atau kolam.^{3,7,10,11} Adanya trauma atau mikrolesi pada jaringan tubuh dapat menjadi tempat masuknya zoospora dan menginisiasi proses invasi.¹ Penggunaan lensa kontak dan trauma akibat material alam seperti daun, batang, tanah, atau debu dapat meningkatkan faktor risiko.^{4,15} Pitiosis arteri diketahui banyak terjadi pada pasien dengan gangguan hematologi, terutama talasemia.^{3,5,16} Gangguan hematologi lainnya juga pernah dilaporkan antara lain hemoglobinopati, leukemia, dan anemia aplastik.^{1,6,16,17} Selain itu, ada faktor komorbid yang dapat meningkatkan risiko yaitu penyakit metabolik dan kondisi imunosupresi.^{3,12,18}

Epidemiologi

Pitiosis pada manusia telah dilaporkan oleh 16 negara di dunia, terutama di daerah tropis dan subtropis. Di kawasan Asia Tenggara, kasus pitiosis sudah dilaporkan di tiga negara, yaitu Thailand, Malaysia, dan Myanmar.^{2,19} Kasus infeksi *P. insidiosum*

pada arteri banyak dilaporkan di Thailand, sedangkan kasus infeksi pada mata banyak dilaporkan di India.^{1,2} Laporan kasus pitiosis cenderung meningkat tiap tahunnya.² Hal ini dapat disebabkan oleh semakin meningkatnya kesadaran tenaga kesehatan terhadap pitiosis pada manusia karena penelitian terkait metode diagnostik yang sangat berkembang.^{8,20}

Kejadian pitiosis pada manusia relatif jarang, namun penyakit ini memiliki tingkat morbiditas dan mortalitas tinggi jika tidak didiagnosa dini dan tidak diterapi dengan tepat. Angka kematian akibat pitiosis sistemik adalah 89% dan akibat pitiosis arteri adalah 27%.² Pitiosis juga sering mengakibatkan penderita kehilangan anggota tubuhnya, seperti kaki atau mata karena membutuhkan tindakan bedah amputasi atau pengangkatan bola mata untuk mengatasi infeksi yang progresif.^{2,3,21} Berdasarkan penelitian Arwom et al³ yang menganalisis kasus pitiosis arteri selama kurun waktu 20 tahun, didapatkan 88% pasien membutuhkan bedah amputasi. Pada kasus pitiosis kornea, keratoplasti terjadi pada 80% kasus dan operasi pengangkatan mata pada 25% kasus.¹⁵ Keratoplasti berulang akibat rekurensi infeksi dan kegagalan donor kornea sering terjadi pada pitiosis kornea.²¹

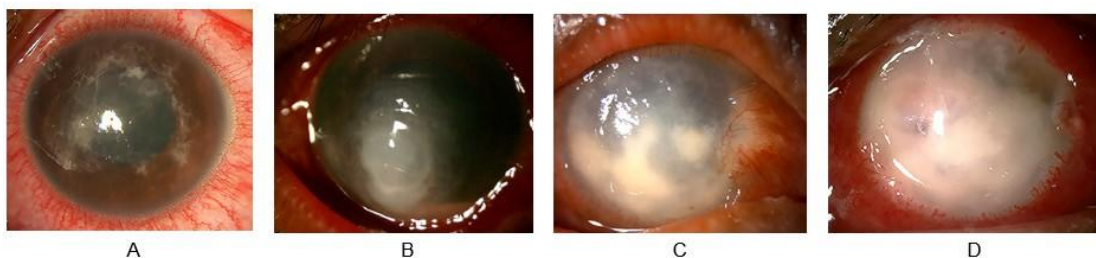
Manifestasi Klinis

Pitiosis pada manusia dapat bermanifestasi klinis sebagai keratitis, arteritis, dan infeksi subkutan.¹

Pada kondisi berat, infeksi dapat menyebar hingga ke berbagai organ dalam atau sistemik.^{2,12}

Keratitis

Keratitis akibat infeksi *P. insidiosum* memiliki manifestasi klinis menyerupai keratitis jamur.^{10,22} Gejalanya berupa mata merah, rasa nyeri mata, berkurangnya tajam penglihatan, iritasi, dan fotofobia.⁹ Pada pemeriksaan mata didapatkan infiltrat tebal, tampak gambaran seperti tentakel, radier dengan pola retikular, tepi lesi tampak seperti bulu, dapat disertai lesi satelit, ada radial keratoneuritis, dan cepat menyebar ke limbus.^{4,9} Gambaran klinis juga dipengaruhi oleh perjalanan atau progresifitas penyakitnya. Puangsricharn et al²¹ mengidentifikasi empat pola gambaran infiltrasi kornea oleh *P. insidiosum* yaitu pola retikular, pola satelit, pola multifokal, dan pola infiltrasi total (Gambar 1). Pola retikular memiliki tingkat kesembuhan yang lebih besar dan resiko operasi pengangkatan mata yang lebih kecil. Onset pitiosis kornea berlangsung cepat dalam beberapa hari, yaitu sekitar 3–7 hari, yang jika semakin lama maka kondisi lesi akan semakin parah antara lain berupa ulkus kornea atau infiltrasi total.²³ Keratitis pitiosis yang semakin parah dapat menyebabkan endoftalmitis, penyebaran ke rongga kranium, dan kematian.¹²



Gambar 1. Lesi Pitiosis Kornea

Gambaran klinis pola infiltrasi lesi pitiosis kornea dapat bervariasi, antara lain retikular (A), satelit (B), multifokal (C), dan total (D)²¹

Arteritis

Onset pitiosis arteri bervariasi dalam rentang 3 minggu hingga 2 tahun, dengan rata-rata adalah 5 bulan.³ Pitiosis arteri umumnya terjadi pada ekstremitas bawah yaitu berupa oklusi pada arteri iliaka, arteri femoralis, arteri poplitea, arteri tibialis, dan arteri peroneal.^{3,5,16} Arteritis pada ekstremitas atas juga pernah dilaporkan namun kejadiannya sangat jarang yaitu berupa oklusi pada arteri radialis dan arteri ulnaris.¹⁶

Gejala yang timbul berupa tanda-tanda insufisiensi arteri seperti adanya luka kronik, gangren, klaudikasio, berkurangnya pulsasi arteri di bagian distal, kulit terasa dingin, pembengkakan ekstremitas disertai nyeri, dan berkurangnya sensasi sensorik.^{1,16} Infeksi pada tungkai dapat menyebar ke arteri yang lebih proksimal, yaitu aorta abdominalis dengan manifestasi klinis berupa massa intrabdomen, nyeri perut, dan aneurisma.²⁴ Selain infeksi di arteri ekstremitas, pitiosis juga pernah dilaporkan



Gambar 2. Lesi Pitiosis Arteri dan Gambaran Angiografi
 Anak panah menunjukkan ulkus gangren pada kaki kanan (A) dan oklusi pada arteri poplitea kanan (B)⁹

menginfeksi arteri karotid yang menyebar ke meningen dan menyebabkan sepsis otak.²⁵ Semakin proksimal lokasi pitiosis arteri, maka semakin tinggi angka kematiannya.^{2,3} Pada angiografi tampak adanya oklusi arteri, aneurisma, penebalan dinding arteri, dan abses di sekitar lesi (Gambar 2).

Infeksi Subkutan

Kejadian pitiosis subkutan sangat jarang bila dibandingkan dengan pitiosis kornea dan pitiosis arteri. Onset penyakit sekitar 1–3 bulan. Keluhan awal berupa adanya lesi kulit (papul/pustul/plak) yang berbatas tegas dan tidak nyeri. Lesi kemudian membesar secara progresif disertai pembengkakan, nyeri, dapat disertai ulkus, dan limfadenopati (Gambar 3). Gambaran klinis menyerupai selulitis atau fasciitis. Pada pencitraan tampak lesi infiltrat subkutan. Pada pemeriksaan biopsi subkutan tampak inflamasi granulomatosa supuratif, banyak sel radang eosinofil, fenomena Splendore-Hoeppli, ada hifa, dan tidak ada invasi ke pembuluh darah. Penyakit pitiosis subkutan sering didiagnosa awal sebagai zygomikosis subkutan atau bakterial selulitis. Pitiosis subkutan dapat terjadi pada individu sehat. Kondisi imunokompromis memperburuk penyakit sehingga cepat menyebar, termasuk ke pembuluh darah, menyebabkan infeksi sistemik, kegagalan multi organ, dan kematian.^{5,7,11,17-19}

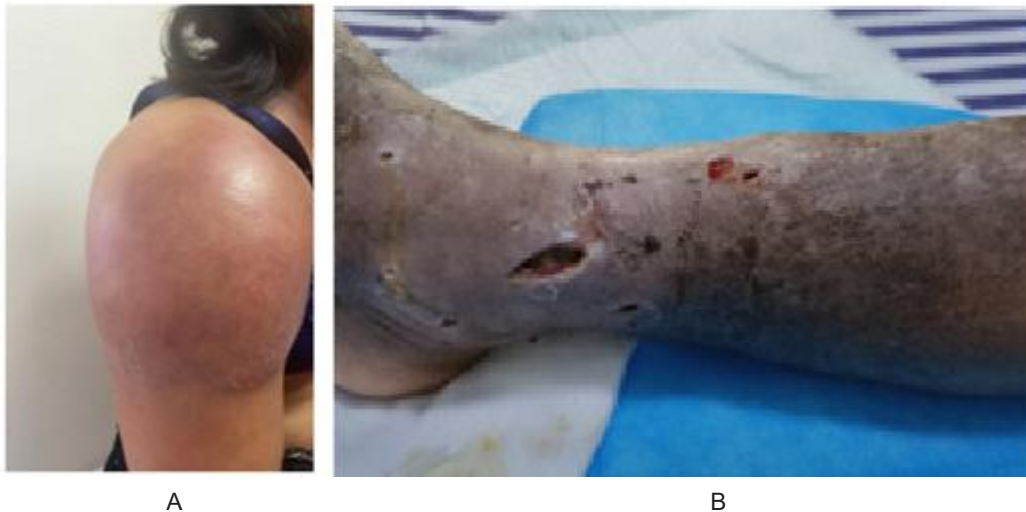
Sistemik

Pitiosis sistemik terjadi akibat penyebaran dari infeksi pitiosis lokal (arteri, kornea, atau subkutan). Kejadian pitiosis sistemik dipercepat akibat adanya kondisi imunokompromi, misalnya keganasan dan leukopenia. *P. insidiosum* dapat ditemukan di berbagai organ dalam seperti hati, paru-paru, otak. Semua kasus pitiosis sistemik berakhir dengan kematian.^{2,17}

Diagnostik Laboratorium

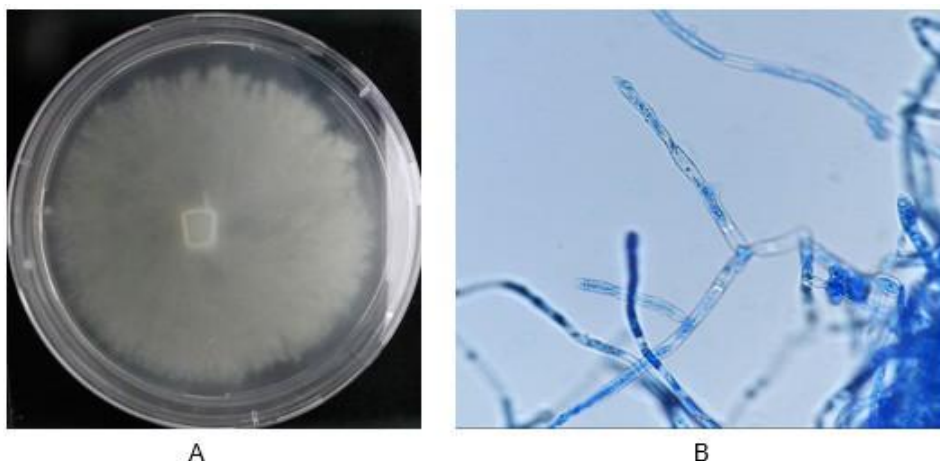
Pemeriksaan untuk mendeteksi adanya *P. insidiosum* yang sering dilakukan yaitu pemeriksaan langsung, mikrobiologi (kultur dan induksi zoospora), histopatologi, serologi, dan molekular.^{1,9} Pemeriksaan diagnostik pitiosis berbasis proteomik juga telah dikembangkan, namun aplikasi di kasus klinis masih terbatas.⁹

Pemeriksaan langsung spesimen pus atau kerokan kornea dapat menggunakan KOH 10%, *calcoflour white fluorescent*, *iodine-potassium iodide-sulfuric acid* (IKI-H₂SO₄), atau pewarnaan Gram. Dari pemeriksaan langsung dapat ditemukan gambaran hifa lebar, berseptum jarang, seperti pita, dan dapat ditemukan percabangan yang tegak lurus (Gambar 4). Gambaran ini tidak spesifik *P. insidiosum*, namun dapat mengarahkan ke kecurigaan pitiosis.^{9,10,22,26}



Gambar 3. Lesi Pitiosis Subkutan

Pembengkakan jaringan subkutan dan otot pada bahu kanan (A); Ulkus multipel, bersekret purulen, bengkak, indurasi berwarna gelap pada tungkai bawah kiri (B)^{10,19}



Gambar 4. Koloni *P. insidiosum* pada Agar Dekstrosa Sabouraud (A) dan Morfologi Mikroskopis dengan Pewarnaan Lactophenol Cotton Blue (B). Tampak koloni berwarna putih, radier, dan submerge dengan gambaran mikroskopis berupa hifa lebar seperti pita, bersepta jarang, dan memiliki sudut percabangan tegak lurus. (Sumber foto: Inventaris T. Krajaejun, Universitas Mahidol)

Pemeriksaan kultur merupakan pemeriksaan baku emas.¹ Spesimen biopsi perlu segera dikirim ke laboratorium untuk dikultur. *P. insidiosum* dapat tumbuh optimal pada suhu 28–37°C. Suhu di bawah 8°C atau di atas 42°C dapat menghambat atau membunuh *P. insidiosum*.⁹ Medium yang sering digunakan adalah agar dekstrosa Sabouroud, agar dekstrosa kentang, *corn meal agar*, dan agar darah.^{9,10,22} Koloni tumbuh dalam 1–5 hari sebagai koloni berwarna putih krem, mendatar, tumbuh di dalam agar (*submerge*), radier, dan hifa aerial yang

sedikit (Gambar 4). Koloni tumbuh lekat dengan agar sehingga tidak mudah dikerok.^{9,26} Gambaran mikroskopisnya menyerupai jamur dari kelas Zygomycetes. Koloni *P. insidiosum* juga dapat dianggap sebagai kontaminan.^{10,17} Setelah koloni tumbuh, pemeriksaan dapat dilanjutkan dengan menginduksi terbentuknya zoospora untuk lebih mengarahkan dugaan ke infeksi *P. insidiosum*.¹

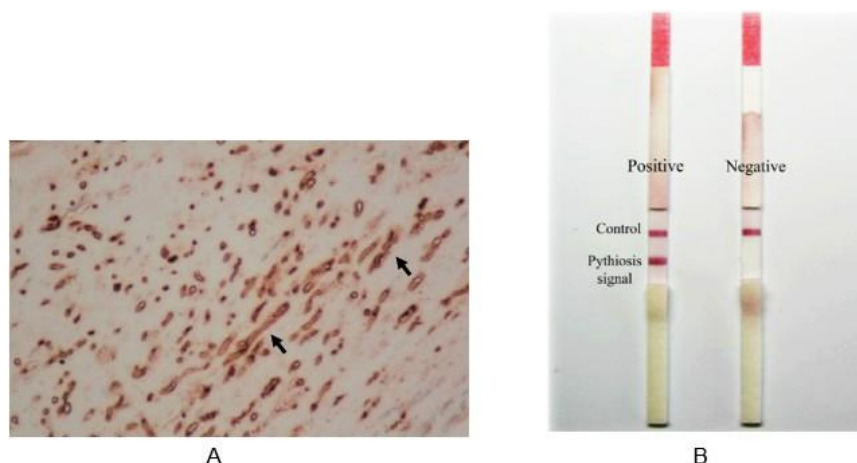
Pemeriksaan histopatologi dapat menggunakan pewarnaan Hematoksin Eosin (HE), *Gomori Methenamine Silver* (GMS), *Periodic Acid Schiff*

(PAS), dan IKI-H₂SO₄. Pada pewarnaan HE tampak kerusakan jaringan, tanda-tanda peradangan, banyak sel *polymorphonuclear neutrophil* (PMN), eosinofil, dan *giant cells*.^{25,27} Hifa berwarna kehitaman pada pewarnaan GMS dan magenta pada pewarnaan PAS yang memberikan gambaran mirip dengan infeksi jamur.^{11,26,27} Pewarnaan IKI- H₂SO₄ lebih spesifik untuk membedakan hifa *P. insidiosum* dengan hifa jamur berdasarkan warnanya, yaitu hifa *P. insidiosum* akan berwarna biru, sedangkan hifa jamur berwarna kuning coklat.²⁷ Pemeriksaan jaringan pitiosis dapat juga menggunakan teknik imunohistokimia dengan menggunakan antibodi terhadap antigen *P. insidiosum* (Gambar 5).⁹

Pemeriksaan serologi penyakit pitiosis sudah sangat berkembang. Berbagai teknik telah diteliti antara lain imunodifusi, hemaglutinasi, imunokromatografi, ELISA, dan *Western Blot*.^{9,20} Teknik yang sering dipakai saat ini adalah imunokromatografi dan ELISA karena tingkat sensitifitas dan spesifisitas yang tinggi, serta lebih mudah digunakan dalam aplikasi klinis.^{5,20} Metode imunokromatografi pitiosis dikembangkan oleh peneliti di Thailand dan sudah menghasilkan

alat pemeriksaan *dipstick* yang banyak digunakan di fasilitas kesehatan (Thailand paten nomor 68837 dan 78223) (Gambar 5).^{9,20} Metode ini praktis untuk mendeteksi dini kasus yang dicurigai pitiosis. Pemeriksaan ELISA memiliki nilai sensitifitas dan spesifisitas yang lebih baik daripada ICT, namun membutuhkan fasilitas dan tenaga terampil untuk melakukannya. Meskipun pemeriksaan serologis ini banyak digunakan untuk mendeteksi pitiosis, namun pemeriksaan ini tidak direkomendasikan pada pitiosis kornea karena hasil negatif palsu yang tinggi.^{1,9,21}

Pemeriksaan molekular sering menjadi pilihan utama untuk mendiagnosis pitiosis.^{5,7,10} Berbagai teknologi molekular untuk mendeteksi pitiosis telah dikembangkan yaitu dengan metode amplifikasi (PCR, LAMP, sekuen homologi) dan tanpa amplifikasi (*dot blot hybridization*). Deteksi pitiosis dapat menggunakan primer universal (contoh: ITS1 dan ITS2) ataupun primer yang spesifik *P. insidiosum* (contoh: ITSpy1 dan ITSpy2, Dx3 dan Dx4). Sumber data terkait genom beberapa strain *P. insidiosum* juga telah tersedia sehingga membantu dalam diagnostik molekular yang lebih akurat.^{8,9}



Gambar 5. Hasil Pemeriksaan Laboratorium Diagnostik secara Imunohistokimia (A) dan Imunokromatografi (B) Hifa *P. insidiosum* (anak panah) dalam jaringan arteri (A)²⁵ dan hasil positif dan negatif dari serum penderita pitiosis dan kontrol (B)²⁸

Tatalaksana

Manifestasi klinis dan gambaran biopsi pitiosis mirip dengan infeksi jamur sehingga kebanyakan kasus mendapat terapi antijamur.^{10,16,22} Target kerja banyak antijamur adalah menghambat sintesis ergosterol yang merupakan komponen utama membran sel.¹³ Namun kandungan ergosterol *P. insidiosum* sangat minimal sehingga antijamur tunggal sering tidak efektif.¹³ Pitiosis diterapi

dengan kombinasi antimikroba (antibiotik dan antijamur), tindakan bedah, dan imunoterapi.

Antimikroba (Antibiotik dan Antijamur)

Berdasarkan berbagai penelitian *in vitro* uji kepekaan *P. insidiosum* terhadap antibiotik didapatkan bahwa antibiotik golongan tetrasiklin, glisilsiklin, makrolid, pleuromutilin, dan oksazolidinon memiliki efektivitas yang lebih baik untuk menghambat pertumbuhan *P.*

insidiosum dibandingkan antijamur. Antibiotik tersebut memiliki kemiripan mekanisme kerja yaitu menghambat sintesis protein.¹³ Beberapa obat dari golongan antibiotik tersebut yang sudah digunakan dalam kasus pitiosis dan memberikan respon kesembuhan adalah minosiklin, doksisisiklin, klaritromisin, azitromisin, dan linezolid.^{5,10,15,19,22,24} Untuk sediaan topikal mata menggunakan linezolid 0,2% dan azitromisin 1%.^{22,23}

Meskipun diketahui bahwa *P. insidiosum* memiliki kandungan ergosterol yang minimal, namun antijamur tetap digunakan pada sebagian kasus dikombinasikan dengan antibiotik.^{1,5} Antijamur yang sering digunakan untuk terapi pitiosis adalah itrakonazol dan terbinafin.^{21,29}

Tergantung dari kondisi pasien dan tingkat keparahan lesi, pada beberapa kasus ditemukan bahwa pitiosis dapat disembuhkan dengan antimikroba tanpa memerlukan tindakan bedah. Namun pada kebanyakan kasus, pasien tetap memerlukan tindakan bedah. Tindakan bedah disertai pemberian antimikroba yang tepat meningkatkan keberhasilan tatalaksana dan mengurangi rekurensi.^{5,21,23}

Bedah

Hampir semua kasus pitiosis pada manusia memerlukan tindakan bedah sebagai terapi definitif untuk menghilangkan sumber infeksi.^{5,11} Keberhasilan tindakan bedah ini juga ditunjang oleh terapi lainnya yaitu antimikroba yang tepat dan/atau imunoterapi.¹ Tindakan bedah yang sering dilakukan pada kasus pitiosis adalah amputasi untuk infeksi arteri, keratoplasti untuk infeksi kornea, dan debridemen luas untuk infeksi subkutan.^{5,7}

Pitiosis arteri umumnya terjadi pada ekstremitas bawah, sehingga banyak kasus infeksi pitiosis berakhir dengan amputasi tungkai.^{3,5} Operasi pengangkatan lesi perlu mendapatkan minimal 5 cm bagian yang bebas infeksi atau yang tidak diinfiltrasi *P. insidiosum* untuk mengurangi resiko rekurensi dan meningkatkan keberhasilan terapi.^{1,6,9} Pemeriksaan makroskopis dan mikroskopis intraoperatif sangat penting untuk menentukan luas jaringan yang diangkat.⁹ Tindakan operatif seperti embolektomi atau bedah *by-pass* dapat meningkatkan resiko penyebaran *P. insidiosum* ke bagian arteri yang belum terinfeksi.³ Sekitar 80% kasus pitiosis kornea memerlukan bedah keratoplasti.^{1,15} Sejumlah kecil kasus berhasil diterapi dengan obat-obatan saja yaitu yang lesinya <6 mm, belum ada penyebaran ke limbus

atau segmen posterior, dan tidak ada perforasi.²¹ Keterlambatan diagnosis pitiosis menyebabkan banyak kasus ditemukan dalam kondisi infiltrasi kornea yang luas dan menyebar sehingga angka kekambuhan pasca keratoplasti tinggi 50–70% dan memerlukan keratoplasti ulang.^{15,21} Infeksi yang masih progresif setelah keratoplasti memerlukan tindakan operasi pengangkatan mata (enukleasi/eviserasi) sebelum infeksi menyebar lebih dalam.^{1,21} Keratoplasti dapat dikombinasi dengan *cryosurgery* pada area limbus, aplikasi alkohol absolut pada kornea yang terinfeksi, dan pemberian antimikroba intraokular.²³

Tindakan bedah pitiosis subkutan adalah drainase abses dan debridemen luas.^{7,10} Saat tindakan debridemen perlu mendapatkan bagian yang bebas infeksi karena rekurensi dapat terjadi pascadebridemen.¹¹ Sekitar 90% kasus pitiosis subkutan dapat disembuhkan dengan terapi kombinasi debridemen luas, antimikroba, dan/atau imunoterapi.² Lesi pitiosis subkutan yang progresif dapat menjadi pitiosis arteri yang memerlukan tindakan amputasi.¹

Imunoterapi

Imunoterapi awalnya digunakan untuk pitiosis pada hewan. Formula imunoterapi telah diteliti dan dimodifikasi untuk mendapatkan formula yang memiliki efektivitas tinggi dan efek samping minimal (US paten nomer 6287573B1, 6833136 B2, dan 7846458B1). Imunoterapi dibuat dari ekstrak antigen *P. insidiosum*. Secara garis besar ada dua jenis imunoterapi pitiosis yaitu (i) dibuat dari antigen sitoplasma, dan (ii) dibuat dari antigen sekretori dengan tambahan beberapa antigen sitoplasma yang imunodominan. Jenis imunoterapi tipe dua sudah digunakan untuk kasus pitiosis pada manusia yaitu campuran antigen sekretori dan sitoplasma. Mekanisme kerja imunoterapi pitiosis adalah mengubah sistem imun yang perantara oleh Th2 menjadi sistem imun yang lebih dominan diperantara oleh Th1, sehingga mengaktifkan neutrofil, makrofag, dan limfosit T sitotoksik untuk mengeliminasi *P. insidiosum*.³⁰

Imunoterapi pernah diberikan pada banyak kasus pitiosis dengan berbagai manifestasi klinik.^{7,16,24} Efektivitas imunoterapi tampak pada pitiosis arteri, subkutan, dan sistemik namun tidak bermakna pada pitiosis kornea. Pada pitiosis arteri, imunoterapi dapat menurunkan angka kematian 20%.^{21,30} Imunoterapi diberikan secara injeksi subkutan dan dilakukan berulang dengan rentang waktu beberapa minggu hingga bulan.

Sermasathanasawadi et al⁶ merekomendasikan pemberian imunoterapi sebanyak 3 kali yaitu hari ke-0, ke-7, dan ke-21. Reaksi akibat injeksi imunoterapi dapat terjadi yaitu seperti kemerahan dan bengkak di area injeksi serta limfadenopati regional.^{11,21}

Monitoring

Kejadian rekurensi pitiosis sering terjadi. Oleh karena itu, monitoring perlu dilakukan untuk mengetahui keberhasilan terapi dan mencegah rekurensi.^{10,24} Metode yang umumnya digunakan adalah dengan mengukur serum β -D-glukan (BDG), meskipun tidak spesifik terhadap *P. insidiosum*.^{1,9} Rata-rata kasus pitiosis saat terdiagnosis memiliki nilai BDG sekitar 500 pg/ml (nilai normal *cut-off* BDG adalah <80 pg/ml).^{5,29} Terapi yang berhasil dapat tercermin dari level BDG yang turun secara signifikan dalam 2 minggu.¹ Monitoring yang spesifik pitiosis adalah dengan mengukur antibodi *P. insidiosum* (Pi-Ab). Respon imun yang baik dan menunjang kesembuhan adalah apabila level Pi-Ab lebih dari 8.²⁹

Alternatif parameter lain adalah dengan mengukur Laju Endap Darah (LED) dan protein reaktif C (*C-Reactive Protein/CRP*). Dalam penelitian Torvorapanit et al⁵ tentang korelasi BDG dengan LED dan CRP didapatkan hasil bahwa LED dan CRP berkorelasi positif dengan BDG pada 80% kasus. Keberhasilan terapi penyakit pitiosis dapat dimonitor dari penurunan level LED yang signifikan dalam 2 minggu dan penurunan level CRP yang signifikan dalam 1,5 bulan. Jika tidak ada kekambuhan, maka level BDG, LED, CRP akan mencapai nilai normal dalam 3-6 bulan.^{5,29}

Monitoring dengan menggunakan pemeriksaan serologis dapat dilakukan pada kasus pitiosis arteri, sistemik, dan subkutan, namun tidak pada pitiosis kornea.^{5,10,29} Pada pitiosis kornea tidak ditemukan adanya peningkatan level BDG ataupun Pi-Ab, kecuali karena faktor pemberian imunoterapi.¹

Kesimpulan

Penyakit pitiosis adalah penyakit yang belum dikenal secara luas. Meskipun jarang dilaporkan, namun angka kejadiannya semakin meningkat di berbagai negara di dunia. Pitiosis disebabkan oleh Oomycete *P. insidiosum* yang secara morfologi mirip dengan jamur. Manifestasi klinis pitiosis dapat berupa keratitis, arteritis, infeksi subkutan, dan sistemik. Diagnosis laboratorik pitiosis dapat dilakukan melalui pemeriksaan langsung, kultur, induksi zoospora, serologis, histopatologi, dan

molekular. Pitiosis sering terdiagnosis sebagai mikosis, namun tidak berespon dengan terapi antijamur. Pitiosis diterapi dengan kombinasi tindakan bedah, antibiotik, antijamur, dan imunoterapi. Diagnosis dini penyakit pitiosis dapat mengarahkan ke pemberian terapi yang lebih tepat sehingga mencegah progresifitas penyakit yang dapat berujung ke kematian.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kepada Prof. Theerapong Krajaejun (Fakultas Kedokteran Rumah Sakit Ramathibodi, Universitas Mahidol, Thailand) atas foto dari koleksi strain *P. insidiosum* di pusat penelitian dan diskusi dalam pembuatan review artikel ini.

Daftar Pustaka

1. Permpalung N, Worasilchai N, Chindamporn A. Human pythiosis: emergence of fungal-like organism. *Mycopathologia*. 2020;185:801–12. Doi: 10.1007/s11046-019-00412-0.
2. Yolanda H, Krajaejun T. Global distribution and clinical features of pythiosis in humans and animals. *J Fungi*. 2022;8:182. Doi: 10.3390/jof8020182.
3. Arworn S, Reanpang T, Apichartpiyakul P, Orrapin S, Rerkasem K. Retrospective review of management and overall survival rate of patients with vascular pythiosis of the lower extremity: 20 years experience. *Int J Low Extrem Wounds*. 2023;22:1-9. Doi: 10.1177/15347346231214291.
4. Nonpassopon M, Jongkhajornpong P, Aroonroch R, Koovitsopit A, Lekhanont K. Predisposing factors, clinical presentations, and outcomes of contact lens-related pythium keratitis. *Cornea*. 2021;40:1413–9. Doi: 10.1097/ICO.0000000000002651.
5. Torvorapanit P, Chuleearux N, Plongla R, Worasilchai N, Manothummetha K, Thongkam A, et al. Clinical outcomes of radical surgery and antimicrobial agents in vascular pythiosis: a multicenter prospective study. *J Fungi*. 2021;7:114. Doi: 10.3390/jof7020114.
6. Sermasathanasawadi N, Praditsuktavorn B, Hongku K, Wongwanit C, Chinsakchai K, Ruangsetakit C, et al. Outcomes and factors influencing prognosis in patients with vascular pythiosis. *J Vasc Surg*. 2016;64:411–7. Doi: 10.1016/j.jvs.2015.12.024.
7. Roy M, Borden J, Kasper DJ. Subcutaneous pythiosis in human treated successfully with antimicrobial treatment, debridement and immunotherapy. *BMJ Case Rep*. 2024;17:e258587. Doi: 10.1136/bcr-2023-258587.
8. Sridapan T, Krajaejun T. Nucleic acid-based detection of *Pythium insidiosum*: a systematic review. *J Fungi*. 2022;9:27. Doi: 10.3390/jof9010027.
9. Chitasombat MN, Jongkhajornpong P, Lekhanont K, Krajaejun T. Recent update in diagnosis and treatment of human pythiosis. *PeerJ*. 2020;8:e8555. Doi: 10.7717/peerj.8555.

10. Hu L, Huang X, Yee NH, Meng H, Jiang L, Liang L, et al. *Pythium insidiosum*: an emerging pathogen that is easily misdiagnosed and given treatment as a fungus. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1430032. Doi: 10.3389/fcimb.2024.1430032.
11. Perkins MJ, Rosario DJ, Wickes BL, Krajaejun T, Sherwood JE, Mody RM. Severe skin and soft tissue pythiosis acquired in a hot spring in the southwestern United States, a case report and review of North American cases. *Travel Med Infect Dis*. 2022;48:102349. Doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102349.
12. Rath A, Chakrabarti A, Agarwal T, Pushker N, Patil M, Kamble H, et al. *Pythium* keratitis leading to fatal cavernous sinus thrombophlebitis. *Cornea*. 2018;37:519–22. Doi: 10.1097/ICO.0000000000001504.
13. Yolanda H, Krajaejun T. Review of methods and antimicrobial agents for susceptibility testing against *Pythium insidiosum*. *Heliyon*. 2020;6:e03737. Doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e03737.
14. Htun ZM, Laikul A, Pathomsakulwong W, Yurayart C, Lohnoo T, Yingyong W, et al. Identification and biotyping of *Pythium insidiosum* isolated from urban and rural areas of Thailand by multiplex PCR, DNA barcode, and proteomic analyses. *J Fungi*. 2021;7:242. Doi: 10.3390/jof7040242.
15. Cao B, Gonugunta VT, Radhakrishnan N, Lalitha P, Gurnani B, Kaur K, et al. Outcomes of *Pythium* keratitis: a meta-analysis of individual patient data. *Curr Ophthalmol Rep*. 2022;10:198–208. Doi: 10.1007/s40135-022-00302-7.
16. Chitasombat MN, Larbcharoensub N, Chindamporn A, Krajaejun T. Clinicopathological features and outcomes of pythiosis. *Int J Infect Dis*. 2018;71:33–41. Doi: 10.1016/j.ijid.2018.03.021.
17. Das P, Bhattacharyya A, Bhattacharyya P, Dhar K, Das K, Bhattacharya S. Pythiosis in a patient with acute myeloid leukemia: diagnosis and clinical course. *J Mycol Med*. 2022;32:101279. Doi: 10.1016/j.mycmed.2022.101279.
18. Zhang H, Zhou F, Huang J, Liu X, Xu H, Liang J, et al. Severe skin and subcutaneous pythiosis in China: metagenomic identification and characterization of *Pythium insidiosum*. *Front Microbiol*. 2022;13:1002460. Doi: 10.3389/fmicb.2022.1002460.
19. Luangnara A, Chuamanochan M, Chiewchanvit S, Pattamapaspong N, Salee P, Chaiwarith R. Pythiosis presenting with chronic swelling and painful subcutaneous lesion at right deltoid. *IDCases*. 2023;33:e01873. Doi: 10.1016/j.idcr.2023.e01873.
20. Rotchanapreeda T, Sae-Chew P, Lohnoo T, Yingyong W, Rujirawat T, Kumsang Y, et al. Immunological cross-reactivity of proteins extracted from the oomycete *Pythium insidiosum* and the fungus *Basidiobolus ranarum* compromises the detection specificity of immunodiagnostic assays for pythiosis. *J Fungi*. 2021;7:474. Doi: 10.3390/jof7060474.
21. Puangsrichareon V, Chotikkakamthorn P, Tulvatana W, Kittipibul T, Chantaren P, Reinprayoon U, et al. Clinical characteristics, histopathology, and treatment outcomes of *Pythium* keratitis: a retrospective cohort study. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:1691–701. Doi: 10.2147/OPHTH.S303721.
22. Gurnani B, Christy J, Kaur K, Moutappa F, Gubert J. Successful management of *Pythium insidiosum* keratitis masquerading as dematiaceous fungal keratitis in an immunosuppressed Asian male. *Ocul Immunol Inflamm*. 2024;32:583–6. Doi: 10.1080/09273948.2023.2179495.
23. Gurnani B, Christy J, Narayana S, Rajkumar P, Kaur K, Gubert J. Retrospective multifactorial analysis of *Pythium* keratitis and review of literature. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69:1095–101. Doi: 10.4103/ijo.IJO_1808_20.
24. Sasaengrat N, Torvorapanit P, Plongla R, Chuleerax N, Manothummetha K, Tuangsirisup J, et al. Adjunctive antibacterial agents as a salvage therapy in relapsed vascular pythiosis patients. *Int J Infect Dis*. 2019;88:27–30. Doi: 10.1016/j.ijid.2019.08.032.
25. Chitasombat MN, Petchkum P, Horsirimanont S, Sornmayura P, Chindamporn A, Krajaejun T. Vascular pythiosis of carotid artery with meningitis and cerebral septic emboli: a case report and literature review. *Med Mycol Case Rep*. 2018;21:57–62. Doi: 10.1016/j.mmcr.2018.05.003.
26. Vishwakarma P, Mohanty A, Kaur A, Das S, Priyadarshini SR, Mitra S, et al. *Pythium* keratitis: clinical profile, laboratory diagnosis, treatment, and histopathology features post-treatment at a tertiary eye care center in Eastern India. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69:1544–52. Doi: 10.4103/ijo.IJO_2356_20.
27. Mittal R, Jena SK, Desai A, Agarwal S. *Pythium insidiosum* keratitis: histopathology and rapid novel diagnostic staining technique. *Cornea*. 2017;36:1124–32. Doi: 10.1097/ICO.0000000000001244.
28. Chulabhorn Research Institute. Immunochromatographic test for rapid diagnosis of human pythiosis [Internet]. 2014 [cited 2024 Nov 1]. Available from: <https://www.cri.or.th/immunochromatographic-test-for-rapid-diagnosis-of-human-pythiosis/>
29. Worasilchai N, Permpalung N, Chongsathidkiet P, Leelahavanichkul A, Mendoza AL, Palaga T, et al. Monitoring anti-*Pythium insidiosum* IgG antibodies and (1→3)- β -D-Glucan in vascular pythiosis. *J Clin Microbiol*. 2018;56:e00610-18. Doi: 10.1128/JCM.00610-18.
30. Yolanda H, Krajaejun T. History and perspective of immunotherapy for pythiosis. *Vaccines*. 2021;9:1080. Doi: 10.3390/vaccines9101080