

TINJAUAN PUSTAKA

Aspergilosis Invasif: Diagnosis dan Tatalaksana

Hapsah

Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara

Email: hapsah@umsu.ac.id

Abstrak: *Aspergillus* adalah jamur kosmopolitan yang biasanya dijumpai pada sisa debris organik, kompos, makanan, gandum, ventilasi udara dan debu atau vegetasi busuk lainnya. Spesies *Aspergillus* yang paling sering menyebabkan penyakit pada manusia adalah *Aspergillus fumigatus* dan *aspergillus*. Gejala khas yang lazim ditemui pada pasien Aspergilosis invasif yaitu sesak napas, batuk, nyeri dada pleuritik, hemoptisis, demam, dan dapat pula terjadi komplikasi berat yang mengancam jiwa seperti gagal napas, syok, gagal organ dan kematian. Diagnosis Aspergilosis invasif masih menjadi tantangan karena gejala klinis yang tidak khas ditambah uji diagnostik yang belum ideal masih belum tersedia, tetapi pemeriksaan serologi dan molekuler dapat diharapkan membantu ketepatan diagnosis.

Kata kunci: Aspergilosis invasif, *aspergillus* sp, infeksi jamur

Invasive Aspergillosis: Diagnose and Treatment

Abstract: *Aspergillus* is a cosmopolitan fungus commonly found in organic debris, compost, food, wheat, air vents, and other decaying vegetation. The species of *Aspergillus* most often responsible for causing disease in humans are *Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus* spp. Typical symptoms commonly found in patients with invasive Aspergillosis include shortness of breath, cough, pleuritic chest pain, hemoptysis, fever, and potentially severe life-threatening complications such as respiratory failure, shock, organ failure, and death. Diagnosing invasive Aspergillosis remains challenging due to the non-specific clinical symptoms and the lack of ideal diagnostic tests. Still, serological and molecular examinations are expected to help improve diagnostic accuracy.

Keywords: *Invasive Aspergillosis, Aspergillus spp, fungal infection.*

PENDAHULUAN

Aspergillus adalah jamur kosmopolitan yang biasanya dijumpai

pada sisa debris organik, kompos, makanan, gandum, ventilasi udara dan debu atau vegetasi busuk lainnya.

Jamur ini bersifat aerobik dan biasanya tumbuh pada sumber tinggi karbon seperti monosakarida dan polisakarida. Spesies *Aspergillus* yang menyebabkan penyakit pada manusia biasanya paling sering adalah *Aspergillus fumigatus* dan *aspergillus niger* dan yang jarang ialah *Aspergillus flavus* dan *Aspergillus clavatus*. Terminologi “aspergillosis” mengindikasikan sebagai infeksi saluran udara yang melibatkan saluran napas. Secara keseluruhan, *Aspergillus* spesies dapat bertahan hingga suhu 49°C. *Aspergillus* memproduksi konidia. Diameter konidia berkisar 2–4 µm. Konidia ditransmisikan melalui udara, sehingga dapat dihirup dan menyebabkan infeksi di paru.

Aspergillus merupakan isolasi dari *saprophytic conidial mold* yang sangat banyak dijumpai pada tanah, debu konstruksi, dan rumah sakit. Meskipun frekuensi untuk menghirup spora *Aspergillus* setiap hari sangat besar, namun penyakit tersebut hanya akan berkembang pada sebagian kecil pasien terlebih pada orang dengan sistem imun yang lemah atau

memiliki kelainan paru lain yang mendasarinya.¹

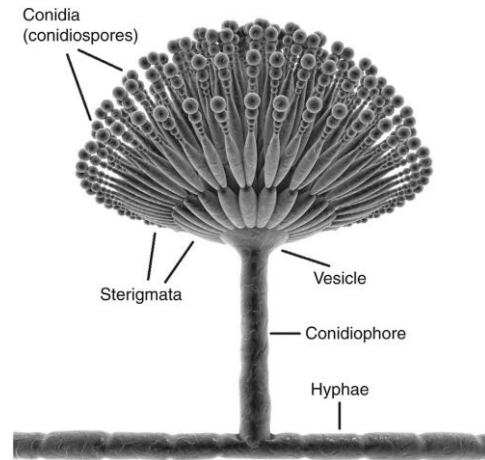
Perkiraan global 2018 menunjukkan bahwa terjadi lebih dari 3.000.000 kasus aspergillosis paru kronis (CPA) dan 250.000 kasus aspergillosis invasif (IA) setiap tahunnya. Perkiraan angka kejadian aspergillosis invasif (IA) berdasarkan populasi pada tahun 1990-an menyatakan bahwa terdapat 1 sampai 2 kasus aspergillosis per 100.000 populasi setiap tahun. Pada pasien penerima *solid organ transplant* (SOT), kejadian tahunan IA adalah 0,65%. Pada populasi dengan risiko tinggi seperti penerima *stem cell transplant* (SCT), maka insidensi infeksi jamur invasif setiap 12 bulan adalah sebanyak 3,4%, dengan IA menyebabkan hampir setengah dari infeksi tersebut.²

ASPERGILOSIS INVASIF

Aspergilosis paru ialah penyakit paru yang dikarakteristikan oleh kolonisasi dari spora *Aspergillus* pada infeksi invasif. *Aspergillus* spesies seperti *A.fumigatus*, *A. nigr*a, *A. terreus* dan *A. flavus* telah diketahui menyebabkan penyakit yang

mengancam jiwa pada manusia terutama pasien yang immunokompromise.

Aspergillus fumigatus adalah jamur saprofitik yang terdapat di udara dan tersebar luas dimana ekologis alamnya berada di tanah. Faktor-faktor berupa panas, kelembapan, dan bahan-bahan organik (karpet, daun di musim gugur) mendukung perkembangannya. Manusia terus-menerus menghirup banyak konidia (spora) jamur ini, yang biasanya pada host yang immunokompeten akan dapat dieleminasi dengan pembersihan mukosiliar dan mekanisme imun bawaan sehingga tidak terjadi penyakit. Perkembangan aspergillosis paru membutuhkan faktor predisposisi pada inang/host seperti status alergi (asma), penyakit saluran udara (dilatasi bronkus, fibrosis kistik), penyakit parenkim paru (TB paru, sarkoidosis) atau defisiensi imun.³



Gambar 1. Struktur *Aspergillus*

Tabel 1. Penyakit yang beresiko menyebabkan Aspergillosis Paru³

Penyakit yang diderita	Mikosis paru yang berisiko dialami
<ul style="list-style-type: none"> - Pasien yang menderita keganasan darah - Pasien yang menjalani transplantasi sumsum tulang - Pasien yang menjalani transplantasi organ solid terutama transplantasi paru - Pasien yang menjalani perawatan ICU <ul style="list-style-type: none"> o memiliki risiko sedang <ul style="list-style-type: none"> ▪ pasien penerima terapi kortikosteroid jangka panjang (> 4 minggu) sebelum masuk ICU, ▪ pasien PPOK penerima kortikosteroid sistemik ▪ pasien sirosis hati yang menjalani masa rawat lama ▪ pasien terinfeksi HIV tahap lanjut/AIDS ▪ pasien dengan penyakit inflamasi sistemik yang memerlukan terapi kortikosteroid jangka panjang, ▪ pasien penerima obat sitostatika o memiliki risiko rendah <ul style="list-style-type: none"> ▪ pasien luka bakar luas ▪ pasien malnutrisi ▪ pasien transplantasi organ solid selain paru ▪ pasien dengan masa rawat lama di ICU (>21 hari) ▪ pasien penerima kortikosteroid sistemik > 7 hari ▪ pasien pascabedah jantung - Pasien gagal ginjal - Pasien diabetes mellitus, - Pasien <i>near-drowning</i> (hampir tenggelam) 	Aspergillosis

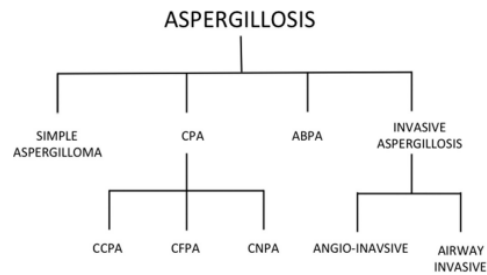
KLASIFIKASI

Sangat banyak subtype yang digunakan dalam klasifikasi aspergillosis paru, dimana hal ini menyebabkan kebingungan klinisi untuk menetapkan diagnosis. Baru-baru ini telah dipaparkan beberapa

klasifikasi berdasarkan gejala klinis, temuan patologis, dan temuan pencitraan sebagai bagian dari kriteria diagnostik.⁴

Berikut klasifikasi berdasarkan gejala klinis, temuan patologis, dan temuan pencitraan untuk diagnostik aspergiloma⁴:

1. Aspergillosis sederhana
2. Aspergillosis paru kronis/ *chronic pulmonary aspergillosis* (CPA), yang meliputi sub tipe berupa:
 - a. Aspergillosis kavitas paru kronis/ *chronic cavitary pulmonary aspergillosis* (CCPA)
 - b. Aspergillosis paru nekrosis kronis/ *chronic necrotising pulmonary aspergillosis* (CNPA)
 - c. Aspergillosis paru fibrosis kronis/ *chronic fibrotic pulmonary aspergillosis* (CFPA)
3. Alergi, aspergillosis non-invasif, yaitu, aspergillosis bronkopulmonalis alergi (ABPA)
4. Invasif aspergillosis (IA), yang terdiri dari aspergillosis angio-invasif dan aspergillosis invasif saluran udara.



Gambar 2. Subtipe dari sindrom *Aspergillus* paru

INVASIF ASPERGILLOSIS (IA)

Invasif aspergillosis merupakan penyakit yang unik berasal dari bentuk aspergillosis kronik karena biasanya terjadi pasien yang mengalami gangguan kekebalan (prevalensi 15%) dan memiliki gambaran pencitraan yang khas. Prognosis penyakit ini sangat buruk dengan keparahan yang berkembang dengan cepat, penyebaran di luar paru, dan mortalitas yang sangat tinggi (hingga 90% pada kelompok transplantasi sel induk neutropenik).⁴. Gejala khas yang lazim ditemui pada pasien Aspergillosis invasif yaitu sesak napas, batuk, nyeri dada pleuritik, hemoptisis, demam, dan dapat pula terjadi komplikasi berat yang mengancam jiwa seperti gagal napas, syok, gagal organ dan kematian. Diagnosis Aspergillosis invasif masih menjadi tantangan

karena gejala klinis yang tidak khas ditambah uji diagnostik yang belum ideal masih belum tersedia, tetapi pemeriksaan serologi dan molekuler dapat diharapkan membantu ketepatan diagnosis.

Tabel 2. Faktor Resiko IA¹

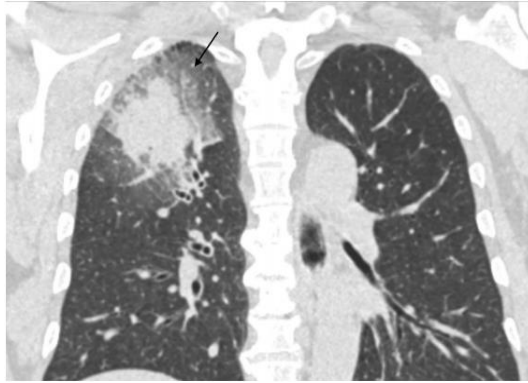
Klasik
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia berat yang berkepanjangan • Disfungsi neutrofil • Keganasan hematologis (leukemia akut) • Transplantasi sel punca hematopoietik • Terapi glukokortikoid • Terapi immunosupresif
Yang muncul
<ul style="list-style-type: none"> • Pasien dengan kondisi kritis • PPOK • Transplantasi organ padat • Infeksi HIV • Infeksi dan reaktivasi CMV • Penyakit granulosom kronik • Penyakit hati • Diabetes melitus

Ada dua subtype utama IA : (1) angio-invasif: arteri paru ukuran kecil-sedang diserang oleh hifa jamur

yang mengakibatkan nekrosis koagulatif dan trombosis vaskular; dan (2) airway-invasif/ invasi jalan napas: jarang terjadi, terhitung hanya 7% dari infeksi *Aspergillus* paru. Percabangan segmental atau subsegmental bronkial menunjukkan adanya invasi di membran basal dengan obstruksi jalan nafas oleh karena impaksi mukoid atau pembentukan hifa pseudomembran. Ulserasi juga dapat terjadi, terutama pada penerima transplantasi paru.⁴ Penggunaan PET-CT dalam mendeteksi infeksi jamur, pemantauan pengobatan, dan untuk membedakan antara penyakit invasif dan non-invasif. Namun, hal ini bukan pilihan standar karena spesifisitasnya yang masih sangat terbatas.⁵

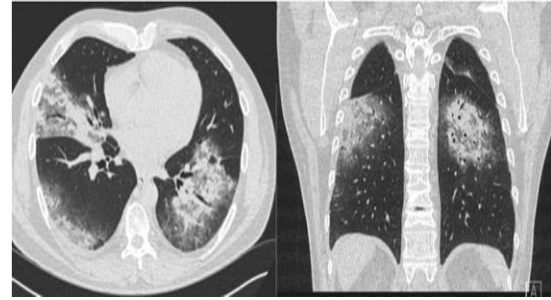
a. Angio-invasive aspergillosis

Berbagai gambaran khas dari pencitraan mencerminkan karakteristik patologi dan klinis yang mendasarinya. Nodul paru yang asimetris dan bilateral merupakan gambaran yang paling umum yang dapat dijumpai. Gambaran makro nodules (> 1 cm) merupakan suatu prediktor untuk suatu aspergillosis invasif.⁴



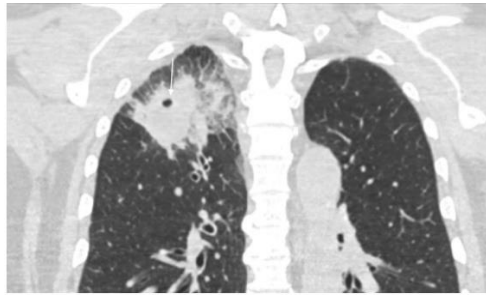
Gambar 3. Potongan Koronal CT menunjukkan konsolidasi menyerupai suatu massa pada lobus atas kanan dengan *ground glass halo*.⁴

Tanda '*halo*' dapat ditandai dengan adanya suatu nodul padat yang dikelilingi oleh *ground-glass* opasifikasi di mana gambaran *ground-glas* tersebut mencerminkan nodul perilesi. Meskipun merupakan ciri yang khas, penting untuk mempertimbangkan diagnosis meskipun tidak ada tanda ini karena bersifat sementara dan terjadi pada awal proses penyakit, dan mungkin tidak ditemukan kecuali pencitraan dilakukan dalam seminggu pertama. Selain itu tanda '*halo*' juga dapat ditemukan bersamaan dengan keganasan, vaskulitis, pneumonia, dan infeksi atipikal lainnya.⁴



Gambar 4. Potongan aksial dan koronal CT pada pasien yang sama menunjukkan tanda '*halo*' pada lobus bawah kanan, dengan '*ground glass*' opasifikasi di sentral dan perifer.⁴

Tanda '*reverse halo*' atau '*atoll sign*' (terlihat pada <1% pasien dengan aspergillosis angio-invasif) yang secara radiologis tampak pada area sentral *ground glass* dikelilingi oleh konsolidasi padat di perifer. Gambaran ini dapat terlihat pada awal perjalanan penyakit dan oleh perdarahan sentral dan adanya inflamasi di parenkim paru yang mengalami infark. Tanda ini tidak spesifik dan dapat juga terlihat dalam patologi paru lainnya termasuk pneumonia yang telah mengalami organisasi, infark paru, dan penyakit granulomatosa.⁴



Gambar 5. Potongan Koronal CT menunjukkan perkembangan kavitas menjadi konsolidasi yang menyerupai massa pada area yang sama di lobus atas kanan.⁴

Tanda *'air crescent'* dari aspergillosis invasif mencerminkan adanya penarikan jaringan yang mengalami infark dari dinding suatu rongga. Hal ini dikaitkan dengan pemulihan kekebalan pasien (biasanya terjadi dua minggu setelah onset). Tanda *'hipodensia'* dapat terlihat pada sepertiga pasien dengan aspergillosis invasif yang akan terdeteksi segera setelah tanda *'halo'*.⁴

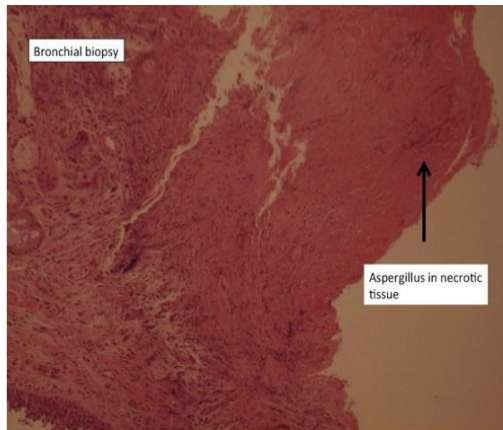
Gambaran tambahan berupa konsolidasi segmental dengan tanda *'halo'* bermanfaat untuk membantu diagnosis. CT paru angiografi mungkin memiliki nilai dalam membantu diagnosis, dapat menunjukkan oklusi vaskular di perbatasan nodul pada pasien dengan dugaan aspergillosis invasif secara klinis.⁶ Penggunaan media kontras

intravena tidak direkomendasikan rutin dimana penggunaannya hanya disarankan untuk kasus yang memiliki penyulit seperti dalam hemoptisis atau keterlibatan dinding bronkus.⁴

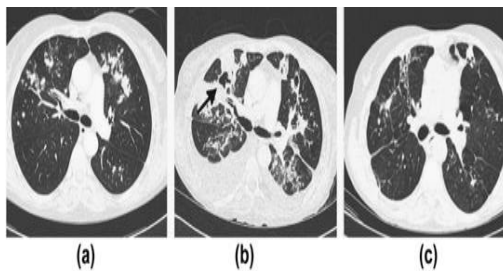
b. Airways-invasive aspergillosis

Terdapat tiga gambaran radiologis utama yang terlihat yaitu: (1) trakeo-bronkitis. Ulserasi lokal dan obstruksi jalan napas merupakan hasil dari isolasi invasi pada membran basal dari cabang bronkial segmental / subsegmental. Temuan pencitraan awal mungkin biasa-biasa saja, tetapi penebalan dinding yang melibatkan percangan trakeobronkial dapat menimbulkan kecurigaan. Komplikasi yang dapat terjadi meliputi bronchooesophageal dan bronchoarterial fistula.

(2) bronkiolitis. Nodularitas sentrilobular atau gambaran *'tunas pohon'* sekunder dapat terjadi akibat adanya obstruksi endobronkial pada saluran napas kecil; dan (3) bronkopneumonia. Adanya konsolidasi di lobar dan/atau peribronkial.⁷



Gambar 6. Biopsi bronkial menunjukkan adanya nekrosis inti mengelilingi tepi yang hemoragis.⁴



Gambar 7. Gambaran CT serial menunjukkan konsolidasi bilateral di peribronkial lobus atas dan nodul sentrilobar (a), menjadi semakin luas (b), dengan adanya kavitasi. Gambaran CT setelah terapi anti-jamur (c) menunjukkan resolusi dengan bekas pada lobus atas.⁴

DIAGNOSIS ASPERGILOSIS INVASIF

Diagnosis pasti aspergillosis membutuhkan visualisasi langsung melalui pemeriksaan mikroskopis dengan dijumpai adanya karakteristik hifa yang besepta dan bercabang-

cabang. Biopsi aspirasi jarum, bronkoskopi, atau torakoskopi biopsi sangat diperlukan untuk mendapatkan diagnosis jaringan, namun prosedur ini bisa sulit dilakukan pada pasien dengan neutropenia dan trombositopenia. *Aspergillus spp.* tumbuh dengan baik pada media standar, meskipun optimalisasi pertumbuhan dicapai dengan menggunakan media spesifik jamur. Hasil negatif palsu memang terjadi, biasanya sebagai konsekuensi dari terapi antijamur sebelumnya.⁸

Diagnosis berbasis nonkultur telah dikembangkan untuk meningkatkan diagnosis dan juga sebagai penilaian respons dengan metode pengukuran secara serial. *Enzim galaktomannan immunoassay (EIA)* telah terbukti unggul pada pasien dengan keganasan hematologis, meskipun sensitivitasnya sangat bervariasi (44-90%) karena tergantung pada beberapa faktor, termasuk jumlah sampel yang diambil, tingkat infeksi, imunosupresi host yang mendasarinya, dan terapi antijamur sebelumnya, yang secara dramatis mengurangi tingkat sirkulasi

galaktomanan.⁹ Hasil positif palsu telah dilaporkan pada pasien yang menerima penisilin semisintetik (*piperacil-lin-tazobactam* dan *amoksisilin-klavulanat*) dan pada mereka yang terinfeksi jamur dimorfik *H. capsula tumor B. dermatididis* karena galaktomannan dapat pula dijumpai pada spesies.⁸

Penentuan serum (1-3)-Beta-D-glucan (komponen dari dinding sel jamur) juga dapat membantu, meskipun penanda ini tidak spesifik untuk *Aspergillus* dan keberadaannya dapat mengindikasikan beberapa infeksi jamur invasif yang lain.⁸

Metode berbasis PCR juga telah banyak dievaluasi dan tampaknya sangat menjanjikan, namun metode ini tidak tersedia secara komersial di Amerika Serikat untuk diagnosis *Aspergillus*. Penggunaan beberapa modalitas konkuren belum dievaluasi secara prospektif tetapi mungkin merupakan kemajuan yang signifikan dalam pengujian diagnostik non-invasif untuk *Aspergillus spp.*⁸

TATALAKSANA

a. Vorikonazol

Vorikonazol tersedia dalam sediaan oral dan intravena (IV). Bentuk IV ada dalam *siklodekstrin* yang dapat menumpuk pada pasien dengan gangguan ginjal. Kelainan tes fungsi hati terjadi pada sebanyak 15% pasien diaman gejala berupa mual, muntah, diare, ruam kulit, halusinasi, dan efek samping lainnya dapat mempersulit penggunaannya. Keluhan fotopsia (lampu berkedip) sering terjadi dan berhubungan dengan konsentrasi serum yang lebih tinggi, akan tetapi fotopsia ini bersifat sementara dan terbatas.¹⁰

b. Posakonazol

Posaconazol adalah golongan triazole lain dengan aktivitas in-vitro yang sangat baik terhadap spesies *Aspergillus*. Secara struktural golongan ini mirip dengan itrakonazol dan umumnya dapat ditoleransi dengan baik, berbeda dari triazole lain yang tidak dapat dimetabolisme di hati sehingga seolah-olah memiliki efek hepatotoksik yang sedikit.

c. Itrakonazol

Itrakonazol saat ini hanya tersedia dalam kapsul oral. Penyerapan kapsul bervariasi dan meningkat dengan adanya makanan

atau minuman yang bersifat asam. Efek samping itrakonazol yang dapat ditemukan termasuk peningkatan transaminase hati, hipertrigliseridemia, edema, hipokalemia, mual, dan muntah.

d. Echinocandins

Golongan Echinocandins, caspofungin, micafungin, dan anidulafungin bekerja dengan menghambat sintesis *1,3-beta-D-glukan*, yaitu sebuah polisakarida yang berada pada dinding sel jamur. Efek samping yang terkait dengan agen ini sangat minimal, dan interaksi obat yang relevan secara klinis jarang terjadi.¹¹

e. Amphotericin B (AMB) deoxycholate

Amphotericin B (AMB) deoxycholate adalah antijamur tradisional pilihan terhadap aspergillosis invasif mengingat aktivitas fungisida terhadap *Aspergillus spp.* secara inheren terbukti resisten. Namun, toksisitas serta hasil yang buruk terkait dengan AMB deoxycholate, terutama di host yang sangat immunosupresan, telah menyebabkan agen ini tidak lagi direkomendasikan untuk digunakan dalam terapi aspergilosis.⁸

Tabel 3. Rekomendasi terapi anti-jamur pada Aspergilosis paru.¹

Aspergillus lung disease	Primary treatment	Alternative treatment	Comments
ABPA	Glucocorticoids Itraconazole	Oral voriconazole Posaconazole	- Glucocorticoids are the mainstay of treatment for exacerbations - Antifungal therapy has a corticosteroid-sparing effect
Aspergilloma	No therapy Surgical resection (if symptomatic and appropriate host and lung function)	Itraconazole Voriconazole Bronchial artery embolization Anti-fibrinolytic agent	- Anti-fungal therapy may be considered in cases of invasion or when there is a concern for dissemination peri-operatively
CCPA	Itraconazole Voriconazole	Posaconazole Liposomal AmB Caspofungin Micafungin	- Prolonged treatment may be necessary - Surgery has limited role and may be associated with complications - Anti-fibrinolytic agent or bronchial artery embolization for management of hemoptysis
IPA	Voriconazole	Liposomal AmB Isavuconazole Salvage: ABLC Caspofungin Micafungin Itraconazole	- Combination therapy is not routinely recommended. May be considered in selected refractory cases - Surgical resection is considered in selected situations
IPA prophylaxis	Posaconazole	Voriconazole Itraconazole Micafungin Caspofungin	

Penatalaksanaan mikosis paru pada umumnya berkaitan dengan jenis jamur, staus imun pejamu, lokasi infeksi, kepaakaan jamur terhadap obat, terapi antijamur sebelumnya, penanganan sumber infeksi dan faktor resiko. Penatalaksanaan terdiri atas terapi medikamentosa obat anti-jamur (OAJ) yang terdiri atas beberapa golongan obat. Obat anti-jamur dapat diberikan sebagai terapi profilaksis, empiris, pre-emptive (*targeted prophylaxis*) dan definitif.¹²

1. Terapi profilaksis

Pemberian OAJ kepada pasien dengan faktor resiko tertentu, tanpa tanda infeksi dengan tujuan mencegah timbulnya infeksi

jamur. Terapi profilaksis biasanya diberikan pada awal periode risiko tinggi terkena infeksi, misalnya pasien penerima transplantasi organ atau sumsum tulang.

2. Terapi empiris

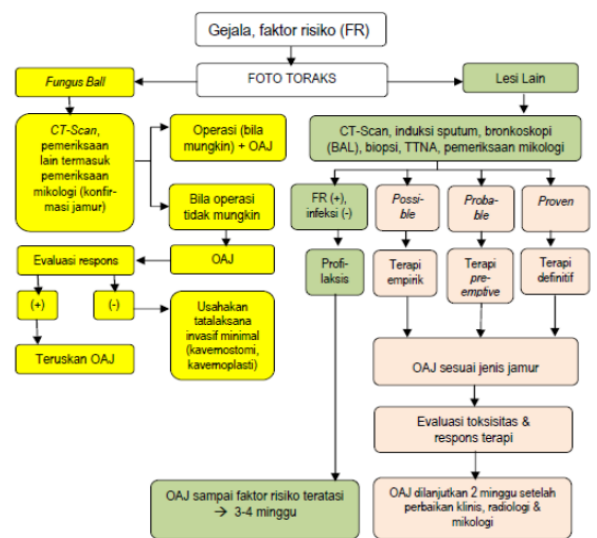
Pemberian OAJ kepada pasien dengan faktor resiko tertentu, disertai tanda infeksi (misalnya demam persisten dengan neutropenia biasanya selama 4-7 hari) yang etiologinya belum diketahui dan tidak membaik setelah terapi antibiotika adekuat selama 3-7 hari. Pemeriksaan mikologi belum dilakukan atau belum ada hasilnya. Terapi empiris diberikan kepada pasien dengan diagnosis *possible*.

3. Terapi pre-emptive (*targeted prophylaxis*)

Pemberian OAJ kepada pasien dengan faktor risiko tertentu, disertai gejala klinis, hasil pemeriksaan radiologis dan atau laboratorium yang mencurigakan infeksi jamur. Terapi pre-emptive diberikan kepada pasien dengan diagnosis *probable*.

4. Terapi definitif

Pemberian OAJ kepada pasien yang terbukti atau proven menderita infeksi jamur sistemik. Terapi ini merupakan cara yang paling akurat, tetapi memerlukan waktu tertentu sehingga harus diantisipasi dengan cermat untuk menghindari keterlambatan tatalaksana.



Gambar 8. Algoritma Penatalaksanaan Mikosis Paru.¹²

Dari keempat jenis pengobatan tersebut yang paling ideal adalah terapi defenitif karena berdasarkan bukti keberadaan jamur. Keterlambatan terapi anti-jamur akan mempercepat kematian, karena itu pada keadaan yang akut terutama pasien yang sakit berat (*critically ill atau less critically ill*), termasuk

pasien ICU obat anti jamur segera dipertimbangkan begitu diduga timbul mikosis sistemik. Pembedahan merupakan terapi defenitif untuk aspergiloma. Pada pasien hemoptisi ringan dianjurkan tirah baring, *postural drainage* atau terapi simptomatik lain. Pasien dengan

hemoptisis berulang atau masif, pembedahan dilakukan dengan pertimbangan resiko dan toleransi operasi. Jika operasi tidak mungkin dilakukan, dapat dipertibangkan tindakan embolisasi atau pemberian OAJ transtorakal-intrakavitas.¹²

Tabel 4. Pedoman terapi OAJ untuk Aspergilosis.¹³

Condition	Therapy ^a		Comments
	Primary	Alternative ^b	
Invasive pulmonary aspergilosis	Voriconazole (6 mg/kg IV every 12 h for 1 day, followed by 4 mg/kg IV every 12 h; oral dosage is 200 mg every 12 h)	L-AMB (3–5 mg/kg/day IV), ABLC (5 mg/kg/day IV), caspofungin (70 mg day 1 IV and 50 mg/day IV thereafter), micafungin (IV 100–150 mg/day; dose not established ^c), posaconazole (200 mg QID initially, then 400 mg BID PO after stabilization of disease ^d), itraconazole (dosage depends upon formulation) ^e	Primary combination therapy is not routinely recommended based on lack of clinical data; addition of another agent or switch to another drug class for salvage therapy may be considered in individual patients; dosage in pediatric patients for voriconazole is 5–7 mg/kg IV every 12 h and for caspofungin is 50 mg/m ² /day; limited clinical experience is reported with anidulafungin; dosage of posaconazole in pediatric patients has not been defined; indications for surgical intervention are outlined in table 3
Aspergilloma ^d	No therapy or surgical resection	Itraconazole or voriconazole; similar to invasive pulmonary aspergilosis	The role of medical therapy in treatment of aspergilloma is uncertain; penetration into preexisting cavities may be minimal for AMB but is excellent for itraconazole
Chronic cavitary pulmonary aspergilosis ^d	Itraconazole or voriconazole	Similar to invasive pulmonary aspergilosis	Innate immune defects demonstrated in most of these patients; long-term therapy may be needed; surgical resection may lead to significant complications; anecdotal responses to IFN- γ
Allergic bronchopulmonary aspergilosis	Itraconazole	Oral voriconazole (200 mg PO every 12 h) or posaconazole (400 mg PO BID)	Corticosteroids are a cornerstone of therapy; itraconazole has a demonstrable corticosteroid sparing effect

Pedoman *Infectious Disease Society of America (IDSA)* tahun 2016 merekomendasikan pemberian OAJ untuk kasus aspergilosis paru invasif selama 6-12 minggu tergantung kepada derajat dan durasi kondisi immunosupresi, lokasi penyakit, serta perbaikan gejala yang nyata. Pada kasus aspergilosis paru kronik lama pemberian OAJ dianjurkan selama minimal 6 bulan.¹²

TATALAKSANA BEDAH

Reseksi bedah dalam pengobatan IA memiliki peran yang sangat terbatas, akan tetapi hal ini mungkin saja efektif pada pasien IA dengan hemoptisis masif atau penyakit yang refrakter. Pilihan operasi dengan sedikit penurunan fungsi paru yang signifikan seperti *wedge resection* dan lobektomi lebih disukai daripada tindakan pneumonektomi yang sebaiknya harus dihindari (*strong recommendation, low-quality evidence*).¹³

KESIMPULAN

Aspergilosis paru ialah penyakit paru yang dikarakteristikan oleh kolonisasi dari spora *Aspergillus* pada

infeksi invasif. Dalam diagnosis aspergilosis invasif pada umumnya dikenal beberapa istilah yang menentukan kriteria diagnostik yaitu, *proven, probable dan possible*. Kriteria diagnostik ditentukan oleh tiga faktor seperti faktor pejamu, gambaran klinis serta hasil pemeriksaan mikologi.

Beberapa pilihan agen anti-jamur memiliki aktivitas untuk melawan *Aspergillus spp.* Hal ini juga meningkatkan pilihan pengobatan pada penyakit ini. Vorikonazol merupakan agen anti jamur yang menjadi pilihan pertama dengan uji klinis besar yang mendukung penggunaannya dibandingkan dengan terapi standar sebelumnya dari *amfoterisin B deoxycholate*. Gejala khas yang lazim ditemui pada pasien Aspergilosis invasif yaitu sesak napas, batuk, nyeri dada pleuritik, hemoptisis, demam, dan dapat pula terjadi komplikasi berat yang mengancam jiwa seperti gagal napas, syok, gagal organ dan kematian. Diagnosis Aspergilosis invasif masih menjadi tantangan karena gejala klinis yang tidak khas ditambah uji diagnostik yang belum ideal masih

belum tersedia, tetapi pemeriksaan serologi dan molekuler dapat diharapkan membantu ketepatan diagnosis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kanj A, Abdallah N, Soubani AO. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *Respir Med.* 2018;141:121–31.
2. Jenks JD, Hoenigl M. Treatment of aspergillosis. *J Fungi.* 2018;4(3):98.
3. Chabi ML, Goracci A, Roche N, Paugam A, Lupo A, Revel MP. Pulmonary aspergillosis. *Diagn Interv Imaging.* 2015;96(5):435–42.
4. Davda S, Kowa XY, Aziz Z, Ellis S, Cheasty E, Cappocci S, et al. The development of pulmonary aspergillosis and its histologic, clinical, and radiologic manifestations. *Clin Radiol.* 2018;73(11):913–21.
5. Kim JY, Yoo JW, Oh M, Park SH, Shim TS, Choi YY, et al. 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography findings are different between invasive and noninvasive pulmonary aspergillosis. *J Comput Assist Tomogr.* 2013;37(4):596–601.
6. Stanzani M, Battista G, Sassi C, Lewis RE, Tolomelli G, Clissa C, et al. Computed tomographic pulmonary angiography for diagnosis of invasive mold diseases in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis.* 2012;54(5):610–6.
7. Prasad A, Agarwal K, Deepak D, Atwal SS. Pulmonary Aspergillosis: What CT can Offer Before it is too Late! *J Clin Diagn Res.* 2016 Apr;10(4):TE01-5.
8. Thompson GR, Patterson TF. Pulmonary aspergillosis: recent advances. In: *Seminars in respiratory and critical care medicine.* © Thieme Medical Publishers; 2011. p. 673–81.
9. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive

- aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347(6):408–15.
10. Eiden C, Peyrière H, Cociglio M, Djezzar S, Hansel S, Blayac JP, et al. Adverse effects of voriconazole: analysis of the French Pharmacovigilance Database. *Ann Pharmacother.* 2007 May;41(5):755–63.
 11. Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med.* 2006;355(11):1154–9.
 12. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. *MIKOSIS PARU.* Jakarta; 2017. 41 p.
 13. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016 Aug;63(4):e1–60.