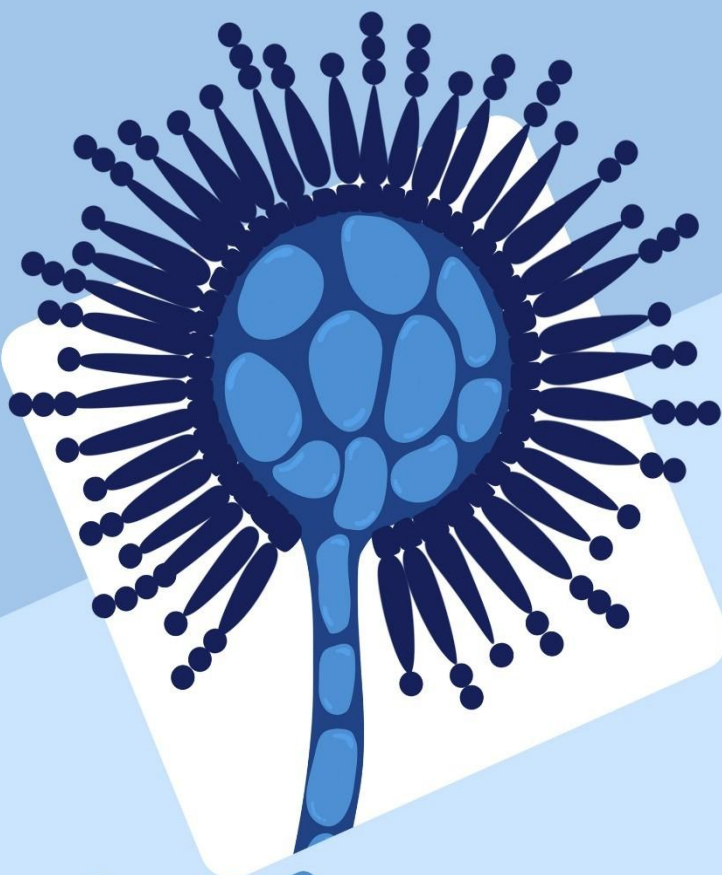




KONSENSUS NASIONAL ORGANISASI PROFESI **ASPERGILOSIS INVASIF**



Disusun oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI)

Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN)

Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia (PAMKI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Parasitologi Klinik Indonesia (PDSPARKI)

2023

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

KONSENSUS NASIONAL ORGANISASI PROFESI

ASPERGILOSIS INVASIF

Disusun oleh

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif (PERDATIN)

Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia (PAMKI)

Perhimpunan Dokter Spesialis Parasitologi Klinik Indonesia (PDSPARKI)

2023

Kontributor

Dr. dr. Anna Rozaliyani, M.Biomed, Sp.P(K)
Dr. dr. Fathiyah Isbaniyah, Sp.P(K)
Dr. dr. Erni Juwita Nelwan, Sp.PD KPTI, Ph.D
Dr. Adityo Susilo, Sp.PD, KPTI
Dr. dr. Dita Aditianingsih. Sp.An, KIC
Dr. dr. Vera Irawani, Sp.An, KIC
Dr. dr. Mulya Rahma Karyanti, Sp.A(K)
Dr. dr. Debbie Latupeirissa, Sp.A(K)
Dr. dr. Mardiasuti, Sp.MK(K)
Dr. dr. Robiatul Adawiyah, M.Biomed, Sp.Par.K(K)
dr. Siti Pratiekauri, Sp.Par.K(K)
dr. Findra Setianingrum, M.Sc, Ph.D
dra. Mulyati, MS
dr. Winda Sofvina, Sp.Par.K
dr. Maria Astika Dewi
dr. Richella Khansa

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak, mencetak, dan menerbitkan sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan dalam bentuk apa pun tanpa seizin penulis dan penerbit.

Diterbitkan pertama kali oleh:

...

Jakarta, 2023

ISBN:

Konflik Kepentingan

Proses penyusunan dan penerbitan buku ini mendapat dukungan dari PT Pfizer Indonesia, namun kami menyatakan dengan sebenarnya, bahwa tidak ada keterlibatan PT Pfizer Indonesia dalam menyusun, menulis, dan memengaruhi isi buku Konsensus Nasional Organisasi Profesi Aspergilosis Invasif.

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum wr.wb.

Puji syukur ke hadirat Yang Maha Kuasa atas terbitnya buku konsensus nasional organisasi profesi tentang aspergilosis invasif. Buku ini merupakan hasil kerja sama enam organisasi profesi (6-OP), yaitu Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif Indonesia (PERDATIN), Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia (PAMKI), dan Perhimpunan Dokter Spesialis Parasitologi Klinik Indonesia (PDSPARKI), serta Pusat Mikosis Paru Indonesia Departemen Parasitologi FKUI-RSUP Nasional RS Persahabatan.

Pandemi COVID-19 menjadi masalah kesehatan yang mengguncang dunia, sekaligus mengajarkan kita tentang pentingnya kolaborasi antar-organisasi profesi untuk tata laksana pasien yang lebih komprehensif. Pelajaran berharga ini menjadi penyemangat bagi para penyusun buku untuk menyusun konsensus nasional yang akan menjadi panduan bersama organisasi profesi dalam diagnosis dan tata laksana aspergilosis invasif di Indonesia.

Buku ini terdiri atas tujuh bab, mulai dari epidemiologi, faktor risiko, prosedur diagnosis, tata laksana, termasuk pemilihan obat antijamur (OAJ) dan pemantauan klinis kasus aspergilosis invasif. Kami berharap buku ini dapat memberikan wawasan yang lebih baik, meningkatkan kewaspadaan klinis, serta kompetensi klinis dan laboratorium tentang aspergilosis invasif.

Kami menyampaikan terima kasih kepada seluruh kontributor yang telah mencurahkan upaya terbaik di tengah berbagai kesibukan. Penghargaan tinggi juga kepada pihak mitra yang telah membantu proses persiapan hingga penerbitan buku konsensus ini. Semoga langkah bersama kita menjadi awal yang baik dalam meningkatkan kompetensi dan kolaborasi profesi dalam upaya diagnosis dan tata laksana aspergilosis invasif yang lebih baik di Indonesia.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Tim Penyusun

SAMBUTAN KETUA UMUM PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA (PDPI)

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Mikosis sistemik atau infeksi jamur invasif (IJI) semakin sering dilaporkan seiring bertambahnya jumlah pasien dengan gangguan sistem imun, mengalami kondisi sakit berat, penyakit kronik, dll. Berbagai prosedur kedokteran modern, termasuk penggunaan jangka panjang antibiotika, kortikosteroid, sitostatika, alat medis invasif, dll. mempermudah terjadinya IJI pada pasien tersebut. Salah satu mikosis sistemik yang paling sering ditemukan adalah aspergilosis invasif.

Kewaspadaan dokter dan tenaga kesehatan lain terhadap aspergilosis invasif belum memadai. Keterlambatan diagnosis menyebabkan tata laksana tidak adekuat, sehingga morbiditas dan mortalitas meningkat. Diagnosis dan tata laksana aspergilosis invasif di Indonesia masih menghadapi banyak tantangan. Pedoman diagnosis dan tata laksana yang sesuai dengan kondisi Indonesia sangat diperlukan untuk meningkatkan kualitas layanan kesehatan terkait.

Pengalaman berharga selama pandemi Covid-19 telah menjadi pelajaran sangat berharga tentang pentingnya kolaborasi antar-profesi. Kompetensi klinis yang handal dan kolaborasi antar-profesi merupakan syarat utama keberhasilan tata laksana aspergilosis invasif yang lebih komprehensif.

Kami mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah berpartisipasi membantu persiapan hingga terbitnya buku pedoman ini. Semoga buku ini dapat digunakan oleh semua Sejawat serta pihak terkait, khususnya dokter ahli paru di seluruh Indonesia, guna meningkatkan mutu penatalaksanaan aspergilosis invasif.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Ttd

Prof. Dr. dr. Agus Dwi Susanto, Sp.P(K), FISR, FAPSR

Ketua Umum PP PDPI

**SAMBUTAN KETUA UMUM
PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM
INDONESIA (PAPDI)**

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Infeksi jamur invasif (IJ) bertanggung jawab terhadap lebih dari 1,5 juta kematian pertahun secara global, terutama pada kelompok pasien imunokompromi. Penyakit ini berperan penting dalam peningkatan morbiditas dan mortalitas pada pasien rawat inap yang mendapatkan antibiotika spektrum luas dalam jangka waktu lama, pasien dengan dengan berbagai komorbid kronik dan populasi pasien berisiko lainnya yang harus menjalani perawatan di unit perawatan intensif.

Aspergilosis invasif adalah salah satu jenis IJ yang diasosiasikan dengan insidensi dan mortalitas tertinggi. Seiring dengan pandemi COVID-19 di dunia, peningkatan kasus *COVID-19-associated pulmonary aspergilosis* (CAPA) telah dilaporkan di banyak negara. Permasalahan diagnosis dan tatalaksana IJ yang kompleks membutuhkan pemahaman yang baik dan pendekatan multidisiplin dengan melibatkan seluruh cabang Ilmu Penyakit Dalam, khususnya disiplin ilmu Penyakit Tropik dan Infeksi.

Berkaca dari pengalaman pandemi COVID-19, perawatan pasien yang lebih holistik secara kolaboratif dan integratif antar-organisasi profesi sangatlah krusial bagi luaran klinis pasien. Sifat penyakit IJ yang kompleks dan menantang memerlukan tata-kelola yang optimal mulai dari tahapan diagnostik, terapeutik, hingga seluruh aspek suportif lain harus menjadi tujuan bersama guna mencapai keberhasilan penanganan pasien.

Bersama ini, PAPDI mendukung penuh terbitnya **Konsensus Nasional Organisasi Profesi Aspergilosis Invasif**, guna memandu para Sejawat Spesialis Penyakit Dalam dan juga Sejawat Klinisi lain yang bergerak di bidang infeksi, agar dapat memberikan tata kelola optimal bagi pasien yang terdampak penyakit IJ di Indonesia secara luas.

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Ttd

Dr. dr. Sally Aman Nasution, Sp..PD, K-KV, FINASIM, FACP
Ketua Umum PB PAPDI

SAMBUTAN KETUA UMUM IKATAN DOKTER ANAK INDONESIA (IDAI)

Assalamualaikum wr.wb

Puji syukur kehadiran Allah yang Maha Kuasa atas berkat rahmat dan karunia-Nya, **Konsensus Nasional Organisasi Profesi Aspergilosis Invasif** dapat diselesaikan dengan baik. Informasi didalamnya sangat penting digunakan termasuk dalam hal infeksi jamur invasif pada anak.

Infeksi jamur invasif (IJI) menentukan morbiditas, mortalitas, meningkatkan masa rawatan dan meningkatkan biaya dari perawatan pada pasien kritis atau anak dengan imunokompromi. Dalam keadaan normal relatif sedikit spesies jamur yang patogenik. Pada keadaan tertentu, termasuk defisiensi imun atau imunokompromi, beberapa spesies jamur dapat menyebabkan infeksi sistemik yang berakibat fatal, salah satunya aspergilosis invasif. Penyakit ini perlu mendapat perhatian khusus karena dapat meningkatkan angka mortalitas. Beberapa faktor predisposisi dapat menyebabkan jumlah kasus IJI bertambah pada kelompok pasien berbeda. Hal ini perlu diketahui sehingga diagnosis dapat ditegakkan dan pencegahan infeksi jamur dapat dilakukan sehingga dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas

Saya berharap dengan diterbitkannya **Konsensus Nasional Organisasi Profesi Aspergilosis Invasif** ini dapat menjadi pedoman bagi Sejawat, dalam menghadapi kasus IJI, untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas, terutama pada anak. Semoga bermanfaat

Wassalamualaikum wr.wb

Ttd

dr. Piprim Basarah Yanuarso, Sp.A(K)

Ketua Umum PP IDAI

**SAMBUTAN KETUA UMUM
PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS ANESTESIOLOGI DAN
TERAPI INTENSIF (PERDATIN)**

Assalamualaikum wr.wb

Puji syukur kepada Allah SWT atas pembuatan Buku Pedoman Organisasi Profesi tentang Aspergilosis Invasif ini. Penyakit jamur invasif pada pasien sakit kritis di unit perawatan intensif (ICU) memiliki banyak tantangan, khususnya untuk infeksi aspergilosis invasif. Heterogenitas populasi termasuk kondisi imunoinkompeten sebagian besar pasien yang dirawat di ICU, mempengaruhi beberapa aspek seperti prevalensi penyakit, kebutuhan kinerja tes diagnostik yang akurat dan cepat, terapi yang tepat, untuk mendukung tatalaksana pasien kritis dengan infeksi invasif jamur invasif yang morbiditas dan mortalitasnya lebih tinggi.

Buku pedoman ini meninjau kemajuan yang dibuat dalam beberapa tahun terakhir dan perkembangan definisi, diagnosis, tatalaksana berdasarkan kepakaran berbagai disiplin ilmu yang terlibat dalam perawatan pasien infeksi jamur di ICU.

Kami berharap besar **Konsensus Nasional Organisasi Profesi Aspergilosis Invasif** ini dapat menjadi pedoman bersama bagi sejawat dalam menghadapi kasus infeksi jamur invasif kompleks dengan tatalaksana yang baik dan berbasis bukti untuk menurunkan angka morbiditas dan mortalitas di ICU.

Wassalamualaikum wr.wb

Ttd

Irjen Pol dr. Asep Hendradiana Sp.An-TI, Subsp.IC(K)., M.Kes
Ketua Umum PP PERDATIN

**SAMBUTAN KETUA UMUM
PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS MIKROBIOLOGI KLINIK
INDONESIA (PAMKI)**

Assalamualaikum wr.wb.,

Puji syukur kepada Allah SWT atas tersusunnya **Konsensus Nasional Organisasi Profesi Aspergilosis Invasif**, yang merupakan hasil kerja sama 6 (enam) organisasi profesi, yaitu PDPI, PAPDI, IDAI, PERDATIN, PDSPARKI, dan PAMKI. Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia (PAMKI) merasa bangga telah menjadi bagian dari kerja sama tersebut dan dapat memberi kontribusi aktif dalam penyusunan buku ini. Penghargaan setinggi-tingginya kami sampaikan kepada tim penyusun yang telah menginisiasi kerja sama yang baik antar-organisasi profesi.

Buku pedoman diagnosis dan tata laksana infeksi jamur dengan kekhasan jenis kasus di Indonesia masih sangat jarang, padahal pedoman tersebut sangat diperlukan sebagai acuan dalam penyusunan pedoman praktik klinis di rumah sakit. Infeksi jamur pada umumnya terjadi pada kasus dengan penyakit kronis, penurunan imunitas, kasus dengan penggunaan antimikroba selain antijamur yang berkepanjangan, ataupun penerapan praktik pencegahan dan pengendalian infeksi (PPI) yang tidak optimal. Penegakan diagnosis infeksi jamur harus dilakukan secara hati-hati supaya tidak terjadi *under* ataupun *over diagnosis*, dan tata laksana diberikan dengan selalu mengutamakan keselamatan pasien. Sayangnya pada saat ini kemampuan laboratorium mikrobiologi dalam mengidentifikasi jamur patogen dan uji kepekaannya terhadap antijamur masih jarang dan belum merata di seluruh wilayah Indonesia.

Buku konsensus ini diharapkan dapat tersebar luas di seluruh fasilitas pelayanan kesehatan dan dapat diterapkan sebaik-baiknya. Dengan demikian pasien dengan faktor risiko dapat dilakukan pencegahan infeksi terutama dalam hal ini infeksi *Aspergillus sp.*; diagnosis dapat ditegakkan dengan benar dan tata laksana diberikan dengan tepat. Bagi pemerintah buku ini juga akan memberi manfaat dalam peningkatan fasilitas dan kapasitas laboratorium diagnostik, peningkatan kualitas layanan kesehatan dan pada akhirnya untuk kesejahteraan masyarakat Indonesia.

Wassalamualaikum wr.wb

Ttd

dr. Anis Karuniawati, PhD, Sp.MK (K)

Ketua Umum PAMKI

**SAMBUTAN KETUA UMUM
PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS PARASITOLOGI KLINIK
INDONESIA (PDSPARKI)**

Assalamualaikum wr.wb

Puji syukur kita panjatkan kehadiran Illahi atas ridhoNya sehingga “**Buku Pedoman Organisasi Profesi tentang Aspergilosis Invasif**” dapat diterbitkan. Penyakit infeksi jamur invasif (IJI), termasuk aspergilosis invasif, masih menjadi masalah kesehatan dunia dengan peningkatan angka morbiditas dan mortalitas. Berbagai faktor risiko dan penyakit penyerta dapat meningkatkan kejadian IJI. Kemajuan besar dalam hal pengobatan, terutama pada pasien dengan sakit berat – kritis, prosedur pembedahan yang kompleks, pemakaian alat medis invasif, dan pengobatan antibiotik dan steroid jangka waktu lama, hal tersebut berkontribusi pada peningkatan kejadian IJI.

Buku pedoman ini menjelaskan penyebaran epidemiologi aspergilosis invasif, faktor risiko, gejala klinis, pilihan tes diagnostik serta tata laksana. Deteksi dini dan pilihan terapi obat antijamur (OAJ) yang tepat sangat penting untuk menghindari terjadinya resistensi jamur, juga untuk *patient safety*, kendali mutu dan kendali biaya perawatan.

Semoga buku ini bermanfaat bagi kita semua, terutama menjadi pedoman dan sumber referensi bagi para dokter klinik, tenaga kesehatan lain, mahasiswa, pengelola program kesehatan dan masyarakat luas. Kami berterima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dan bekerjasama dalam upaya penerbitan buku pedoman ini

Wassalamualaikum wr.wb

Ttd

dr. Siti Pratiekauri, Sp.Par.K (K)

Ketua Umum PDS PARKI

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	iv
SAMBUTAN KETUA UMUM PDPI	v
SAMBUTAN KETUA UMUM PAPDI.....	vi
SAMBUTAN KETUA UMUM IDAI	vii
SAMBUTAN KETUA UMUM PERDATIN	viii
SAMBUTAN KETUA UMUM PAMKI	ix
SAMBUTAN KETUA PDSPARKI	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL.....	xiii
DAFTAR GAMBAR.....	xiv
DAFTAR ISTILAH.....	xv
 BAB 1 PENDAHULUAN	 1
 BAB 2 METODE PENYUSUNAN	 2
2.1 Penelusuran dan Telaah Kritis.....	2
2.2 Derajat Rekomendasi	3
 BAB 3 EPIDEMIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO ASPERGILOSIS INVASIF .	 4
3.1 Epidemiologi Aspergilosis Invasif	5
3.2 Faktor Risiko Aspergilosis Invasif.....	5
3.2.1 Transplantasi Organ	6
3.2.2 Transplantasi Sel Punca Hemato-Poietik	6
3.2.3 Perawatan di <i>Intensive Care Unit</i> (ICU).....	7
3.2.4 Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)	7
3.2.5 HIV-AIDS.....	7
3.3 Patofisiologi dan Patogenesis Aspergilosis Invasif.....	8
 BAB 4 DIAGNOSIS ASPERGILOSIS INVASIF	 11
4.1 Manifestasi Klinis	12
4.2 Pemeriksaan Radiologi	12
4.3 Pemeriksaan Mikroskopik dan Kultur <i>Aspergillus</i>	14
4.4 Pemeriksaan Serologi dan Molekuler.....	15

4.4.1 Galaktomanan	15
4.4.2 (1-3)- β -D-glucan (BDG)	16
4.4.3 <i>Polymerase Chain Reaction</i> (PCR) <i>Aspergillus</i>	16
4.5. Uji Kepekaan Jamur terhadap Obat Antijamur (OAJ)	17
4.6 Penanganan Bahan Klinis Aspergilosis Invasif	18
BAB 5 TATA LAKSANA ASPERGILOSIS INVASIF	21
BAB 6 EVALUASI TERAPI ASPERGILOSIS INVASIF	27
BAB 7 ILUSTRASI KASUS ASPERGILOSIS INVASIF	30
DAFTAR PUSTAKA	33

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Derajat rekomendasi dan kualitas bukti	3
Tabel 3.1	Faktor potensial aspergilosis invasif berdasarkan derajat risiko.....	8
Tabel 5.1	Rekomendasi terapi aspergilosis paru invasif	22
Tabel 5.2	Rekomendasi terapi lini pertama aspergilosis paru invasif pada anak	23
Tabel 5.3	Terapi <i>salvage</i> (alternatif) aspergilosis paru invasif	24
Tabel 5.4	Rekomendasi terapi aspergilosis ekstrapulmonal	25

DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1.	Morfologi <i>Aspergillus</i> spp.	4
Gambar 3.2.	Patofisiologi aspergilosis invasif.....	9
Gambar 4.1.	Kriteria diagnosis aspergilosis invasif	11
Gambar 4.2.	Algoritme diagnosis aspergilosis paru invasif pada pasien dewasa	19
Gambar 6.1.	Pendekatan tata laksana untuk kecurigaan <i>breakthrough infection</i> aspergilosis invasif	27
Gambar 6.2.	Pendekatan tata laksana untuk kecurigaan aspergilosis invasif refrakter.....	28

DAFTAR ISTILAH

AI	: Aspergilosis Invasif
AFST	: <i>Antifungal Susceptibility Testing</i>
API	: Aspergilosis Paru Invasif
ARDS	: <i>Acute Respiratory Diseases Syndrome</i>
BAL	: <i>Bronchoalveolar lavage</i>
BDG	: 1-3- β -D-glucan
CT	: <i>Computed Tomography</i>
EGD	: <i>Esophagogastroduodenoscopy</i>
ETT	: <i>Endotracheal Tube</i>
HFNC	: <i>High Flow Nasal Canule</i>
GM	: Galaktomanan
GVHD	: <i>Graft Versus Host Disease</i>
OAJ	: Obat Antijamur
ODI	: <i>Optical Density Index</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
SSP	: Sistem Saraf Pusat

BAB 1

PENDAHULUAN

Aspergilosis invasif (AI) merupakan salah satu bentuk infeksi jamur (mikosis) invasif. Jumlah kasusnya semakin meningkat, terutama pada pasien sakit kritis.¹ Diperkirakan terdapat lebih dari 1,8 juta kasus mikosis invasif di seluruh dunia, dengan 250.000 kasus diantaranya adalah AI.² Penyakit ini menyebabkan morbiditas dan mortalitas tinggi antara 30-80%.^{3,4} Kasus AI biasanya berhubungan dengan organ paru, dalam bentuk aspergilosis paru invasif (API).¹

Aspergilosis disebabkan oleh jamur *Aspergillus* spp. yang memiliki lebih dari 250 spesies. Penyebab AI yang paling sering adalah *Aspergillus fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, dan *A. terreus*. *A. fumigatus* termasuk jamur patogen kelompok prioritas kritis yang dirilis WHO pada 25 Oktober 2022.⁵ Diagnosis AI masih menjadi tantangan karena gejala klinis dan pemeriksaan fisik yang tidak khas. Selain itu, kewaspadaan klinis yang belum memadai menyebabkan diagnosis sering terlambat, sehingga tata laksana AI juga belum adekuat.^{6,7} Saat ini, uji diagnostik yang ideal belum tersedia sehingga pemeriksaan serologi dan molekuler diharapkan membantu ketepatan diagnosis AI.⁸ Meningkatnya kasus resistansi jamur terhadap obat antijamur (OAJ) juga harus diwaspadai untuk menghindari kegagalan pengobatan.⁹⁻¹⁰

Konsensus ini diharapkan menjadi pedoman bersama bagi organisasi profesi, penentu kebijakan kesehatan, institusi pendidikan, serta seluruh pihak terkait demi peningkatan kualitas layanan kesehatan di Indonesia, khususnya terkait AI.

BAB 2

METODE PENYUSUNAN

2.1 Penelusuran dan Telaah Kritis

Naskah awal konsensus aspergilosis invasif (AI) dibuat oleh kelompok studi yang terdiri atas enam organisasi profesi medis, yaitu: Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI), Perhimpunan Dokter Spesialis Penyakit Dalam Indonesia (PAPDI), Perhimpunan Dokter Spesialis Anestesiologi dan Terapi Intensif (PERDATIN), Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI), Perhimpunan Dokter Spesialis Mikrobiologi Klinik Indonesia (PAMKI), dan Perhimpunan Dokter Spesialis Parasitologi Klinik Indonesia (PDSPARKI).

Naskah tersebut disusun berdasarkan literatur terbaru dengan memegang prinsip kedokteran berbasis bukti. Pertemuan dan diskusi telah dilakukan beberapa kali untuk melakukan telaah kritis. Lebih dari 40 jam pertemuan formal telah diadakan tim penyusun, baik dilakukan secara luring maupun daring, sejak Agustus 2022 hingga Februari 2023. Proses review dilakukan secara bertahap terhadap naskah awal, hingga tercapai kesepakatan bersama dalam bentuk konsensus bersama organisasi profesi tentang AI.

2.2 Derajat Rekomendasi

Derajat rekomendasi yang digunakan dalam konsensus ini menyesuaikan sistem *the Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Derajat rekomendasi dibagi menjadi lemah atau kuat sesuai peringkat kualitas bukti yang didasarkan atas: desain penelitian, alasan yang meningkatkan maupun menurunkan tingkat kepercayaan, serta dugaan efek berbagai pertimbangan tersebut. Adapun determinan yang diperlukan untuk rekomendasi kuat, mencakup: kualitas bukti, keseimbangan antara

manfaat, kerugian dan beban penyakit, nilai dan preferensi pasien, serta sumber daya dan biaya.

Tabel 2.1. Derajat rekomendasi dan kualitas bukti GRADE

DERAJAT REKOMENDASI	DEFINISI
A	Organisasi profesi memberikan rekomendasi kuat
B	Organisasi profesi memberikan rekomendasi sedang
C	Organisasi profesi memberikan rekomendasi lemah
D	Tidak direkomendasikan untuk digunakan

KUALITAS BUKTI	
Level I	Bukti dari setidaknya satu uji coba acak terkontrol yang dirancang dengan baik
Level II	Bukti dari setidaknya satu uji klinis yang dirancang dengan baik tanpa randomisasi; dari studi analitik kohort atau kasus-kontrol
Level III	Bukti dari pendapat otoritas yang dihormati, berdasarkan pengalaman klinis, studi kasus deskriptif, atau laporan komite ahli

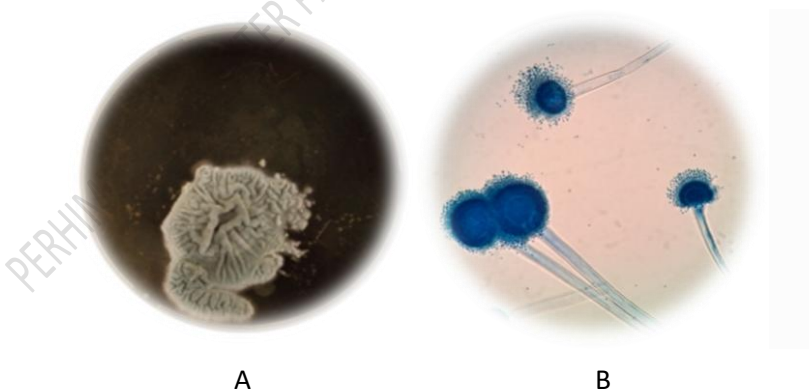
BAB 3

EPIDEMIOLOGI DAN FAKTOR RISIKO

ASPERGILOSIS INVASIF

Jamur *Aspergillus* spp. dapat ditemukan di mana saja di alam; di tanah, bangunan lapuk, air, dan lain-lain.¹¹⁻¹³ Risiko paparan bervariasi, bergantung pada pola presipitasi, kelembaban, suhu, dan kondisi angin. Dari sekitar 250 spesies *Aspergillus*, kurang dari 20 spesies yang bersifat patogen bagi manusia.¹⁴ Penyebab infeksi tersering adalah *Aspergillus fumigatus* (50-60%), diikuti *A. flavus*, *A. terreus*, *A. niger* (masing-masing 10-15%), serta spesies *Aspergillus* lain sekitar 2%.¹¹⁻²¹⁻²⁶ Pada populasi anak, spesies tersering penyebab aspergilosis invasif (AI) adalah *A. fumigatus* dan *A. flavus*.²²

A. fumigatus mampu bertahan hidup pada berbagai kondisi lingkungan, bahkan pada suhu 60°C. Konidia jamur ini berukuran sangat kecil (3–5 μm), sehingga dapat mencapai cabang bronkus terjauh dan memasuki paru, hingga menyebabkan aspergilosis paru invasif (API). Konidia *A. flavus* berukuran lebih besar, sehingga konidia lebih mudah terperangkap di sinus dan menyebabkan infeksi sinokranial.²³



Gambar 3.1. Morfologi *Aspergillus* spp. (A) Morfologi koloni *Aspergillus* spp. (B) Gambaran mikroskopik *Aspergillus* spp. dengan pewarnaan *lactophenol cotton blue*. (Koleksi Laboratorium Parasitologi FKUI).

3.1 Epidemiologi Aspergilosis Invasif

Aspergilosis invasif merupakan spektrum aspergilosis yang berlangsung akut pada pasien dengan gangguan sistem imun. Jumlah kasus AI dilaporkan bervariasi di seluruh dunia. Penelitian di Jerman melaporkan 179 kasus AI dari 3.067 pasien dengan leukemia akut pada tahun 2011- 2013. Jumlah kasus aspergilosis di Kolombia diperkirakan 130.000 kasus. Pertambahan kasus AI di Amerika Serikat dilaporkan 4,4% setiap tahun pada 2004-2013. Data di Indonesia masih terbatas, namun diperkirakan insiden tahunan AI sekitar 49.500 kasus. Insiden API di Jakarta dilaporkan 7,7% dari 410 pasien yang diteliti pada tahun 2012-2014.^{16-21,24}

3.2 Faktor Risiko Aspergilosis Invasif

Faktor risiko tradisional AI mencakup neutropenia, keganasan yang berlangsung aktif, kemoterapi dosis tinggi, riwayat AI sebelumnya, penerima transplan alogenetik, *graft versus host disease* (GVHD), dan infeksi sitomegalovirus. Kelompok pasien immunosupresi lain, khususnya penerima transplantasi organ padat, berisiko tinggi mengalami IA. Penerima transplantasi paru memiliki risiko tertinggi, sedangkan transplantasi ginjal memiliki risiko terendah.²⁵⁻²⁷

Faktor risiko non-tradisional AI dapat ditemukan pada pasien yang dianggap tidak mengalami immunosupresi sejak awal, misalnya pasien di ICU atau sakit kritis, pasien penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), sirosis, ko-infeksi bakteri atau virus, dan lain-lain. Diagnosis AI pada kelompok ini dianggap sulit karena gambaran klinis dan tidak khas, ditambah kurangnya faktor risiko tradisional. Pada populasi anak, insiden AI tertinggi ditemukan pada pasien keganasan, penerima transplantasi sumsum tulang alogenetik, gangguan

hematologi/imunologi, dan leukemia mieloid akut.²⁵⁻²⁸ Beberapa faktor risiko AI yang penting akan dibahas pada pokok bahasan ini.

3.2.1 Transplantasi Organ

Insiden AI pada pasien transplantasi organ bervariasi antara 2-40% tergantung jenis organ terkait. Faktor risiko terpenting antara lain derajat immunosupresi, jenis organ, dosis steroid yang diberikan, dan kolonisasi jamur. Makin tinggi derajat immunosupresi, maka makin tinggi risiko AI. Pada pasien transplantasi paru, insiden AI berkisar antara 8-33%. Pada 156 pasien transplantasi organ dengan AI *proven* dan *probable*, terdapat 80 pasien (51,3%) transplantasi hati, 47 pasien (30,1%) transplantasi jantung, 17 pasien (10,9%) transplantasi paru, 10 pasien (6,4%) transplantasi ginjal, dan 2 pasien (1,3%) transplantasi pankreas-ginjal. Faktor risiko lain adalah perawatan ICU, riwayat hemodialisis post-transplantasi, infeksi bakteri, riwayat *chronic graft rejection*, dan keganasan terkait immunosupresi.²⁹⁻³¹

3.2.2 Transplantasi Sel Punca Hemato-poietik

Insiden AI dalam 12 bulan pasca-transplantasi berkisar 0,5-3,9%. Angka kematian AI pada kelompok pasien ini tinggi, mulai dari 53,8% pada resipien donor autolog, hingga 84,6% pada resipien donor yang tidak memiliki hubungan kerabat. Pada kelompok pasien ini, faktor risiko yang bermakna adalah usia lanjut, penyakit penyerta (anemia aplastik, sindrom mielodisplastik, mieloma multipel), asal donor, durasi dan dosis kortikosteroid, ada atau tidaknya reaksi *graft versus host*, neutropenia, limfopenia, dan infeksi sitomegalovirus.^{28,30}

3.2.3 Perawatan di *Intensive Care Unit* (ICU)

Aspergilosis invasif merupakan salah satu penyakit paling mematikan dan paling sulit diobati pada pasien sakit kritis di ICU, insidensnya berkisar 0,33 – 6,9%. Aspergilosis invasif dialami pasien ICU yang tidak memiliki faktor risiko klasik aspergilosis (misalnya transplantasi organ atau terapi immunosupresan).³¹ Faktor risiko AI pada pasien ICU antara lain: PPOK, terapi kortikosteroid sistemik dan/atau inhalasi jangka panjang, sirosis, dan sepsis berat. Angka kematian AI dapat mencapai >50% pada pasien neutropeni. Pasien ICU tanpa neutropenia dan mengalami imunoparalisis juga dapat mengalami AI.³¹

3.2.4 Penyakit Paru Obstruktif Kronik (PPOK)

Di antara pasien imunokompeten, PPOK merupakan faktor yang diyakini meningkatkan risiko AI. Beberapa kasus AI dilaporkan pada pasien imunokompeten yang menderita PPOK.^{28,32} Pada kelompok pasien ICU yang mengalami AI, salah satu komorbid yang banyak ditemukan adalah PPOK.³³ Pada pemeriksaan bronkoskopi, pasien tersebut biasanya memproduksi sekret purulen. Pasien PPOK dengan AI berisiko lebih tinggi memerlukan ventilasi mekanis, dan durasi rawat lebih panjang, serta angka kematian lebih tinggi. Aspergilosis invasif perlu dicurigai pada setiap pasien ICU dengan eksaserbasi PPOK, sehingga upaya diagnosis dini harus segera dilakukan.³⁴

3.2.5 HIV-AIDS

Pasien imunokompromi, baik HIV atau non-HIV, memiliki risiko mengalami infeksi jamur invasif yang lebih tinggi, misalnya pneumonia *Pneumocystis* atau meningitis *Cryptococcus*.²⁰ Meskipun demikian, AI jarang dilaporkan pada orang dengan HIV/AIDS (ODHA). Sekitar 3,7%

pasien AI memiliki komorbid HIV/AIDS. Biasanya AI terjadi pada ODHA dengan kondisi penyakit lanjut dan tidak tertangani dengan baik. Insiden AI pada ODHA terus menurun, seiring dengan makin baiknya kualitas pengobatan HIV/AIDS.²⁸

Tabel 3.1. Faktor potensial AI berdasarkan derajat risiko.³¹

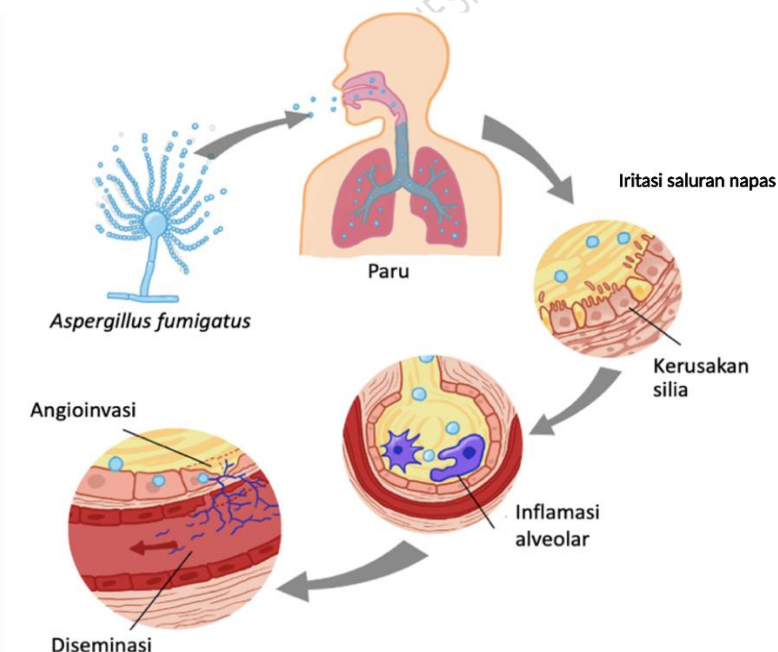
RISIKO TINGGI	RISIKO SEDANG	RISIKO RENDAH
• Neutropenia (<500 neutrofil/ mm³) • Keganasan hematologi (risiko tertinggi pada leukemia) • Transplantasi sumsum tulang alogenik	• Terapi steroids jangka panjang (>3 pekan atau dosis tinggi) • Transplantasi sumsum tulang autolog • Penyakit paru obstruktif kronik • Sirosis hati • Kanker organ padat • Infeksi HIV (risiko meningkat pada CD4 rendah) • Transplantasi paru • Terapi imunosupresi	• Luka bakar parah • Transplantasi organ solid hati, ginjal, dan lain-lain • Terapi steroid <7 hari • Perawatan lama di ICU >21 hari • Malnutrisi • Pasca-operasi jantung • Riwayat <i>near drowning</i>

3.3 Patofisiologi dan Patogenesis Aspergilosis Invasif

Patogenesis AI bersifat multifaktorial, yang merupakan hasil dari interaksi kompleks antara patogen dan inang. Manusia diperkirakan menghirup 100–1000 konidia *Aspergillus* spp. setiap hari, beberapa di antaranya mencapai alveoli paru karena ukurannya yang kecil (2–3 µm). Pada inang sehat, konidia dengan cepat dihilangkan oleh sistem imunitas tubuh. Pada individu dengan gangguan sistem imun, konidia tidak sepenuhnya dapat dibersihkan dari saluran napas, akibatnya konidia tetap berada di paru dan berpotensi menyebabkan infeksi invasif. *Aspergillus* menggunakan beberapa strategi untuk menghindari sistem kekebalan tubuh inang: perubahan fenotipik,

penghambatan fusi fagosom-lisosom, peniruan epitop imunoreaktif dan produksi gliotoksin.^{7,14,35}

Ciri khas patogenesis AI adalah germinasi konidia *Aspergillus* yang terhirup akan bertumbuh menjadi hifa yang dapat menyebar ke berbagai organ.³⁶ Konidia *A. fumigatus* berikatan dengan laminin dan fibrinogen epitel paru, kemudian membengkak, menjadi aktif secara metabolik, setelah itu membentuk *germ tube* atau hifa di dalam makrofag alveolar. Pembengkakan konidia menyebabkan hilangnya lapisan pelindung hidrofobik dan melanin yang memicu respons imunologi dan fagositosis. Pada pasien immunosupresi, respons makrofag lemah dan tidak dapat mencegah pertumbuhan konidia. Hifa *Aspergillus* menghancurkan membran sel makrofag, mengakibatkan invasi jamur ini ke dalam parenkim paru.²³



Gambar 3.2. Patofisiologi aspergilosis invasif (dimodifikasi dari Gaffney S, *et al* ³⁷).

Konidia yang menempel pada sel epitel paru akan menginduksi endositosis dan mencegah apoptosis, memfasilitasi pertumbuhan hifa intraseluler, dan menghindari respons imun. Hifa menembus membran plasma pneumosit dan merusak endotel pembuluh darah, menyebabkan angioinvasi, serta memicu trombosis. Pada tipe angioinvasi yang lain, hifa pecah menjadi fragmen lebih kecil, menginvasi permukaan luminal dan menyebar secara hematogen, serta menyebabkan invasi ekstravaskular ke organ dalam. Hal ini biasanya terjadi pada individu immunosupresi.²³

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

BAB 4

DIAGNOSIS ASPERGILOSIS INVASIF

Diagnosis AI masih menjadi tantangan karena kewaspadaan klinis belum memadai dan keterbatasan fasilitas diagnostik. Data klinis, radiologis, dan mikologis yang lengkap akan menunjang kecepatan dan ketepatan diagnosis AI.^{38,39} Tidak hanya pada pasien dewasa, pada populasi anak pun, diagnosis AI menghadapi kendala, termasuk kendala untuk memperoleh jumlah bahan klinis yang cukup.²⁷

Kriteria Pasien (Inang) (Terdapat ≥ 1 kriteria berikut dari masing-masing kriteria)	Kriteria Klinis	Kriteria Mikologis	Invasi yang terbukti
• Neutropenia >10 hari • Penerima allogeneic stem cell transplant • Kortikosteroid >3 minggu • Terapi imunosupresan lain • Immunodefisiensi berat terkait genetik	Gambaran CT-scan toraks berikut: • Lesi padat berbatas tegas, dengan atau tanpa halo sign • Air crescent sign • Kavitas	• Temuan elemen Aspergillus pada pemeriksaan langsung atau kultur pada spesimen tidak steril (sputum, BAL, bronchial brush) • Pemeriksaan serologi (deteksi galakto-manan serum)	Histopatologi positif, pemeriksaan langsung dari spesimen steril atau biopsi jaringan DAN bukti infeksi
Possible			↑
Probable			
Proven			

Gambar 4.1. Kriteria diagnosis AI, dimodifikasi dari *The European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group Education and Research Consortium*, EORTC MSGERC.⁴⁰

Diagnosis AI dibagi dalam kriteria *possible*, *probable*, dan *proven* berdasarkan kriteria pasien (inang), kriteria klinis, dan kriteria mikologi. Kriteria AI ***possible*** harus menyertakan setidaknya satu kriteria pasien dan satu kriteria klinis. Kriteria AI ***probable*** harus mencakup setidaknya satu kriteria inang, satu kriteria klinis, dan satu kriteria mikologi. Kriteria AI ***proven*** bila histopatologi positif atau pemeriksaan langsung dari spesimen steril disertai bukti infeksi (secara klinis/radiologis/mikologis).⁴⁰

4.1. Manifestasi Klinis

Manifestasi klinis AI seringkali tidak spesifik, sangat bervariasi antara satu pasien dengan pasien lainnya. Aspergilosis invasif berawal di paru, lalu menyebar secara hematogen ke organ lain, misalnya otak, ginjal, jantung, dan lain-lain. Diagnosis dini sangat penting, terutama pada pasien yang menggunakan ventilasi mekanis. Pasien AI dapat mengalami demam, menggigil, mengi, batuk dan sesak napas. Nyeri dada pleuritik atau hemoptisis dapat menggambarkan invasi pembuluh darah paru, menyebabkan trombotik dan infark hemoragik. Selain itu dapat terjadi pula komplikasi berat yang mengancam jiwa, termasuk gagal napas akut (*acute respiratory distress syndrome*, ARDS), syok, gagal organ, dan lain-lain. Trakeobronkitis aspergilosis dapat menyebabkan obstruksi jalan napas pada pasien ICU.¹²⁻¹⁵

4.2. Pemeriksaan Radiologi

Pemeriksaan *computed tomography (CT) scan* toraks non-kontras sangat dianjurkan pada pasien terduga AI. Penggunaan CT scan toraks dengan kontras tidak dianjurkan secara rutin dilakukan untuk diagnosis AI. Penggunaan zat kontras direkomendasikan jika nodul

atau massa dekat dengan pembuluh darah besar (rekomenadasi kuat, bukti level II). Pemeriksaan *CT scan* toraks ulang diperlukan untuk menilai respons terapi AI setelah minimal 2 minggu. Pemeriksaan sebelum waktu tersebut diindikasikan jika terjadi perburukan klinis (rekomenadasi lemah, bukti level III). Pada pasien ICU atau dalam kondisi sakit berat dan tidak dapat menjalani pemeriksaan CT scan, dapat dilakukan foto toraks biasa, dengan mempertimbangkan berbagai kondisi pasien.^{39,41}

Peran radiografi toraks untuk mengidentifikasi tempat infeksi, menilai jenis, jumlah dan ukuran lesi, perluasan lokal, serta membantu mengarahkan prosedur diagnostik (misalnya BAL atau biopsi yang dipandu CT scan). Pemeriksaan CT scan toraks saat awal timbulnya demam dapat membantu mengidentifikasi penyebab demam, terutama pada pasien neutropenia.^{39,41}

Ciri khas aspergilosis paru invasif (API) pada *CT scan* toraks meliputi gambaran nodul, lesi konsolidatif, dan infark berbentuk baji. Pada pasien neutropenia dapat ditemukan tanda *halo*, berupa nodul berdiameter >1 cm, dikelilingi perimeter *ground-glass opacity* yang mencerminkan perdarahan. Gambaran *air crescent* (bulan sabit) atau rongga dalam massa, nodul, atau konsolidasi juga mengarah pada dugaan mikosis invasif karena kapang yang dikaitkan dengan pemulihan neutropenia.^{39,41}

Pemeriksaan *CT scan* paranasal atau organ lain harus didasarkan atas tanda dan gejala (rekomenadasi kuat, bukti level II). Pemeriksaan tersebut dilakukan untuk mengetahui kemungkinan sinusitis dengan gambaran erosi tulang, keterlibatan intrakranial dan/atau intraorbital. Pemeriksaan *CT scan* atau MRI dapat dilakukan untuk mengetahui infeksi sistem saraf pusat (rekomenadasi lemah, bukti level II).⁴¹

Pemeriksaan radiologi, khususnya foto toraks telah tersedia luas di hampir seluruh rumah sakit (RS) di Indonesia. Adapun CT scan toraks telah rutin dikerjakan di banyak RS, khususnya RS tipe B dan A, baik milik pemerintah maupun swasta. Pemeriksaan radiologi juga telah masuk ke dalam pembiayaan BPJS. Namun demikian, peran pemeriksaan radiologi masih perlu ditingkatkan untuk mendukung diagnosis AI, khususnya API.

4.3 Pemeriksaan Mikroskopik dan Kultur *Aspergillus* spp.

Pemeriksaan mikroskopik dan kultur *Aspergillus* spp. dari spesimen yang tepat harus dilakukan pada pasien berisiko AI. Pemeriksaan histopatologi dan kultur masih menjadi baku emas untuk diagnosis AI (rekomendasi kuat, bukti level II). Spesimen klinis yang sesuai, misalnya jaringan biopsi, cairan BAL, sputum sangat disarankan untuk pemeriksaan mikroskopik dan kultur jamur, serta pemeriksaan histositologis (rekomendasi kuat, bukti level II). Pertumbuhan pada suhu 50°C merupakan cara sederhana untuk membedakan *A. fumigatus sensu stricto* dengan *Aspergillus* spesies lain (rekomendasi kuat, bukti level II).⁴² Gambaran invasi hifa ke dalam jaringan dari sampel biopsi menunjukkan diagnosis AI **proven**, meskipun sensitivitas pemeriksaan ini rendah sekitar 50%.^{39,41}

Pemeriksaan mikroskopik dan kultur jamur cukup rutin dilakukan di banyak laboratorium di Indonesia, khususnya di RS. Hanya saja pemeriksaan kultur *Aspergillus* maupun golongan kapang lain secara umum masih menjadi kendala karena keterbatasan sumber daya manusia (SDM) dan fasilitas identifikasi jamur yang memadai. Kapasitas SDM maupun fasilitas laboratorium untuk proses identifikasi *Aspergillus* hendaknya lebih ditingkatkan, sehingga diagnosis AI menjadi lebih baik. Teknik identifikasi *Aspergillus* yang lebih modern

juga perlu ditingkatkan bertahap, termasuk pemeriksaan berbasis non-kultur. Kolaborasi antara laboratorium rujukan dengan laboratorium lain merupakan langkah penting untuk meningkatkan kualitas diagnosis AI. Tentu saja pemerintah, khususnya Kementerian Kesehatan RI dan atau instansi terkait harus memberikan dukungan, termasuk dalam hal pembiayaan dan birokrasi yang diperlukan.

4.4 Pemeriksaan non-kultur

Uji biomarker berbasis non-kultur untuk AI yang paling utama terdiri atas deteksi antigen galaktomanan (GM), deteksi antigen *Aspergillus* metode *lateral flow assay* (LFA), *polymerase chain reation* (PCR) spesifik *Aspergillus*, *1,3-β-D-glucan* (BDG) dan uji DNA *Aspergillus* atau PCR panfungi. Bahan klinis untuk uji biomarker dapat berupa serum (atau fraksi darah), cairan BAL dan cairan serebrospinal, dan lain-lain. Kinerja uji biomarker dapat optimal bila dikombinasikan dengan pemeriksaan lain.^{39,41}

4.4.1 Galaktomanan

Deteksi GM dapat dilakukan pada serum dan cairan BAL pasien terduga AI. Uji ini lebih sensitif dibandingkan pemeriksaan kultur. Uji GM serum dan BAL direkomendasikan sebagai penanda akurat diagnosis AI pada pasien dewasa dan anak, terutama pada pasien dengan keganasan hematologi, dan *hematopoietic stem cell transplantation* (rekomendasi kuat, bukti level I). Pemeriksaan GM serum serial dapat dilakukan untuk melihat keberhasilan terapi dan prediksi luaran klinis akhir pasien AI.⁴³ Pemeriksaan GM dilaporkan sebagai indeks kepadatan optik (*optical density index*, ODI). Dalam sampel serum, batas ODI 0,5 menghasilkan sensitivitas tinggi. Batas

ODI perlu disesuaikan di setiap senter berdasarkan kondisi pasien dan pertimbangan klinis lain.^{39,41,42}

Pemeriksaan GM telah tersedia di Indonesia dan cukup rutin dilakukan dalam pemeriksaan laboratorium mikologi. Hanya saja ketersediaan fasilitas laboratorium yang mengerjakan masih terbatas. Selain itu biaya pemeriksaan GM juga belum masuk ke dalam pembiayaan BPJS dan masih dianggap mahal, sehingga pemeriksaan ini belum dapat dijadikan pemeriksaan rutin di seluruh layanan kesehatan. Padahal hasil GM positif dapat dijadikan dasar untuk memperoleh akses obat AI lini pertama, yaitu vorikonazol, yang ditanggung BPJS.

4.4.2 (1-3)- β -D-glucan (BDG)

Pemeriksaan 1-3- β -D-glucan (BDG) pada cairan tubuh pasien dikaitkan dengan dugaan mikosis sistemik secara umum, tidak spesifik untuk AI. Kinerja BDG pada cairan BAL kurang direkomendasikan (rekomendasi lemah, bukti level III). Pemeriksaan BDG tidak direkomendasikan untuk skrining atau dalam evaluasi dugaan AI pada anak dengan gangguan sistem imun (tidak direkomendasikan, bukti level III). Pemeriksaan BDG belum dilakukan secara rutin di Indonesia karena mahalnya biaya kit yang diperlukan. Kombinasi pemeriksaan BDG, GM dan PCR dapat meningkatkan spesifisitas diagnosis AI.⁴³ Belum ada penelitian lebih lanjut tentang pemeriksaan BDG untuk menilai keberhasilan terapi.^{39,41,42}

4.4.3 *Polymerase Chain Reaction (PCR) Aspergillus*

Untuk diagnosis dini AI, pemeriksaan PCR harus disertai pemeriksaan lain, misalnya GM guna meningkatkan akurasi diagnostik.

Pemeriksaan PCR *Aspergillus* biasanya dilakukan pada darah dan cairan BAL, dan dikombinasikan dengan GM (rekomendasi kuat, bukti level I). Deteksi DNA *Aspergillus* dalam spesimen klinis lain, misalnya cairan serebrospinal, berguna untuk mengonfirmasi diagnosis AI (rekomendasi sedang, bukti level II). Pemeriksaan PCR *Aspergillus* belum rutin dilakukan di Indonesia karena berbagai keterbatasan fasilitas, SDM, maupun pembiayaan. Hasil PCR positif pada cairan BAL, belum dapat membedakan kolonisasi dan infeksi. Hasil PCR *Aspergillus* harus diinterpretasikan dalam konteks klinis dan penggunaan OAJ yang sesuai.^{39,41,42}

4.5 Uji Kepekaan Jamur terhadap Obat Antijamur (OAJ)

Resistensi jamur terhadap OAJ menjadi tantangan dalam terapi AI. Uji kepekaan ini direkomendasikan pada pasien yang pernah mendapatkan terapi OAJ untuk kapang, pasien gagal terapi, tujuan epidemiologis, atau mereka yang mengunjungi daerah dengan prevalensi tinggi (>10%) untuk *Aspergillus* yang resistan terhadap azol (rekomendasi kuat, bukti level II). Uji kepekaan jamur seharusnya dilakukan secara berkala, misalnya tahunan, untuk tujuan surveilans *Aspergillus* yang resistan terhadap azol (rekomendasi kuat, bukti level II).^{39,41}

Uji kepekaan jamur terhadap OAJ telah rutin dilakukan di beberapa laboratorium rujukan di Indonesia, meskipun belum semua laboratorium memiliki kapasitas itu. Dukungan pemerintah sangat diperlukan untuk meningkatkan kemampuan laboratorium dalam melakukan pemeriksaan uji kepekaan jamur. Hal itu berdampak terhadap pemilihan OAJ yang tepat, serta mencegah peningkatan angka resistansi *Aspergillus* yang berakibat kegagalan terapi, bahkan kematian pasien AI di Indonesia.

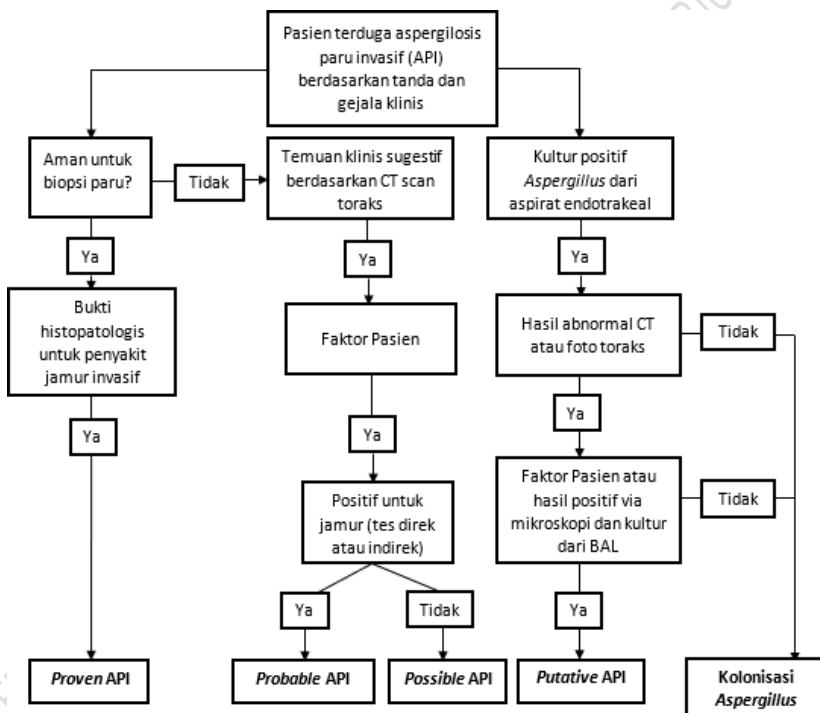
4.6 Penanganan Bahan Klinis Aspergilosis Invasif

Pilihan bahan klinis atau sampel untuk pemeriksaan AI antara lain: kurasan bronkoalveolar (*bronchoalveolar lavage*/BAL), bilasan bronkus (*bronchial washing*), aspirat *endotracheal tube* (ETT), darah, dan biopsi jaringan. Prosedur bronkoskopi untuk memperoleh cairan *broncho-alveolar lavage* (BAL) juga direkomendasikan pada pasien terduga API (rekomendasi kuat, bukti level II). Kontraindikasi prosedur tersebut bila pasien mengalami sakit berat, misalnya: perdarahan, hipoksemia berat, trombositopenia refrakter. Pada lesi nodular, pemeriksaan biopsi paru perkutan lebih disarankan dibandingkan bronkoskopi. Pemeriksaan BAL dilakukan sesuai prosedur untuk dilakukan kultur rutin, sitologi, dan pemeriksaan non-kultur lain, termasuk GM (rekomendasi kuat, bukti level II).^{39,41,42}

Perbedaan cara pengambilan spesimen BAL dan bilasan bronkus terletak pada teknik *wedging* dan jumlah cairan yang digunakan. Teknik *wedging* dilakukan dengan cara menyumbat muara segmen bronkus dengan ujung bronkoskop, agar cairan yang dimasukkan dapat dilokalisasi pada segmen tersebut, sehingga mempermudah penarikan kembali cairan tersebut. Untuk memperoleh cairan BAL dilakukan teknik *wedging* dan digunakan cairan lebih banyak (100-300 mL). Pada bilasan bronkus, jumlah cairan yang digunakan lebih sedikit dan tidak dilakukan teknik *wedging*. Cairan BAL atau bilasan bronkus dapat diuji untuk pemeriksaan GM atau biakan jamur.^{44,45}

Pemeriksaan biopsi jaringan untuk diagnosis AI memiliki sensitivitas dan spesifisitas tinggi antara 89-100%. Jenis jaringan yang diambil dan teknik yang digunakan tergantung dari organ terkait invasi *Aspergillus*, misalnya otak, ginjal, dan lain-lain. Sebaiknya digunakan teknik yang minimal invasif, misalnya dengan jarum *core biopsy*.^{42,46,48}

Aspirat trakea atau ETT dapat menjadi alternatif sampel diagnostik AI jika prosedur bronkoskopi tidak mungkin dilakukan karena kendala fasilitas atau klinis pasien yang buruk. Pemeriksaan GM pada aspirat trakea memiliki sensitivitas 57,1-60% dan spesifisitas 72,6-81,5%.⁴⁷ Pemeriksaan GM pada sampel serum memberikan nilai sensitivitas dan spesifitas sebanding, yaitu 71% dan 89%. Pemeriksaan ini lebih direkomendasikan karena pengambilan sampel yang tidak invasif.⁴⁸



Gambar 4.2. Algoritme diagnosis aspergilosis paru invasif (API) pada pasien dewasa. Dimodifikasi dari Koulenti *et al.*⁴⁹

Aspergilosis invasif pada anak menunjukkan gejala, distribusi dan pola penyakit serupa dengan orang dewasa. Perbedaan didapatkan dalam hal epidemiologi dan kondisi penyakit dasar, serta farmakologi OAJ pada anak. Populasi berisiko tinggi termasuk anak dengan leukemia *de novo* atau berulang (misalnya leukemia mieloid akut, leukemia limfoblastik akut, dan lain-lain), sindrom kegagalan sumsum tulang dengan neutropenia persisten (misalnya sindrom mielodisplastik, anemia aplastik berat), penerima HSCT alogenetik, pasien dengan granulomatosa kronik, dan penerima transplantasi paru.^{42,44,46}

Diagnosis dini AI pada pasien anak masih menjadi tantangan karena kesulitan untuk memperoleh volume bahan klinis yang cukup, kebutuhan anestesi untuk prosedur diagnostik tertentu, dan data klinis yang terbatas terkait manfaat biomarker dan metode deteksi molekuler. Prosedur diagnostik AI pada anak secara prinsip tidak berbeda dengan orang dewasa, hanya kinerja diagnostik mungkin berbeda. Pada anak, gambaran radiologi infiltrat non-spesifik lebih mendominasi pada anak, sedangkan temuan *halo*, *air crescent sign* pada *CT scan* toraks jarang ditemukan. Deteksi GM pada sampel darah dan BAL menunjukkan profil sensitivitas dan spesifisitas serupa dibandingkan dengan orang dewasa. Deteksi BDG tidak spesifik untuk *Aspergillus* dan tidak divalidasi pada pasien anak. Penggunaan PCR *Aspergillus* juga belum rutin dilakukan pada pasien anak.^{42,44,46}

BAB 5

TATA LAKSANA ASPERGILOSIS INVASIF

Aspergilosis invasif memerlukan tata laksana menyeluruh, yaitu pemilihan OAJ yang tepat, mempertimbangkan dengan cermat dan memodifikasi faktor inang (termasuk meminimalkan kondisi immunosupresi), memberikan perawatan tambahan bila diperlukan (misalnya pemberian *granulocyte colony-stimulating factor* [G-CSF], dan lain-lain. Terapi pembedahan mungkin diperlukan pada beberapa kasus.³⁸ Pilihan OAJ untuk pasien AI harus mempertimbangkan hal berikut: riwayat profilaksis azol yang aktif terhadap jamur kapang sebelumnya; komorbid, khususnya gangguan ginjal; kemungkinan infeksi *Aspergillus* yang resistan azol; kemungkinan koinfeksi jamur lain (misalnya golongan Mukor); dan kondisi klinis pasien.^{35,39}

Terapi lini pertama yang direkomendasikan untuk AI adalah vorikonazol (rekomendasi kuat, bukti level I). Vorikonazol juga ditoleransi lebih baik, dengan efek samping lebih sedikit. Jika vorikonazol tidak dapat digunakan karena kondisi tertentu, isavuconazol merupakan terapi alternatif, terutama pada kondisi immunosupresi yang berat, atau kemungkinan koinfeksi lebih dari satu jamur (rekomendasi kuat, bukti level I).³⁹

Tabel 5.1. Rekomendasi terapi aspergilosis paru invasif.^{39,42}

Obat Antijamur	Dosis	Derajat Rekomendasi	Level Bukti
Lini pertama			
Vorikonazol	Intravena (IV): 6 mg/kg/12 jam pada hari pertama, lalu 4 mg/kg/12 jam pada hari selanjutnya Oral: 200-300 mg/12 jam atau 4 mg/kg/12 jam	A	I
Lini kedua atau pilihan alternatif			
Isavukonazol	IV atau oral 200 mg/8jam untuk 6 dosis, dilanjutkan 200 mg/hari	A	I
Posakonazol (Belum tersedia di Indonesia)	IV atau oral: 300 mg/12 jam hari pertama, selanjutnya 300 mg/24 jam Suspensi oral: 200 mg/8 jam IV: 3-5 mg/ kg/ hari	A	I
Amfoterisin B Liposomal (Belum tersedia di Indonesia)		B	II
Terapi Kombinasi:			
Vorikonazol plus anidulafungin	Vorikonazol IV: 6 mg/kg/12 jam pada hari pertama, 4 mg/kg/12 jam pada hari selanjutnya Oral: 300 mg/12 jam Anidulafungin IV: 200 mg pada hari pertama, selanjutnya 100 mg/hari	C	I
Kaspofungin (Belum tersedia di Indonesia)	IV 70 mg/hari hari pertama, selanjutnya 50 mg/hari (BB <80 kg) IV 70 mg/hari hari pertama, selanjutnya 100 mg/hari (BB >80 kg)	C	II
Mikafungin	IV 100 mg/hari	C	II

Tabel 5.2. Rekomendasi terapi lini pertama aspergilosis paru invasif pada anak.⁴²

Terapi	Dosis	Derajat rekomendasi	Kualitas bukti
Lini pertama Vorikonazol (≥2 tahun)	Usia 2–<12 tahun atau 12–14 tahun dengan berat badan <50 kg IV: 8 mg/kgbb hari pertama 9 mg/kg) /12 jam Oral: 9 mg/kgbb/12 jam Usia ≥15 tahun atau 12–14 tahun dan berat badan >50 kg IV: 4 mg/kgbb hari pertama 6 mg/kg/12 jam Oral: 200 mg/12 jam	A	I
Alternatif terapi			
Amfoterisin B liposomal	IV: 3 mg/kgbb/24 jam	B	I
Amfoterisin B deoksikolat	IV: 1–1,5 mg/kgbb/24 jam	C	II
Posakonazol	Usia ≥13 tahun IV atau tablet oral: 300 mg/12 jam pada hari pertama, dilanjutkan 300 mg /24jam Suspensi oral: 800 mg/24 jam dalam 2-4 dosis terbagi Usia <13 tahun Keamanan dan efikasi belum ditetapkan.	C	II
Isavuconazol	Tidak ada dosis yang ditetapkan	D	III
Kaspofungin	Usia ≥1 tahun IV: 70 mg/m ² pada hari pertama, kemudian 50 mg/m ² /24 jam (maks 70 mg per hari) Usia 3–12 bulan IV: 50 mg/m ² /24jam Usia <3 bulan IV: 25 mg/m ² /24jam	C	II
Mikafungin	Anak-anak <50 kg IV: 2–4 mg/kgbb/24 jam Anak-anak ≥50 kg IV: 100–200 mg/24 jam	C	II

Prinsip tata laksana AI pada pasien anak konsisten dengan orang dewasa, termasuk inisiasi terapi antijamur lebih dini, pengendalian faktor predisposisi (pengurangan/penghentian kortikosteroid pada imunosupresi, pembedahan, dan lain-lain). Intervensi dilakukan sesuai kondisi setiap pasien, menggunakan pendekatan multidisiplin.⁴¹ Vorikonazol direkomendasikan sebagai OAJ lini pertama untuk AI pada anak, kecuali neonatus.⁴¹ Amfoterisin-B liposomal merupakan pilihan terapi pertama untuk neonatus, dan dapat menggantikan vorikonazol sebagai OAJ lini pertama di daerah dengan prevalensi *A. fumigatus* resistan terhadap azol yang tinggi.⁴¹

Tabel 5.3 Terapi *salvage* (alternatif) untuk aspergilosis paru invasif.⁴²

Obat Antijamur (OAJ)	Dosis	Derajat rekomendasi	Kualitas bukti	Catatan
Vorikonazol	IV: 6 mg/kgbb/12 jam selama 1 hari, dilanjutkan 4 mg/kgbb/12 jam Oral: 4 mg/kg/12 jam	A	II	TDM sangat dianjurkan
Amfoterisin B Liposomal	IV: 3–5 mg/kgbb	B	II	Jika jamur non- <i>Aspergillus</i> dicurigai
Posakonazol	IV atau tablet: 300 mg /12jam pada hari pertama, kemudian 300 mg/24 jam	C	II	
Isavuconazol	IV atau oral: 200 mg/8 jam untuk enam dosis, kemudian 200 mg/24 jam	C	III	Pertimbangkan jika ada masalah dengan toleransi vorikonazol
Kaspofungin	IV: 70 mg pada hari pertama, kemudian 50 mg/24 jam (jika berat badan <80 kg)	C	II	Data terbatas
Terapi kombinasi	Vorikonazol ditambah Kaspofungin, amfoterisin B liposomal ditambah kaspofungin	B	II	

Pemeriksaan *therapeutic drug monitoring* (TDM) atau pemantauan obat terapeutik untuk obat azol direkomendasikan pada pasien AI.^{39,42} Amfoterisin-B liposomal dapat dipertimbangkan sebagai terapi alternatif pada pasien AI yang pernah memperoleh terapi profilaksis azol atau mereka yang tidak toleran terhadap vorikonazol (rekomendasi sedang, bukti level II). Ekinokandin dapat dianggap sebagai lini kedua atau terapi *salvage* setelah vorikonazol, isavuconazol dan amfoterisin-B formula lipid (rekomendasi lemah, bukti level II).⁴²

Tabel 5.4. Rekomendasi terapi aspergilosis ekstrapulmonal.⁴²

Kondisi	Rekomendasi	Keterangan
Aspergilosis SSP	- Terapi vorikonazol sistemik - Pembedahan reseksi lesi fokal pada SSP	Dilakukan jika respons terapi kurang baik
Aspergilosis Invasif Sinusitis Akut	- Evaluasi oleh dokter spesialis Telinga, Hidung, & Tenggorok dan operasi debridemen - Terapi empirik liposomal amfoterisin B - Terapi vorikonazol sistemik	
Aspergilosis endoftalmitis	- Vitrektomi dini - Vorikonazol intravitreal - Terapi vorikonazol sistemik	
Aspergilosis Keratitis	- Natamycin topikal - Terapi vorikonazol sistemik	Tidak direkomendasikan pada penelitian RCT
Aspergilosis Osteomielitis	- Terapi vorikonazol sistemik - Operasi debridemen	

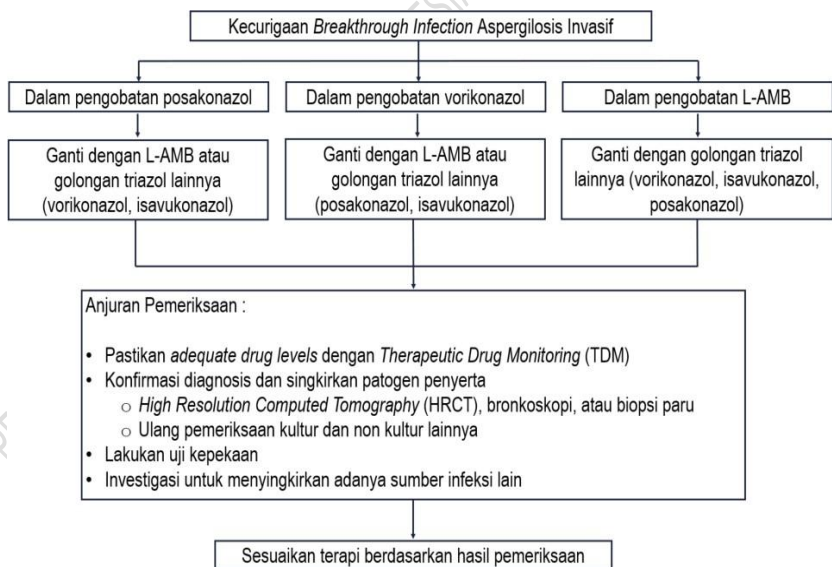
Aspergilosis invasif dapat terjadi intrapulmonar maupun ekstrapulmonar. Beberapa manifestasi ekstrapulmonal yang dapat terjadi, antara lain: aspergilosis pada sistem saraf pusat (SSP), aspergilosis sinusitis, aspergilosis endoftalmitis, aspergilosis keratitis, dan aspergilosis osteomielitis. Tata laksana aspergilosis ekstrapulmonal ini memerlukan pendekatan khusus, sesuai dengan kondisi pasien dan organ terkait.⁴²

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

BAB 6

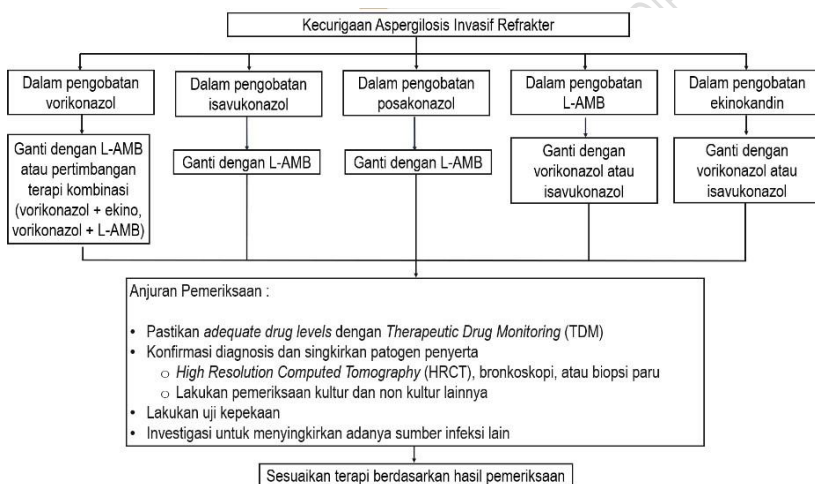
EVALUASI TERAPI ASPERGILOSIS INVASIF

Pemberian terapi empirik dapat diberikan kepada pasien berisiko tinggi, termasuk pasien neutropenia berkepanjangan dengan demam persisten yang telah memperoleh antibiotik spektrum luas. Pemberian inisiasi terapi OAI dapat dipertimbangkan selama menunggu evaluasi diagnostik pada pasien dengan kecurigaan kuat API selama 6-12 minggu. Evaluasi diperlukan selama pemberian obat ini. Kondisi dan durasi immunospresi, lokasi organ terinfeksi, dan perbaikan klinis menjadi dasar untuk melanjutkan atau menghentikan obat, berdasarkan pertimbangan ahli di bidang terkait. Profilaksis sekunder dapat diberikan, terutama bila pasien masih mendapatkan obat immunosupresan jangka panjang.³⁹



Gambar 6.1. Pendekatan tata laksana untuk kecurigaan *breakthrough infection* aspergilosis invasif. Dimodifikasi dari Douglas *et al.*⁴²

Beberapa kondisi khusus dapat terjadi pada AI, antara lain: *breakthrough infection* dan AI refrakter. *Breakthrough infection* merupakan infeksi pada pasien yang telah mendapat pengobatan atau profilaksis OAJ primer atau sekunder. Perburukan kondisi, atau munculnya gejala baru, atau munculnya gambaran radiologis AI akibat kegagalan respon terapi pengobatan antifungal anti-*Aspergillus* disebut dengan AI refrakter. Insiden *breakthrough infection* pada fasilitas kesehatan telah dilaporkan sekitar 2% dengan terapi vorikonazol, dan 11% dengan posakonazol atau isavuconazol.⁴²



Gambar 6.2. Pendekatan tata laksana untuk kecurigaan aspergilosis invasif refrakter. Dimodifikasi dari Douglas *et al.*⁴²

Evaluasi penggunaan terapi imunosupresan perlu dipertimbangkan. Penurunan dosis sampai pemberhentian terapi imunosupresan jika memungkinkan sangat direkomendasikan sebagai salah satu komponen penting. Selain itu, terdapat beberapa pilihan terapi non-bedah yang dapat dipertimbangkan dalam tata laksana pasien, sebagai berikut:³⁹

A. *Colony-stimulating factors*

Terapi ini dapat dipertimbangkan pada pasien kecurigaan AI dengan kondisi neutropeni. Saat ini masih belum cukup bukti terkait pemberian *granulocyte colony stimulating factor* dan *granulocyte macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF).³⁹

B. Tranfusi granulosit

Tatalaksana ini dapat dipertimbangkan pada pasien neutropeni dengan AI refrakter atau memiliki respon minimal terhadap pemberian terapi standar. Selain itu, tatalaksana ini juga dapat diberikan pada pasien yang dicurigai akan mengalami infeksi selama lebih dari satu minggu.³⁹

C. Rekombinan interferon- γ

Pemberian terapi ini direkomendasikan sebagai profilaksis pada pasien *Chronic Granulomatous Disease (CGD)*. Keuntungan pemberian terapi rekombinan ini jika diberikan sebagai tatalaksana terapi AI masih belum diketahui.³⁹

BAB 7

ILUSTRASI KASUS ASPERGILOSIS INVASIF

KASUS 1

Pasien laki-laki usia 35 tahun dengan diagnosis pneumoperitoneum *et causa* suspek perforasi gaster post-esophagogastroduodenoscopy (pasca-EGD), pasca-pemasangan drainase abdomen.

Riwayat Penyakit

Pasien sebelumnya menggunakan *high flow nasal canule* (HFNC) sudah *weaning* ke *simple mask*, dan saat ini tanpa topangan. Pasien sebelumnya datang dengan tidak sadar sejak 2,5 jam SMRS, mengeluhkan nyeri sepanjang perut dan dada sisi kanan.

Pasien riwayat EGD dilatasi esofagus. Awal mula pasien dengan riwayat tertelan zat korosif datang dengab muntah. Pasien sudah dilakukan EGD dengan hasil ditemukan penyempitan esofagus dan pilorus, dilakukan dilatasi dengan dilator savary dan balon. riwayat drainase abdomen bed side.

Pemeriksaan Radiologi:

- Infiltrat di lapangan tengah-bawah paru kanan-kiri, kesan bertambah di paru kanan.
- Tidak tampak kelainan radiologis pada jantung, stqa.
- Suspek efusi pleura kiri minimal, kesan stqa.
- CVC dengan tip di proyeksi vena brachiocephalica kanan.
- Kedudukan ETT relatif stqa.
- Tidak tampak pneumotoraks, pneumomediastinum, maupun emfisema subkutis.

Pemeriksaan Laboratorium:

- Pemeriksaan Galaktomanan *Aspergillus* dari cairan BAL: 4,44 (positif).
- DPL 8/23.1/29980/110.000, PCT 1.78, CRP 274.2, PT 1.2x, aPTT 1.6c, Albumin 2.3

Diagnosis kerja:

Aspergilosis invasif (*probable*)

KASUS 2

Pasien laki-laki usia 21 th dengan diagnosis *post craniectomy removal* lesi atas indikasi *cavernoma occipital dextra* riwayat *rupture cavernoma*.

Riwayat Penyakit

Pasien sebelumnya diassess dengan ASA 2. Pasien mengalami Peningkatan TIK kronis ec suspek cavernoma dd AVM occipital sinistra dengan komponen perdarahan disertai herniasi, klinis saat ini compos mentis, TD 137/96, HR 76, ada sakit kepala hilang timbul berulang, riwayat kejang terakhir pagi ini, kejang selama 3 menit tonik, tanpa kelemahan anggota gerak.

Pemeriksaan Radiologi

- a. CT otak non kontras
 - Massa dengan komponen kalsifikasi dan perdarahan di subkortikal lobus oksipital kanan dengan komponen edema vasogenic mencapai lobus parietal kanan, mendorong ventrikel lateralis kanan, ventrikel III, mesencephalon dan pons ke kiri, menyempitkan kornu posterior ventrikel lateralis kanan, mengakibatkan midline shift ke kiri sejauh 0.9 cm.
 - Tidak tampak infrak di intrakranial.

b. MRI otak

Massa intraaksial heterogen di kortikal-subkortikal lobus oksipitoparietal kanan, dengan komponen perdarahan dan kalsifikasi, edema perifokal luas, *midline shift* ke kiri, dapat sesuai cerebral *cavernous venous malformations*, berukuran sekitar 3,3 x 4 x 3,2 cm.

Pemeriksaan Laboratorium:

Pemeriksaan Galaktomanan Aspergillus BAL: 3,27 (positif)

Diagnosis kerja

Aspergilosis invasif (*probable*)

Rencana Terapi

- Pasien dengan galaktomanan positif, disarankan penambahan vorikonazol 350 mg tiap 12 jam H1, selanjutnya 250 mg tiap 12 jam.
- Melanjutkan AB Piperacilin-tazobactam 4x 4.5 gr D11/14 IV, Tigecycline 2x50 mg D5/7 IV

DAFTAR PUSTAKA

1. Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ, Ruhnke M, Shoham S, Vazquez J, et al. EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clin Infect Dis*. 2021;72:S121–7.
2. Bongomin F, Gago S, Oladele RO, Denning DW. Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision. *J Fungi*. 2017;3.
3. Panackal AA, Bennett JE, Williamson PR. Treatment Options in Invasive Aspergillosis. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2014;6:309–25.
4. Yerbanga IW, Nakanabo Diallo S, Rouamba T, Denis O, Rodriguez-Villalobos H, Montesinos I, et al. A systematic review of epidemiology, risk factors, diagnosis, antifungal resistance, and management of invasive aspergillosis in Africa. *J Med Mycol*. 2023;33
5. WHO. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. Geneva: World Health Organization; 2022.
6. Rudramurthy SM, Paul RA, Chakrabarti A, Mouton JW, Meis JF. Invasive aspergillosis by *aspergillus flavus*: Epidemiology, diagnosis, antifungal resistance, and management. *J Fungi*. 2019;5:1–23.
7. Van De Veerdonk FL, Gresnigt MS, Romani L, Netea MG, Latgé JP. *Aspergillus fumigatus* morphology and dynamic host interactions. *Nat Rev Microbiol*. 2017;15:661–74.
8. Arvanitis M, Mylonakis E. Diagnosis of invasive aspergillosis: Recent developments and ongoing challenges. *Eur J Clin Invest*. 2015;45:646–52.
9. Romero M, Messina F, Marin E, Arechavala A, Depardo R, Walker L, et al. Antifungal resistance in clinical isolates of *Aspergillus* spp.: When local epidemiology breaks the norm. *J Fungi*. 2019;5.
10. Seufert R, Sedlacek L, Kahl B, Hogardt M, Hamprecht A, Haase G, et al. Prevalence and characterization of azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in patients with cystic fibrosis: A prospective multicentre study in Germany. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73:2047–53.
11. El-Baba F, Gao Y, Soubani AO. Pulmonary Aspergillosis: What the Generalist Needs to Know. *Am J Med*. 2020;133:668–74.

12. Verweij PE, Chowdhary A, Melchers WJG, Meis JF. Azole resistance in *aspergillus fumigatus*: Can we retain the clinical use of mold-active antifungal azoles? *Clin Infect Dis*. 2016;62:362–8.
13. Buckner CA, Lafrenie RM, Dénommée JA, Caswell JM, Want DA, Gan GG, et al. Immunopathogenesis of Aspergillosis. In: Razzaghi-Abyaneh M, Rai M, editors. *The Genus Aspergillus - Pathogenicity, Mycotoxin Production and Industrial Applications*. London; 2022. 136.
14. Gu X, Hua YH, Zhang YD, Bao D, Lv J, Hu HF. The pathogenesis of *aspergillus fumigatus*, host defense mechanisms, and the development of AFMP4 antigen as a vaccine. *Polish J Microbiol*. 2021;70:3–11.
15. Paulussen C, Hallsworth JE, Álvarez-Pérez S, Nierman WC, Hamill PG, Blain D, et al. Ecology of aspergillosis: insights into the pathogenic potency of *Aspergillus fumigatus* and some other *Aspergillus* species. *Microb Biotechnol*. 2017;10:296–322.
16. Koehler P, Hamprecht A, Bader O, Bekeredjian-Ding I, Buchheidt D, Doelken G, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis and azole resistance in patients with acute leukaemia: the SEPIA Study. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49:218–23.
17. Als Salman J, Zaid T, Makhloq M, Madan M, Mohamed Z, Alarayedh A, et al. A retrospective study of the epidemiology and clinical manifestation of invasive aspergillosis in a major tertiary care hospital in Bahrain. *J Infect Public Health*. 2017;10(1):49–58.
18. Alvarez-Moreno CA, Cortes JA, Denning DW. Burden of fungal infections in Colombia. *J Fungi*. 2018;4:1–13.
19. Zilberberg MD, Harrington R, Spalding JR, Shorr AF. Burden of hospitalizations over time with invasive aspergillosis in the United States, 2004–2013. *BMC Public Health*. 2019;19:1–7.
20. Wahyuningsih R, Adawiyah R, Sjam R, Prihartono J, Ayu E, Wulandari T, et al. Serious fungal disease incidence and prevalence in Indonesia. *Mycoses*. 2021;64:1203–12.
21. Rozaliyani A, Sedono R, Jusuf A, Rumende CM, Aniwidyaningsih W, Burhan E, et al. A novel diagnosis scoring model to predict invasive pulmonary aspergillosis in the intensive care unit. *Saudi Med J*. 2019;40:140–6.
22. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6:S3–11.

23. Challa S. Pathogenesis and Pathology of Invasive Aspergillosis. *Curr Fungal Infect Rep.* 2018;12:23–32.
24. Rozaliyani A, Jusuf A, ZS P, Burhan E, Handayani D, Widowati H, et al. Pulmonary Mycoses in Indonesia: Current Situations and Future Challenges. *Respirologi Indonesia.* 2019;39:210–4.
25. Bassetti M, Bouza E. Invasive mould infections in the ICU setting: Complexities and solutions. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:i39–47.
26. Mantadakis E, Tragiannidis A. Invasive Fungal Infections in the Pediatric Intensive Care Unit. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38:E216–8.
27. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann RJM, Groll AH. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25:1096–113.
28. Baddley JW. Clinical risk factors for invasive aspergillosis. *Med Mycol.* 2011;49:7–12.
29. Gavalda J, Ramos A, Rufi G, Gurgui M, Montejo M. Risk Factors for Invasive Aspergillosis in Solid-Organ Transplant Recipients : A Case-Control Study. *Clin Infect Dis.* 2005;41:52–59.
30. Phoompoung P, Villalobos APC, Jain S, Foroutan F, Orchanian-Cheff A, Husain S. Risk factors of invasive fungal infections in lung transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *J Heart Lung Transplant.* 2022;41:255–62.
31. Dimopoulos G, Frantzeskaki F, Poulakou G. Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1272:31–9.
32. Teixeira F, Romano M, Esteves A, Carvalho J. Invasive Pulmonary Aspergillosis in an (Apparently) Immunocompetent Patient. *Cureus.* 2020;12:1–6.
33. Aliyali M, Hedayati MT, Habibi MR, Khodavaisy S. Clinical risk factors and bronchoscopic features of invasive aspergillosis in Intensive Care Unit patients. *J Prev Med Hyg.* 2013;54:80–2.
34. Ahmed J, Singh G, Mohan A, Agarwal R, Sachdev J, Khullar S, et al. Indian Journal of Medical Microbiology Invasive pulmonary aspergillosis infection in severely ill COPD patients in pulmonary ward and ICU ☆. *Indian J Med Microbiol.* 2022;40:223–7.
35. Latgé J-P, Georgios Chamilos. *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis in 2019. *Am Soc Microbiol.* 2020;33:1–75.

36. Tischler BY, Hohl TM. Menacing Mold: Recent Advances in *Aspergillus* Pathogenesis and Host Defense. *J Mol Biol.* 2019;431:4229–46.
37. Gaffney S, Kelly DM, Rameli PM, Kelleher E, Martin-Loeches I. Invasive pulmonary aspergillosis in the intensive care unit: current challenges and best practices. *APMIS.* 2023;1–14.
38. Hope W, Goodwin L. CME Infectious diseases Invasive fungal infections. *Clin Med (Lond).* 2013;13:507–10.
39. Patterson TF, Thompson GR, 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.* 2016;63:e1–60.
40. Lamoth F, Calandra T. Pulmonary aspergillosis: diagnosis and treatment. *Eur Respir Rev.* 2022;31:1–15.
41. Ullmann AJ, Aguado JM, Denning DW, Verweij PE, Arendrup MC, Bouza E, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases : executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. 2018;24.
42. Douglas AP, Smibert OC, Bajel A, Halliday CL, Lavee O, McMullan B, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive aspergillosis, 2021. *Intern Med J.* 2021;51:143–76.
43. Lass-Flörl C, Samardzic E, Knoll M. Serology anno 2021—fungal infections: from invasive to chronic. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(9):1230–41.
44. Stanzel F. Bronchoalveolar Lavage. In: Ernst A, Herth FJ, editors. *Principles and Practice of Interventional Pulmonology.* New York: Springer New York; 2013. p. 165–76.
45. Taremi M, Kleinberg ME, Wang EW, Gilliam BL, Ryscavage PA. Galactomannan antigen detection using bronchial wash and bronchoalveolar lavage in patients with hematologic malignancies. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2015;14:1–3.
46. Reinwald M, Spiess a B, Heinz a WJ, Heussel b CP, Bertz c H, Cornely d OA, et al. *Aspergillus* PCR-Based Investigation of Fresh Tissue and Effusion Samples in Patients with Suspected Invasive Aspergillosis Enhances. *J Clin Microbiol.* 2013;51:4178–85.
47. Roman- CM, Martinez- A, Diaz- GP, Cervantes- A, Rangel- SA, Sifuentes- CJ, et al. Accuracy of galactomannan testing on tracheal aspirates in associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses.* 2021;64:364–71.

48. Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of Invasive Aspergillosis Using a Galactomannan Assay : A Meta-Analysis. Clin Infect Dis. 2006;6–9.
49. Koulenti D, Vogelaers D, Blot S. What's new in invasive pulmonary aspergillosis in the critically ill. Intensive Care Med. 2014;40:723–6.

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN



2023