

ASPERGILOSIS PARU

DARI PENYAKIT HIPERSENSITIF HINGGA INVASIF

Anna Rozaliyani

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA (PDPI)

ASPERGILOSIS PARU

DARI PENYAKIT HIPERSENSITIF HINGGA INVASIF

PENYUSUN

Anna Rozaliyani

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang memperbanyak, mencetak dan menerbitkan Sebagian atau seluruh isi buku ini dengan cara dan dalam bentuk apapun tanpa seijin penulis dan penerbit.

Diterbitkan oleh:

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI)
Jakarta, 2023

Percetakan buku ini dikelola oleh:

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia

ISBN.....

**SAMBUTAN KETUA UMUM
PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA (PDPI)**

Assalamu'alaikum Wr.Wb.

Infeksi jamur paru atau mikosis paru merupakan penyakit yang perlu mendapat perhatian karena jumlah kasusnya terus meningkat dari waktu ke waktu. Infeksi *Aspergillus* spp. paling sering menyerang paru, baik pada populasi neutropenia maupun non-neutropenia. Kewaspadaan klinis yang belum memadai serta keterbatasan fasilitas diagnostik masih menjadi kendala tata laksana penyakit ini, maupun mikosis paru lainnya di Indonesia.

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) sebagai organisasi profesi yang menjadi garda terdepan dalam penanganan penyakit respirasi di Indonesia menyambut baik terbitnya buku ini. Diharapkan buku ini dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan wawasan klinis tentang infeksi *Aspergillus* spp. dari penyakit hipersensitif hingga invasif. Selanjutnya wawasan ini harus diterapkan sesuai dengan kebutuhan, kondisi, dan fasilitas di Indonesia. Pada akhirnya upaya tersebut diharapkan dapat berkontribusi dalam peningkatan kualitas layanan kesehatan di Indonesia, khususnya di bidang kesehatan respirasi.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

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

Ketua Umum

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

KATA PENGANTAR

Infeksi jamur *Aspergills* spp. atau aspergilosis dapat menyerang berbagai organ tubuh, tetapi yang tersering adalah paru, dikenal sebagai aspergilosis paru. Gejala klinis, pemeriksaan fisis, maupun radiologis pada berbagai spektrum aspergilosis paru tidak spesifik, sehingga diagnosis masih menjadi tantangan. Keterbatasan untuk memperoleh bahan klinis yang baik serta prosedur diagnostik juga belum optimal. Keterlambatan diagnosis berpotensi menyebabkan tata laksana tidak adekuat, sehingga meningkatkan morbiditas dan mortalitas.

Mengingat kondisi di atas, penulis bermaksud menyusun sebuah buku yang membahas spektrum klinis *Aspergillus* paru, epidemiologi, diagnosis dan tata laksana terkini, khususnya disesuaikan dengan kondisi Indonesia. Buku ini diharapkan dapat membantu para dokter maupun tenaga kesehatan lain untuk mengenali penyakit ini dengan lebih baik, menegakkan diagnosis dini, serta memberikan tata laksana yang tepat.

Penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada semua pihak yang telah membantu penyusunan hingga penerbitan buku ini. Saran, kritik dan masukan sangat diharapkan untuk menyempurnakan buku ini. Semoga buku ini bermanfaat untuk para Sejawat dan semua pihak terkait, serta menjadi sumbangsih dalam upaya meningkatkan kualitas tata laksana aspergilosis paru di Indonesia.

Jakarta, Juni 2023

Anna Rozaliyani

Departemen Parasitologi

Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
SAMBUTAN	ii
DAFTAR ISI	v
BAB 1 PENDAHULUAN	1
BAB 2 EPIDEMIOLOGI DAN PATOGENESIS	10
BAB 3 DIAGNOSIS	18
BAB 4 TATA LAKSANA	36
BAB 5 SIMPULAN	40
DAFTAR PUSTAKA	41
ILUSTRASI KASUS	50
ALUR DIAGNOSIS, TABEL LAMPIRAN	53

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

ASPERGILOSIS PARU:

dari penyakit invasif sampai hipersensitif

ABSTRAK

Prevalensi aspergilosis paru semakin meningkat seiring bertambahnya jumlah pasien dengan penyakit paru kronik maupun gangguan sistem imun. Interaksi *Aspergillus* dan status imun pasien yang berbeda-beda akan menentukan jenis penyakit yang muncul, mulai dari penyakit invasif sampai penyakit terkait alergi (hipersensitif). Aspergilosis paru invasif (API) bersifat fatal dan sering terjadi pada pasien sakit berat. Aspergilosis paru kronik (APK) sering ditemukan pada pasien dengan kelainan paru atau penyakit kronik. Penyakit alergi atau hipersensitif terhadap *Aspergillus* dapat berupa aspergilosis bronkopulmoner alergi (ABPA) maupun *severe asthma with fungal sensitization* (SAFS). Diagnosis dini sangat penting, diawali dengan kecurigaan klinis, termasuk faktor risiko dan atau penyakit dasar pasien. Selanjutnya diperlukan pengamatan cermat terkait gambaran klinis dan radiologis, serta pemeriksaan mikologi yang sesuai. Tata laksana aspergilosis paru yang adekuat dapat menurunkan angka morbiditas dan mortalitas.

Kata kunci: *Aspergillus*, infeksi paru, status imun

BAB 1

PENDAHULUAN

Aspergillus spp. merupakan jamur golongan kapang atau filamen yang sering ditemukan di alam terutama di tanah, bahan organik yang membusuk, maupun reruntuhan bangunan. Kelainan atau penyakit yang disebabkan *Aspergillus* spp. disebut aspergilosis, bervariasi mulai dari kelainan lokal hingga infeksi fatal. Aspergilosis dapat memengaruhi hampir semua organ tubuh, terutama paru dan saluran napas bawah, diikuti rongga sinus dan kulit. Paru dan saluran napas, termasuk rongga sinus, paling sering terinfeksi *Aspergillus* karena merupakan jalan masuk konidia ke dalam tubuh, sehingga aspergilosis dinyatakan sebagai penyakit sino-pulmoner.

Spektrum klinis aspergilosis paru ditentukan oleh interaksi antara respons imun inang dan jamur. Pada keadaan imunokompeten, sistem imun alamiah pejamu mengeliminasi spora yang terinhalasi. Sebaliknya, pada keadaan imunokompromi, spora dapat berkembang menjadi hifa yang menginvasi dan merusak jaringan.^{1,4} Tiga kategori utama aspergilosis paru bila diurutkan berdasarkan beratnya penyakit, yaitu: aspergilosis bronkopulmoner alergi (ABPA), aspergilosis paru kronik (APK), dan aspergilosis paru invasif (API).

Aspergilosis bronkopulmoner alergi disebabkan oleh reaksi hipersensitivitas paru dan saluran napas terhadap konidia *Aspergillus* yang terinhalasi, terutama pada pasien asma tidak terkontrol, rhinitis alergi, atau fibrosis kistik. **Aspergilosis paru**

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

kronik ditandai dengan invasi paru lokal pada jaringan paru yang rusak akibat infeksi tuberkulosis (TB), bronkiektasis (BE), kanker paru, atau penyakit paru kronik lain yang memudahkan *Aspergillus* berkolonisasi. Aspergiloma merupakan bagian dari APK, yang didefinisikan sebagai bentuk aspergilosis paru non-invasif dan disebabkan bola jamur yang berkembang di rongga paru yang rusak dan telah ada sebelumnya. **Aspergillosis paru invasif** adalah penyakit akut atau subakut yang dapat terjadi pada pasien imunodefisien berat dengan neutropenia, maupun pasien non-neutropenia dengan kondisi sakit kritis yang menjalani perawatan lama di ICU, menggunakan ventilasi mekanis, memiliki Riwayat penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan atau sirosis hati. Tingkat kematian API yang tinggi terutama disebabkan keterlambatan diagnosis, sehingga diagnosis dini dan terapi adekuat sangat penting untuk kelangsungan hidup pasien. (Russo)

Diagnosis aspergilosis paru masih menjadi tantangan, khususnya di negara berkembang yang memiliki keterbatasan fasilitas atau sumber daya, termasuk Indonesia. Kewaspadaan klinis belum memadai karena manifestasi klinis dapat tumpang tindih, serta menyerupai penyakit paru lain. Pemeriksaan laboratorium mikologi untuk menegaskan diagnosis juga masih terbatas, belum ditunjang oleh fasilitas memadai serta belum dibiayai sepenuhnya oleh asuransi kesehatan masyarakat atau BPJS. Akses pengobatan juga masih terbatas, sehingga tata laksana belum dapat dilakukan secara komprehensif.

Buku ini menjelaskan tentang perkembangan terkini aspergilosis paru secara umum, meliputi epidemiologi, patogenesis, spektrum klinis, diagnosis, serta tata laksana.

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

Tantangan diagnosis dan tata laksana di Indonesia juga dibahas untuk memberi gambaran permasalahan yang ada serta kemungkinan cara mengatasinya. Hal tersebut diharapkan dapat meningkatkan wawasan, wacana diskusi, penelitian, serta kerja sama lebih baik dalam hal tata laksana aspergilosis paru, khususnya di Indonesia.

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

BAB 2

EPIDEMIOLOGI DAN PATOGENESIS

Aspergillus spp. adalah jamur saprofit di alam yang menghasilkan banyak spora kecil atau konidia yang bertebaran di udara. Konidia dapat bertahan hidup pada berbagai kondisi lingkungan dan berperan penting dalam transmisi penyakit. Risiko infeksi berhubungan langsung dengan pola presipitasi, kelembaban, suhu, dan kondisi angin. Genus *Aspergillus* terdiri atas lebih dari 250 spesies dan beberapa subgenera. Setiap subgenera terbagi lagi dalam beberapa seksi dan setiap seksi beranggotakan spesies yang berkerabat dekat. *Aspergillus* seksi *Fumigati*, subgenera *Fumigati*, genus *Aspergillus*, antara lain terdiri atas spesies *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus lentulus*, dan *Aspergillus udagawae*. Spesies yang paling sering ditemukan pada *Aspergillus* Seksi *Flavi* adalah *Aspergillus flavus* (Link ex Fries). Sementara itu, spesies yang sering ditemukan pada *Aspergillus* Seksi *Nigri* adalah *Aspergillus niger*. *Aspergillus fumigatus* merupakan penyebab tersering (67%), diikuti *A. flavus* (16%); selebihnya disebabkan *A. niger*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. clavatus*, *A. lentulus*, *A. ochraceus*, dan *A. oryzae*.^{1,5,6}

Jalur masuk yang paling umum ke saluran napas bawah dan paru adalah menghirup spora jamur; kemudian, upaya penting dilakukan untuk mengurangi paparan spora jamur, terutama pada pasien imunokompromi, pasien yang menjalani transplantasi organ padat, dan pasien luka bakar. Populasi khusus ini membutuhkan lingkungan yang bersih dan penggunaan filtrasi udara yang baik. Dalam beberapa kasus, jika tidak mungkin untuk

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

mengidentifikasi sumber lingkungan, maka akan sulit juga untuk membedakan aspergilosis paru yang didapat dari komunitas atau dari rumah sakit (nosokomial).

Data tentang API yang dilaporkan di seluruh dunia telah terjadi pada hampir 20% pada penerima transplantasi organ padat, dengan kejadian infeksi bervariasi berdasarkan organ yang ditransplantasikan: ginjal (0,7–4%), hati (1–9,2%), pankreas (sekitar 3%), dan jantung (dari 1 hingga 14%). Kematian secara keseluruhan adalah sekitar 22%.



A



B



C

Gambar 1. Morfologi biakan dan koloni *Aspergillus* pada agar tipis
A. *Aspergillus flavus*, B. *Aspergillus fumigatus*, C. *Aspergillus niger*

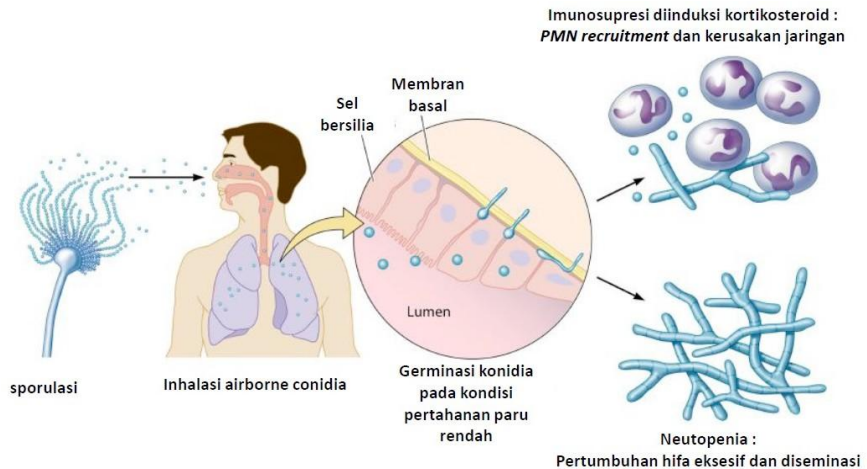
PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

PATOGENESIS

Aspergillus memiliki patogenisitas khusus sebagai faktor penentu yang dapat menyebabkan kerusakan jaringan/ organ pejamu terinfeksi. Faktor patogenisitas yang berperan pada *Aspergillus* antara lain: laju pertumbuhan dan termotolerans, kemampuan dinding sel untuk melekat pada jaringan pejamu, ketahanan terhadap respons imun pejamu, kemampuan untuk melekat dan menginvasi epitel pejamu, kemampuan mengambil nutrisi dari lingkungan pejamu, serta produksi metabolit sekunder. Perubahan strategi pengobatan, penggunaan obat antijamur profilaksis maupun empiris, telah mengubah epidemiologi aspergilosis dalam dekade terakhir.

Rute utama transmisi *Aspergillus* kepada manusia adalah melalui inhalasi konidia dari udara. Dalam udara normal, konsentrasi *konidia* berkisar antara 1-100 konidia/mm³. Konidia yang terhirup akan dicegah memasuki saluran napas bawah oleh pertahanan anatomis dan mekanis saluran napas atas. Lapisan epitel pernapasan sepanjang nasofarings, orofarings, trakea, dan bronkus mengandung sel bersilia yang memproduksi mukus, dan bersama-sama membentuk aparatus mukosilier. Ketahanan lapisan epitel dan aparatus mukosilier merupakan pertahanan utama paru terhadap infeksi. Selanjutnya konidia dikeluarkan dari saluran napas oleh gerakan silia, batuk atau tertelan. Pada kondisi tersebut tidak timbul jejas inflamasi yang berarti sehingga tidak ada gejala klinis yang muncul.^{4,5,7}

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN



Gambar 2. Patogenesis aspergilosis paru

(Dikutip dari 7)

Konidia germinal yang mencapai saluran napas terminal akan berkontak langsung dengan sel epitel yang melapisi alveoli dan menghadapi sejumlah mekanisme pertahanan alamiah di permukaan epitel, termasuk makrofag alveolar dan peptida antimikroba. Makrofag alveolar akan memfagosit konidia yang terhirup sebelum terjadi pertumbuhan dan menghancurkannya dalam fagosom melalui mekanisme yang diperantarai NADPH oksidase. Konidia yang berhasil lolos dari fagositosis makrofag alveolar akan ditangkap sel polimorfonuklear (PMN) melalui sinyal kemotaktik. Konidia akan dikepung oleh PMN yang melepaskan *reactive oxygen intermediates* (ROI), selanjutnya akan terjadi pelepasan sitokin pro-inflamatori. Pada pejamu imunokompeten, konidia dieliminasi oleh bersihan mukosilier dan sistem imun alamiah, atau dapat juga menyebabkan kelainan ringan. Sebaliknya, pada pasien dengan gangguan sistem imun atau penyakit yang mendasari tertentu, konidia dapat

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

berkembang menjadi hifa yang akan menginvasi dan merusak jaringan paru, bahkan menyebar ke organ lain.^{4,7}

Pada penyakit kronik terutama yang disertai kelainan struktur paru, misalnya infeksi TB paru, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK) dan kanker paru, peran makrofag dan neutrophil tidak berjalan baik. Terapi kortikosteroid jangka panjang juga mengganggu fungsi makrofag dan neutrofil. Pada pasien imunokompromi, invasi jamur ke sistem vaskular dapat menyebabkan infark, perdarahan, maupun nekrosis jaringan paru yang berakibat fatal dan berujung kematian. Sementara itu pada pasien tertentu dapat terjadi pembentukan granuloma, konsolidasi alveolar, dan kemungkinan hifa dapat ditemukan dalam granuloma tersebut. *Aspergillus* tidak ditularkan antarmanusia sehingga isolasi pasien tidak diperlukan pada saat perawatan.^{4,5,7}

SPEKTRUM KLINIS ASPERGILOSIS PARU

Gambaran klinis dan perjalanan penyakit sangat bergantung kepada status imun pasien, meskipun ada pula dugaan peran genetik. Interaksi antara *Aspergillus* dan gangguan atau hiperaktivitas sistem imun akan menentukan spektrum klinis mana yang akan terjadi (gambar 3). Jenis penyakit dapat bervariasi, mulai dari penyakit terkait alergi sampai penyakit sistemik yang mengancam nyawa pasien.^{1,5,8}

Pada pasien dengan gangguan fungsi imun yang berat, misalnya penerima transplantasi sel punca, organ solid, menjalani kemoterapi atau kortikosteroid sistemik, sakit berat, dapat terjadi infeksi berat/aspergilosis invasif. Sementara itu aspergilosis paru kronik muncul dengan gejala kurang jelas dan biasanya terjadi

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

pada pasien dengan penyakit paru dasar tetapi tidak ada atau hanya disertai sedikit gangguan fungsi imun. Kondisi tersebut dapat terjadi pada pasien aspergiloma atau bronkitis *Aspergillus* pada pasien bronkiektasis. Kondisi terakhir adalah respons alergi terhadap *Aspergillus* pada pasien *allergic bronchopulmonary aspergillosis* (ABPA) dan *severe asthma with fungal sensitization* (SAFS).^{1,5,8}

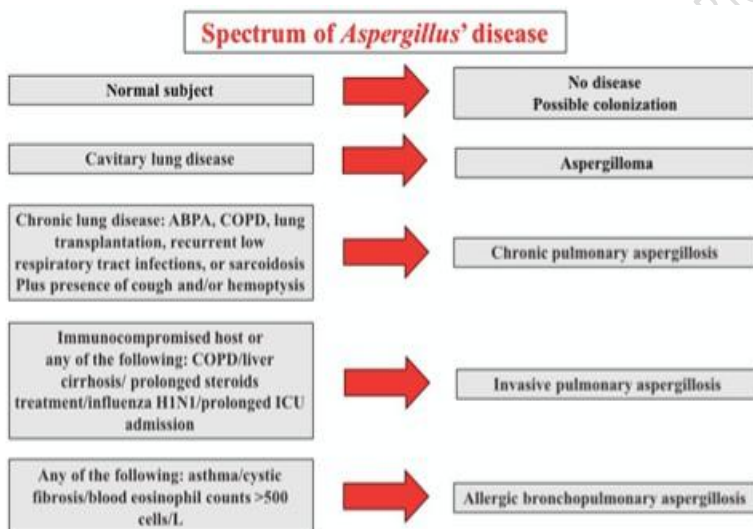


Fig. 1 Categories of pulmonary aspergillosis based on underlying conditions; *ABPA* allergic bronchopulmonary aspergillosis, *COPD* chronic obstructive pulmonary disease, *ICU* intensive care unit

Gambar 3. Spektrum klinis aspergilosis paru dan interaksi dengan respons imun pasien; ABPA, aspergilosis bronkopulmoner alergi; SAFS, *severe asthma with fungal sensitization*; APK, aspergilosis paru kronik; SAIA, *subacute invasive aspergillosis*; API, aspergilosis paru invasif (Dikutip dari 8)

Berbagai sindrom klinis yang disebabkan *Aspergillus* dapat tampak sebagai spektrum penyakit yang tumpang tindih satu dengan lainnya. Hal tersebut ditentukan oleh banyak faktor,

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

terutama status imunitas pasien. Spektrum aspergilosis paru dibagi menjadi tiga kategori: 1) infeksi paru invasif atau aspergilosis paru invasif (API) yang bersifat fatal; 2) infeksi subakut/kronik atau aspergilosis paru kronik (APK) pada pasien dengan kelainan paru yang telah ada sebelumnya, penyakit sinus atau kelainan imunitas bawaan; 3) penyakit alergi termasuk aspergilosis bronkopulmoner alergi (ABPA) dan *severe asthma with fungal sensitization* (SAFS).^{1,5,8} Pada pasien tertentu dapat ditemukan kolonisasi *Aspergillus*, yaitu bila *Aspergillus* dapat diisolasi dari biakan bahan klinis saluran napas bawah tanpa disertai bukti infeksi.

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

BAB 3

DIAGNOSIS

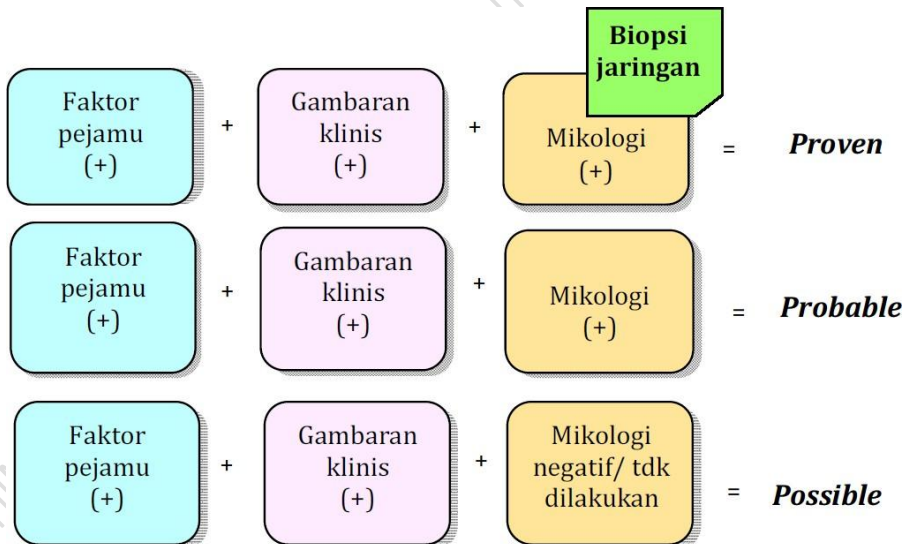
Diagnosis aspergilosis maupun mikosis invasif secara umum belum memiliki baku emas yang disepakati. Untuk itu diperlukan kombinasi temuan mikrobiologis dan histopatologi, faktor inang, serta bukti klinis dan radiologis diperlukan untuk mendapatkan diagnosis yang cepat dan akurat.

Dalam diagnosis mikosis sistemik termasuk aspergilosis paru, dikenal beberapa kriteria diagnosis: ***proven, probable*** atau ***possible***. Kriteria diagnosis ditentukan oleh tiga parameter: faktor pejamu, gambaran klinis dan pemeriksaan mikologi. **Faktor pejamu** terdiri atas faktor risiko serta penyakit yang mendasari. Faktor risiko merupakan berbagai kondisi yang mempermudah pasien mengalami infeksi jamur, misalnya pemberian jangka panjang antibiotik sistemik, kortikosteroid, kemoterapi, dll. Penyakit yang mendasari adalah penyakit yang sebelumnya telah diderita pasien, misalnya diabetes melitus, keganasan, penyakit paru kronik, dll. **Gambaran klinis** meliputi gejala klinis (misalnya demam menetap meskipun diberikan antibiotik adekuat, batuk, nyeri dada, sesak napas, hemoptisis, ronki, dll) serta kelainan radiologi. **Pemeriksaan mikologi** meliputi pemeriksaan langsung, biakan, serologi, maupun berbasis molekular. Pemeriksaan itu penting karena sulit membedakan aspergilosis paru dengan penyakit lain bila hanya mengandalkan gejala klinis dan radiologi.^{9,10}

Diagnosis ***proven*** bila faktor pejamu **dan** gambaran klinis mendukung **serta** hasil pemeriksaan mikologi dari biopsi

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

menunjukkan elemen jamur disertai bukti kerusakan jaringan, **atau** biakan positif bahan klinis dari tempat steril serta klinis dan radiologi menunjukkan kelainan sesuai infeksi. Diagnosis **probable** bila ditemukan faktor pejamu **dan** satu kriteria klinis mayor (salah satu dari tiga kondisi pada CT-scan: lesi padat dengan atau tanpa *halo sign*, *air-crescent sign* atau kavitas), atau dua kriteria klinis minor (gejala infeksi saluran napas bawah misalnya batuk, nyeri dada, sesak napas, hemoptisis, atau gambaran infiltrat baru lainnya) **dan** satu pemeriksaan mikologi positif (ditemukan hifa bercabang pada pemeriksaan histologi, langsung dan biakan maupun serologi) dari spesimen yang berasal dari tempat tak steril.^{9,10}



Gambar 4. Kriteria diagnosis mikosis paru

(Dikutip dari 10)

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

Diagnosis **possible** bila terdapat faktor pejamu **dan** satu kriteria klinis mayor atau dua kriteria klinis minor dari lokasi lesi abnormal, sesuai kondisi infeksi secara klinis/radiologi, **tanpa** pemeriksaan mikologi atau pemeriksaan mikologi negatif. Pemeriksaan mikologi menjadi faktor penentu yang membedakan kriteria diagnosis **possible** dengan kriteria diagnosis lain.^{9,10}

Aspergilosis Bronkopulmoner Alergi

Aspergilosis bronkopulmoner alergi (ABPA) terjadi akibat respons hipersensitif sistem imun terhadap konidia *Aspergillus* tanpa disertai invasi jaringan. Penyakit tersebut sering ditemukan pada pasien imunokompeten yang terdiagnosis asma atau fibrosis kistik. Pada individu yang rentan, terjadinya ABPA seringkali didahului kolonisasi bronkus mukus oleh konidia *A. fumigatus*. Sensitisasi terhadap antigen *Aspergillus* merupakan fenomena penting pada kasus asma dengan riwayat atopi. Meskipun demikian, tidak tampak korelasi antara beban konidia *Aspergillus* dengan perkembangan ABPA. Prevalensi ABPA dilaporkan bervariasi; pada populasi pasien asma sekitar 1-2, pada pasien asma tergantung steroid 7-18%, sedangkan pada pasien fibrosis kistik 1-15%.^{5,24,25} Data ABPA di Indonesia masih terbatas karena kendala

Pada pasien ABPA, *A. fumigatus* yang dihirup dapat menginvasi paru, menghindari sistem imun bawaan dan memicu respons limfosit, dengan aktivasi kaskade sitokin inflamasi yang mengakibatkan sensitisasi. Tingkat IgE yang tinggi dalam serum

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

untuk antigen *A. fumigatus* adalah hasil dari hipersensitivitas langsung terhadap *Aspergillus*. Gejala ABPA seringkali tidak spesifik dan dilaporkan pada penyakit paru yang lebih umum, dan gejala yang paling umum adalah batuk produktif kronis yang dapat dikaitkan dengan mengi, hemoptisis, penurunan berat badan, dan demam.

berkecambah, dan menyebabkan sumbatan mukosa, yang pada akhirnya menyebabkan perubahan bronkiektasis, dan jika tidak diobati, fibrosis paru.^{3,4} Setelah konidia yang dihirup menghindari sistem imun bawaan, mereka memicu respons sel T TH2 CD4+, imunoglobulin E (IgE Reaksi hipersensitivitas Tipe I yang dimediasi)-, dan reaksi hipersensitivitas Tipe III yang dimediasi IgG. Ini, pada gilirannya, mengaktifkan kaskade sitokin inflamasi.

dan sel, mengakibatkan sensitisasi *Aspergillus*. Ini diyakini sebagai langkah pertama dalam mengembangkan aspergilosis bronkopulmoner alergi. Perkembangan menjadi asma berat dengan sensitisasi jamur atau alergi aspergilosis bronkopulmoner didasarkan pada perburukan klinis dan temuan laboratorium spesifik.

Pasien dengan asma terkontrol mungkin tidak memiliki gejala ABPA, dan diagnosis terutama didasarkan pada pengujian rutin. Kemungkinan ABPA harus segera dicurigai pada pasien dengan asma yang tidak terkontrol atau pada pasien yang terkena CF. Tes skrining dilakukan dengan menggunakan tes tusuk kulit *Aspergillus* atau tes darah IgE spesifik *A. fumigatus* yang menunjukkan sensitivitas lebih tinggi [10]. Jika skrining positif dalam tes diagnostik untuk ABPA, kadar IgE harus diperoleh pada

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

pasien ini. Kemudian, ABPA didiagnosis berdasarkan kriteria internasional yang ditetapkan pada tahun 2013:

1. Terdapat 1 dari kondisi predisposisi berikut: asma atau CF
2. Kriteria utama:
 - Tes kulit *Aspergillus* positif atau peningkatan IgE terhadap *A. fumigatus*
 - Total IgE serum [1000 IU/mL.
3. Kriteria tambahan (2 dari 3): Precipitin serum atau IgG terhadap *Aspergillus fumigatus*;

Patogenesis ABPA belum sepenuhnya dipahami. Respons imun yang terjadi sangat kompleks, pada umumnya disebabkan *A. fumigatus*. Konidia *Aspergillus* bertumbuh, disertai memanjangnya hifa jamur dan diproduksi berbagai alergen *Aspergillus* yang dapat memicu munculnya reaksi hipersensitif tipe-1 (hipersensitif tipe cepat), tipe-3 (kompleks antigen-antibodi) dan tipe IVb (respons sel inflamasi yang kaya eosinofil). *Aspergillus* juga memproduksi enzim proteolitik yang menyebabkan inflamasi jalan napas lokal, meningkatnya produksi mukus kental, gangguan fungsi mukosilier, serta mengaktivasi imunitas alamiah yang akan memicu pelepasan berbagai sitokin. Meskipun tidak sampai menginvasi jaringan, kondisi tersebut memperberat gangguan jalan napas sehingga timbul penebalan dinding bronkus, remodeling jaringan, bronkiektasis, bahkan dapat terjadi fibrosis pada beberapa kasus.²⁴⁻²⁶

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

Gejala klinis ABPA ditandai dengan status asma yang tidak terkontrol, infiltrat paru berulang, bronkiektasis, atau fibrosis. Pasien sering mengalami batuk disertai produksi mukus kental, kadang berwarna tengguli atau kecoklatan hingga kehitaman. Komponen mukus kental terdiri atas eosinofil terdegradasi, serpihan sel epitel dan musin. Gejala sistemik berupa demam subfebris, malaise dan berat badan menurun dapat terjadi pada sebagian pasien. Hemoptisis kadang terjadi akibat inflamasi atau bronkiektasis. Kecurigaan terhadap ABPA harus dipikirkan pada pasien asma atau fibrosis kistik dengan gejala sistemik.²⁴⁻²⁶

Manifestasi klinis ABPA sangat tidak spesifik; sehingga perlu kewaspadaan klinis untuk mempertimbangkannya dalam diagnosis banding ABPA pada pasien asma yang tidak terkontrol dengan baik dan pasien fibrosis kistik dengan tes fungsi paru yang memburuk atau infiltrat baru pada radiografi dada meskipun mediator kepatuhan kation. Gejala yang sering dilaporkan termasuk dispnea, batuk produktif kronis, dan mengi. Gejala lain termasuk demam ringan, penurunan berat badan, keringat malam, nyeri dada, batuk sumbat lendir kecoklatan, dan hemoptisis.

Peningkatan kadar serum IgE total >1000 IU/ml merupakan petanda khas ABPA. Kadar Ig-E spesifik *Aspergillus* biasanya meningkat, demikian pula dengan kadar IgG spesifik *Aspergillus*, presipitin atau eosinofilia. Kadar serum IgE total juga dapat digunakan sebagai petanda inflamasi dan respons terapi. Kolonisasi *Aspergillus* lebih sering ditemukan pada pasien fibrosis kistik dibandingkan pasien asma, kemudian menembus sistem imun. Konidia akan berkembang (bergerminasi), menyebabkan

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

sumbatan mukosa, yang pada akhirnya menyebabkan perubahan bronkiektasis, jika tidak diobati, akan mengakibatkan fibrosis paru. Setelah konidia yang dihirup menghindari sistem imun bawaan, mereka memicu respons sel T TH2 CD4+, imunoglobulin E (IgE Reaksi hipersensitivitas Tipe I yang dimediasi)-, dan reaksi hipersensitivitas Tipe III yang dimediasi IgG. Pada gilirannya, proses tersebut akan mengaktifkan kaskade sitokin inflamasi dan sel, mengakibatkan sensitisasi *Aspergillus*. Hal tersebut merupakan langkah pertama terjadinya ABPA. Perkembangan menjadi asma berat dengan sensitisasi jamur atau alergi aspergillosis bronkopulmoner didasarkan pada perburukan klinis dan temuan laboratorium spesifik. Biakan *Aspergillus* positif dapat mendukung diagnosis ABPA, meskipun bukan menjadi kriteria diagnosis utama. Hal itu mengingat DNA *Aspergillus* dapat terdeteksi pada bahan klinis, meskipun hasil pemeriksaan langsung dengan pewarnaan dan biakan menunjukkan hasil negatif.²⁴⁻²⁶

Gambaran fungsi paru yang diperiksa dengan spirometri sangat tidak khas untuk mendiagnosis ABPA karena hampir semua pasien telah memiliki kelainan paru sebelumnya. Pada pasien asma mungkin saja ditemukan hasil spirometri normal atau sedikit menurun, tetapi ABPA harus tetap dipertimbangkan bila ditemukan hasil serologi maupun radiologi yang mencurigakan. Pemeriksaan spirometri pada ABPA bermanfaat untuk memantau perkembangan penyakit.²⁴⁻²⁵

Hasil foto toraks biasanya normal pada kasus ABPA stadium awal. Perselubungan atau infiltrat dan bronkiektasis terutama pada sentral lobus atas dapat ditemukan pada saat eksaserbasi

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

akut. Hal itu karena impaksi mukoid pada jalan napas dapat menimbulkan daerah opasitas sementara, berupa *band-like opacities* yang berawal dari hilus dengan batas distal bulat (*glove finger appearance*). Penebalan dan peradangan bronkus ditandai dengan munculnya *ring sign* dan *tram lines*. Pada stadium lanjut dapat terjadi bronkiektasis sentral yang merupakan tanda khas ABPA, serta fibrosis paru. Pemeriksaan *high resolution CT scan* (HRCT) toraks lebih sensitif memastikan bronkiektasis dan menggambarkan perubahan tersebut.²⁴⁻²⁵

Beberapa pasien asma berat yang sering menggunakan steroid oral atau inhalasi dosis tinggi dapat mengalami sensitisasi oleh *Aspergillus* atau jamur lain, tetapi tidak memenuhi kriteria ABPA. Kondisi tersebut dikenal sebagai *severe asthma with fungal colonization* (SAFS). Pada umumnya ABPA dapat terjadi pada semua derajat asma, meskipun dapat juga ditemukan pada pasien tanpa riwayat asma atau fibrosis kistik. Sementara itu, SAFS dapat menjadi masalah pada pasien asma berat yang tidak terkontrol atau pada pasien ICU.^{24,26}

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

Tabel 3. Perbedaan ABPA dan SAFS

Parameter	Aspergilosis bronkopulmoner akut (ABPA)	Severe asthma with fungal sensitization (SAFS)
Uji kulit terhadap antigen jamur atau peningkatan kadar antibodi IgE spesifik	Positif	Positif
Asma berat	Asma berat sering ditemukan	Derajat asma berat
Sumbatan mukus kental hitam kecoklatan	Ditemukan pada hampir 20% pasien	Tidak ada
Kadar IgE total	Meningkat bermakna (>1000 IU/mL)	Meningkat sedang (< 500 IU/mL)
Hasil presipitin jamur	Sering positif	Biasanya negatif
Hitung eosinofil	Meningkat > 500 sel/uL	Agak meningkat <500 sel/uL
Opasitas paru sementara/ sesaat	Ditemukan pada sebagian besar pasien	Tidak ditemukan
Bronkiektasis sentral	Ditemukan pada hampir 80% pasien, biasanya mengenai > 3 lobus dengan nodul sentry-lobular berhubungan, sumbatan mukus	Biasanya jarang ditemukan; bila ada, biasanya mengenai < 3 lobus

(Dikutip dari 26)

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

Aspergilosis Paru Kronik

Aspergilosis paru kronik (APK) adalah bagian dari spektrum aspergilosis paru yang berlangsung kronik dan cenderung progresif. Penyakit itu sering terjadi pada pasien imunokompeten yang sebelumnya telah memiliki penyakit paru dasar dan biasanya disertai kerusakan arsitektur paru. Beberapa penyakit paru kronik yang mendasari terjadinya APK misalnya infeksi TB paru, bekas TB, bronkiektasis, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), kanker paru, sarcoidosis, pneumotoraks, *interstitial lung disease* (ILD), serta infeksi *non-tuberculous Mycobacterium* (NTM) atau mikobakterium selain TB. Kondisi imunosupresi yang dapat terjadi pada APK antara lain penggunaan kortikosteroid jangka lama, alkoholism, diabetes melitus dan terapi imunosupresif.^{1,5,21}

Prevalensi APK dilaporkan semakin meningkat dan menyebabkan permasalahan kesehatan global. Angka kekambuhan tinggi, pengobatan antijamur harus diberikan jangka panjang, dengan kemungkinan berbagai penyulit, misalnya efek samping dan resistensi jamur terhadap obat. Di negara berkembang, APK sering tidak terdiagnosis karena gejala klinisnya menyerupai infeksi TB. Gejala klinis dapat berupa batuk lama, sesak napas, nyeri dada, *fatigue* (kelelahan), dll. Model prediksi statistik menunjukkan prevalensi APK pada kasus bekas TB dialami 1,2 juta penduduk di seluruh dunia. Pada pasien ABPA dapat timbul komplikasi APK pada 345.000 pasien ABPA.²¹⁻²³ Penelitian APK di Jakarta masih berlangsung sampai saat ini sebagai penelitian multisenter pada beberapa rumah sakit.

Konidia jamur berpenetrasi ke dalam kavitas dan berkembang membentuk bola jamur. Pada sebagian pasien dapat

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

terbentuk kavitas *Aspergillus* tanpa terbentuk bola jamur. Pada awal perjalanan penyakit, pasien seringkali tidak merasakan keluhan. Gejala klinis biasanya timbul beberapa saat kemudian akibat produk toksin dan alergen jamur. Pasien dapat mengalami batuk lama, penurunan berat badan, cepat letih, atau batuk darah.^{4,5,8}

Subtipe APK terdiri atas aspergiloma simpel, *chronic cavitary pulmonary aspergillosis* (CCPA), *chronic fibrosing pulmonary aspergillosis* (CFPA), nodul *Aspergillus*, dan *subacute invasive aspergillosis* (SAIA). Diagnosis APK meliputi kombinasi karakteristik berikut: satu atau lebih kavitas paru dengan atau tanpa nodul atau bola jamur pada pencitraan toraks, bukti langsung infeksi *Aspergillus* (secara mikroskopik atau biakan dari biopsi jaringan) atau respons imunologis terhadap *Aspergillus* spp. dan pengecualian diagnosis alternatif, setidaknya berlangsung selama 3 bulan.^{8,21,23} Tabel 2 menunjukkan kriteria diagnosis sesuai jenis APK.

Pasien yang dicurigai mengalami APK direkomendasikan menjalani pemeriksaan antibodi IgG anti-*A. fumigatus* atau uji presipitin (*immuno-difussion test*, IDT). Bila kecurigaan klinis sangat tinggi harus dilakukan pemeriksaan IgG anti-*A. fumigatus* atau IgE anti-*A. fumigatus* khususnya pada pasien asma atau fibrosis kistik. Hal itu dengan mempertimbangkan hasil pemeriksaan lain misalnya biakan dahak, *polymerase chain reaction* (PCR), uji antigen *Aspergillus*, biopsi, dll. Titer antibodi tidak terlalu berkaitan dengan beratnya penyakit, meskipun demikian titer sangat tinggi sering ditemukan pada pasien aspergiloma. Titer antibodi biasanya akan menurun perlahan

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

seiring dengan keberhasilan terapi. Sebaliknya, kenaikan titer antibodi perlu diwaspadai sebagai kemungkinan terjadinya kekambuhan atau gagal terapi. Pada kasus tersebut harus dilakukan pemeriksaan ulang sebelum dilakukan perubahan terapi, untuk mengantisipasi kemungkinan kesalahan laboratorium.^{8,22,23}

Foto toraks merupakan modalitas awal untuk mendiagnosis kecurigaan APK. Pemeriksaan *CT scan* toraks dengan kontras menunjukkan hasil lebih baik untuk menentukan letak, distribusi, dan luasnya kelainan. Ciri khas APK adalah ditemukannya kavitas baru dan atau meluas dengan ketebalan dinding kavitas bervariasi pada penyakit paru kronik. Kelainan tersebut dapat disertai maupun tidak disertai terbentuknya bola jamur intrakavitas, biasanya disertai penebalan pleura dan destruksi perenkim yang nyata dan atau fibrosis. Pelebaran arteri bronkial atau non-bronkial sistemik, atau terkadang ditemukan gambaran pseudo-aneurisma, harus diwaspadai dan diantisipasi akan kemungkinan hemoptisis fatal.^{1,5,8}

Deteksi IgG *Aspergillus* merupakan uji konfirmasi diagnosis APK sekaligus berperan dalam memantau respons pengobatan maupun kekambuhan. Uji komersial menunjukkan sensitivitas 80-96% dan spesifisitas 85%, sedangkan uji presipitin *Aspergillus* menunjukkan hasil kurang sensitif. Meskipun demikian, perlu diingat bahwa hasil IgG *Aspergillus* positif tidak hanya terjadi pada pasien APK, tetapi juga dapat ditemukan pada pasien ABPA, bronkitis atau sinusitis *Aspergillus*, atau mencerminkan infeksi pada masa sebelumnya.^{5,8,24}

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

Untuk memperoleh hasil biakan *Aspergillus* sp yang optimal, diperlukan volume dahak lebih banyak yang akan ditempatkan dalam media jamur, sebaiknya lebih dari satu spesimen. Pemeriksaan PCR *Aspergillus* bermanfaat untuk mengkonfirmasi hasil biakan sputum negatif. Pemeriksaan mikroskopik dan biakan dahak penting untuk mengidentifikasi spesies *Aspergillus*, mengetahui uji kepekaan, serta menyingkirkan kemungkinan infeksi *Mycobacterium*.^{8,20,22}

Pada pencitraan, ada tumpang tindih yang signifikan antara pola penyakit aspergillosis paru kronis. Nodul *Aspergillus* didefinisikan sebagai satu atau lebih nodul <3 cm tanpa kavitas. Sebuah aspergiloma sederhana, di sisi lain, adalah opasitas oval padat di dalam rongga paru yang sudah ada sebelumnya. Ini biasanya muncul di lobus atas paru dengan tanda "Monod" atau "sabit udara" di sekitarnya karena massa biasanya terpisah dari dinding rongga, membentuk ruang udara. Rongga ini juga menyebabkan massa bergerak dengan perubahan posisi tubuh. Aspergilloma biasanya memiliki gambaran radiografi yang stabil selama berbulan-bulan. Aspergilosis paru kronik berkavitas, di sisi lain, cenderung berkembang seiring waktu, dan akhirnya menyebabkan kehilangan volume. Jika tidak diobati, aspergillosis paru kronis menyebabkan fibrosis paru yang melibatkan satu atau beberapa lobus paru dan akhirnya berkembang menjadi aspergillosis paru fibrosis kronis.²⁵ Aspergillosis invasif subakut biasanya muncul sebagai satu area konsolidasi di lobus atas, yang dengan cepat (hari ke minggu) berkembang menjadi rongga berdinding tipis.

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

Tabel 2. Jenis dan kriteria aspergilosis paru kronik

Jenis APK	Kriteria Diagnosis
Aspergiloma simpel	Asimtomatik atau gejala minimal Kavitas paru tunggal berisi bola jamur Pada pemeriksaan imunologi atau mikologi ditemukan infeksi <i>Aspergillus</i> Pasien imunokompeten Tidak terdapat perburukan radiologis setidaknya dalam 3 bulan terakhir
<i>Chronic cavitary aspergillosis</i> (CCPA)	Ditemukan gejala respirasi dan atau gejala lain yang signifikan Kavitas paru ≥ 1 dengan atau tanpa materi intralumen Pada pemeriksaan imunologi atau mikologi ditemukan infeksi <i>Aspergillus</i> Terdapat perburukan radiologis setidaknya dalam 3 bulan terakhir
<i>Chronic fibrosing aspergillosis</i> (CFPA)	Komplikasi CCPA Kerusakan berat ≥ 2 lobus paru Penurunan fungsi paru yang nyata Fibrosis dapat tampak sebagai konsolidasi atau kavitas besar dengan gambaran fibrosis di sekelilingnya
Nodul <i>Aspergillus</i>	Terdapat ≥ 1 nodul paru, dengan atau tanpa kavitas Diagnosis banding: infeksi TB, kanker paru, infeksi jamur lain Pemeriksaan histologi merupakan baku emas diagnosis Jarang ditemukan invasi jaringan, lebih sering ditemukan nekrosis
<i>Subacute invasive aspergillosis</i> (SAIA)	Terjadi pada pasien imunokompromi ringan Terjadi dalam 1-3 bulan Gambaran radiologi dapat berupa kavitas, nodul atau konsolidasi progresif disertai terbentuknya abes Pemeriksaan histologi dan mikologi menunjukkan terjadinya invasi jaringan

(Dikutip dari 8)

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

Aspergilosis Paru Invasif

Aspergilosis paru invasif (API) merupakan spektrum klinis akibat infeksi sistemik atau invasif *Aspergillus* yang berakibat fatal pada pasien dengan gangguan imunitas. Kondisi itu biasanya didahului kolonisasi *Aspergillus* spp. di saluran napas (*sino-pulmonary*). Faktor risiko klasik API adalah neutropenia berkepanjangan, transplantasi sumsum tulang dan organ padat, keganasan hematologi. Perkembangan terkini API yaitu munculnya faktor risiko non-klasik pada pasien sakit berat di ruang rawat intensif misalnya: penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), penerima kortikosteroid sistemik, sirosis hepatitis, sepsis berat, dll.^{1,8,11}

Mortalitas API mencapai 50-90% pada penerima transplan sumsum tulang, sedangkan mortalitas pada pasien ICU dilaporkan 46-95%. Insidens API bervariasi, tergantung pada populasi pasien serta epidemiologi setempat. Insidens API di ICU beberapa negara Eropa dilaporkan 0,3 – 6,9%.^{12,13} Dalam 12 tahun insidens API meningkat dari 1,4% menjadi 17,5% pada penerima transplantasi sumsum tulang di Spanyol, dan dari 17% menjadi 60% pada kasus autopsi di Jerman.^{4,12,13} Data API di Indonesia masih terbatas, penelitian pada 405 pasien ICU di enam RS di Jakarta menunjukkan insidens 7,7%.¹⁴

Pasien berisiko menderita API biasanya mengalami imunodefisiensi. Gambaran klinis pada awal penyakit kurang jelas karena respons inflamasi tidak adekuat. Pada tahap awal, dapat ditemukan demam sebagai gejala tunggal. Pada pasien neutropenia biasanya demam menetap atau berulang. Batuk, nyeri dada pleuritik, sesak napas, hemoptisis, ronki dapat muncul kemudian. Gejala respirasi pada API tidak khas, dapat tumpang-

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

tindih dengan gejala penyakit paru lain. Faktor risiko yang sering dilaporkan adalah penggunaan jangka panjang antimikroba berspektrum luas, kortikosteroid sistemik, obat sitostatik, serta alat medis invasif.^{10,11,15} Gambaran klinis dan perkembangan terkini aspergilosis paru dapat dilihat pada tabel 1.

Diagnosis dini sangat penting dan harus diawali dengan kewaspadaan klinis, termasuk mencermati gejala respirasi yang tidak membaik dengan antibiotik adekuat pada pasien yang berisiko mengalami API. Pemeriksaan radiologi biasanya abnormal dan bermanfaat untuk mengetahui lokasi kelainan paru. Pemeriksaan CT-scan jauh lebih sensitif dibandingkan foto toraks polos dan merupakan teknik pencitraan yang lebih baik untuk diagnosis dini maupun memantau pengobatan API, khususnya pada pasien neutropenia. Nodul, konsolidasi, kavitas, efusi pleura, tanda halo, *air bronchogram*, nodul padat dikelilingi perimeter *ground-glass opacity* karena edema atau perdarahan dapat ditemukan pada pasien API.^{16,17}

Pemeriksaan usap hidung sebaiknya dilakukan karena API bersifat *sino-pulmonary*. Nilai prediksi biakan *Aspergillus* positif tergantung pada status imunokompromis pasien, berkisar antara 20-80%. Kolonisasi sulit dibedakan dengan infeksi karena *Aspergillus* sering ditemukan di alam dan dapat menjadi saprofit di saluran napas manusia. Beberapa penelitian melaporkan pentingnya isolasi *Aspergillus* pada pasien ICU dan menunjukkan nilai prediksi positif yang buruk.^{11,13}

Deteksi antigen galaktomanan (GM) sering digunakan untuk diagnosis cepat API. Galaktomanan merupakan komponen dinding sel polisakarida jamur yang dilepaskan pada saat hifa *Aspergillus* menginvasi jaringan dan dapat dideteksi pada cairan tubuh pasien. Pemeriksaan GM pada mulanya digunakan untuk diagnosis dini API pada pasien neutropenia dan penerima

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

transplantasi sumsum tulang. Dalam perkembangan selanjutnya, pemeriksaan GM juga digunakan pada pasien non-neutropenia, khususnya pasien ICU.^{28,29} Uji sensitivitas dan spesifisitas GM dengan nilai indeks $\geq 0,5$ menunjukkan hasil 88% dan 87% pada kurasan bronkoalveolar. Hasil tersebut lebih baik dibandingkan GM serum yang sensitivitasnya hanya 42%. Perjalanan penyakit API berhubungan dengan penglepasan GM yang lebih tinggi dan lebih dini di dalam alveoli, dibandingkan dengan kompartemen endotel. Uji GM dapat menunjukkan hasil positif palsu pada pasien yang menerima antibiotika β -laktam seperti piperasilin-tazobaktam, produk cairan infus yang mengandung kalsium glukonas, dll.¹⁸⁻²⁰

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

Tabel 1. Gambaran klinis dan perkembangan terkini aspergilosis paru

Aspergilosis paru	Gambaran Klinis	Perkembangan Terkini
Aspergilosis paru invasif	Ditemukan pada pasien neutropenia dan trasnplantasi sel punca Gejala klinis bervariasi dari makro-nodul asimtomatik sampai gagal napas CT scan lebih sensitif daripada foto toraks biasa	Populasi berisiko semakin banyak. Biakan <i>Aspergillus</i> positif dari sistem respirasi perlu dievaluasi lebih lanjut Pemeriksaan serum dan galaktomanan dari bilasan/kurasan brokus membantu diagnosis Terapi lini pertama: vorikonazol
Aspergiloma sederhana	Gambaran bola jamur ditemukan pada kavitas paru yang telah ada Dapat terjadi hemoptisis	Terapi amfoterisin-B intrakavitas dilaporkan bermanfaat pada sebagian kasus hemoptisis refrakter
<i>Chronic cavitary aspergillosis</i> (CCPA)	Gejala sistemik: malaise, demam, berat badan menurun Peningkatan IgG spesifik anti- <i>Aspergillus</i> Kavitas baru atau meluas pada pasien penyakit paru kronik: kerusakan parenkim luas, fibrosis	Disfungsi sistem imun diduga berperan sebagai risiko penyakit Direkomendasikan terapi OAJ jangka panjang Reseksi bedah berisiko tapi bermanfaat pada kasus fokal dengan sedikit keterlibatan pleura
ABPA	Perburukan gejala asma Peningkatan IgE bermakna Sensitisasi : uji kulit positif dan/atau peningkatan IgE spesifik <i>Aspergillus</i>	Fibrosis kistik merupakan faktor risiko. Bronkiektasis mungkin tidak ditemukan pada awal perjalanan penyakit. Terapi OAJ atau anti-IgE bermanfaat pada sebagian pasien

(Dikutip dari 5)

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

Kolonisasi

Kolonisasi *Aspergillus* didefinisikan sebagai ditemukannya hasil biakan positif jamur tersebut dari bahan klinis saluran napas bawah tanpa disertai bukti terjadinya penyakit. Perbedaan kolonisasi dengan penyakit sangat ditentukan oleh *clinical judgement* (penilaian klinis). Pada pemeriksaan PCR kuantitatif, hasil atau sinyal yang lebih tinggi mengindikasikan penyakit dibandingkan kolonisasi.^{1,5,17}

Risiko timbulnya penyakit yang berkembang setelah terjadinya kolonisasi ditentukan oleh derajat gangguan imunitas pasien. Penerima transplan paru yang mengalami kolonisasi *Aspergillus* sebelum dilakukannya proses transplan atau dalam masa satu tahun pasca-transplan akan memiliki risiko atau kecenderungan mengalami aspergilosis invasif, sehingga perlu diberikan terapi profilaksis dengan obat antijamur.^{11,13,17} Meerseman *et al.*¹⁷ menyatakan bahwa pada pasien neutropenia yang mengalami sakit berat, isolasi *Aspergillus* dari saluran napas meskipun hanya satu koloni perlu diwaspadai berkaitan dengan risiko terjadinya aspergilosis paru.

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

BAB 4

TATA LAKSANA

Pada kasus **API**, tata laksana harus segera dimulai sambil menunggu hasil pemeriksaan mikologi. Pasien umumnya tidak dapat bertahan hidup jika diagnosis terlambat dan atau terapi tidak adekuat. Terapi API dapat diberikan secara empirik pada pasien dengan kecurigaan klinis tinggi (diagnosis *possible*), terutama bila terdapat keterbatasan fasilitas diagnostik. Obat antijamur (OAJ) pilihan utama adalah vorikonazol karena memiliki aktivitas *in vitro* terbesar dan efek samping lebih ringan dibandingkan dengan amfoterisin-B. Vorikonazol diberikan intravena dengan *loading dose*, dilanjutkan sampai terjadi perbaikan klinis, kemudian dilakukan sulih terapi oral. Obat antijamur lain sebagai alternatif adalah amfoterisin-B, mikafungin, kaspofungin atau posakonazol. Tata laksana harus dilaksanakan secara holistik dan jangka waktu pemberian OAJ adekuat.^{5,11,20,27}

Pada kasus **APK** dengan kondisi klinis berat, terapi OAJ utama adalah vorikonazol intravena atau amfoterisin B. Sementara itu pada pasien APK dengan kondisi stabil dapat diberikan terapi oral vorikonazol atau itrakonazol. Pemberian OAJ dapat berlangsung lama sampai berbulan-bulan, sambil memantau perkembangan klinis, radiologis dan evaluasi hasil laboratorium. Pada kasus hemoptisis masif, dapat dipertimbangkan terapi khusus termasuk pembedahan atau pemberian OAJ intrakavitas.^{1,8,27}

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

Tabel 4 . Tata laksana aspergilosis paru

Jenis penyakit	Terapi	Dosis	Keterangan
Aspergilosis paru invasif	Vorikonazol intravena	6 mg/kg BB tiap 12 jam hari pertama, dilanjutkan 4mg/kg BB tiap 12 jam pada hari selanjutnya	Pilihan OAJ lini pertama Fungsi hati perlu dipantau berkala
	Amfoterisin-B liposomal	3-5 mg/kg BB/ hari	Terapi OAJ pilihan, lebih aman deoksikolat
	Amfoterisin-B deoksi-kolat	Terapi OAJ pilihan, antisipasi efek nefrotoksik. Fungsi ginjal, hati dan kadar elektrolit perlu dipantau berkala	
	Mikafungin intravena	100 – 150 mg/hari	<i>Salvage therapy</i>
	Anidulafungin intravena	100 – 200 mg/hari	<i>Salvage therapy</i>
	Kaspofungin intravena	70 mg hari pertama dilanjutkan 50 mg/hari	<i>Salvage therapy</i>
	Vorikonazol oral	200 mg tiap 12 jam	Bila terapi intravena membaik
Aspergilosis paru kronik	Itrakonazol oral	400 – 600 mg/hari	Alternatif bila terapi intravena membaik
	Vorikonazol intravena atau amfoterisin-B liposomal	Dosis seperti di atas	Pada kondisi penyakit berat
	Vorikonazol oral	200 mg tiap 12 jam	Pada kondisi sakit ringan sampai sedang
	Itrakonazol oral	400 – 600 mg/hari	Terapi alternatif
	Reseksi bedah	Pada kasus tak berespons dengan OAJ & toleransi operasi memungkinkan	

Dikutip dari (5)

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

Jenis penyakit	Terapi	Dosis	Keterangan
Aspergiloma	Observasi		Atasi kondisi immunosupresi
	Embolisasi arteri bronkial		Jika terjadi hemoptisis
	Reseksi bedah		Pada hemoptisis persisten
ABPA	Kortikosteroid (prednison)	0,5 – 0,75 mg/kg BB/hari	Diberikan 2-4 minggu, <i>tapering off</i> sesuai respons klinis, pantau kadar IgE serum total yang menurun setelah terapi
	Itrakonazol	200 mg tiap 12 jam	Diberikan > 16 minggu sambil memantau kadar serum
	Vorikonazol	150-300 mg tiap 12 jam	Diberikan bila terapi itrakonazol gagal atau intoleran
	Omalizumab	Berdasarkan kadar IgE & berat badan	

Tata laksana **ABPA** dan **SAFS** bertujuan untuk mengurangi episode inflamasi akut sehingga memperkecil kemungkinan destruksi jalan napas, termasuk *airway remodeling* maupun fibrosis. Terapi ABPA maupun SAFS pada kondisi akut mirip dengan terapi asma. Kortikosteroid inhalasi, intravena atau oral diberikan untuk mengatasi dan mengontrol proses inflamasi. Terapi OAJ itrakonazol atau vorikonazol oral dapat diberikan dengan tujuan mengurangi ketergantungan kortikosteroid jangka panjang. Selain itu OAJ juga bertujuan mengurangi pertumbuhan maupun kolonisasi jamur sehingga memperkecil stimulasi antigenik dan membatasi proses inflamasi lebih lanjut.^{24,26}

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

Pemilihan terapi yang tepat harus disertai pemantauan klinis yang baik sebagai syarat keberhasilan tata laksana. Lama pemberian OAJ bersifat individual, tergantung kepada jenis infeksi atau penyakit jamur yang diderita, etiologi, berat-ringannya penyakit, perkembangan penyakit selama terapi, serta jenis OAJ yang diberikan.^{5,10,27} Rangkuman tata laksana aspergilosis paru dapat dilihat pada tabel 5.

Respons terapi dinilai berdasarkan perbaikan klinis, resolusi radiologis, perbaikan hasil laboratorium termasuk fungsi paru. Evaluasi pengobatan harus dilakukan untuk melihat respons terapi dan toksisitas yang ditimbulkan OAJ. Evaluasi radiologi dilakukan sesuai dengan kebutuhan klinis, setidaknya setelah OAJ diberikan selama 2 minggu. Efek samping obat dievaluasi dengan memantau gejala klinis (mual, muntah, ikterus, dll), serta pemeriksaan laboratorium sesuai indikasi.^{5,10,27}

Tata laksana aspergilosis paru harus diawali dengan **kecurigaan klinis** atau kewaspadaan klinis terhadap kemungkinan penyakit tersebut. Hal itu dilakukan melalui pengamatan klinis yang cermat terhadap faktor risiko, penyakit yang mendasari, gejala klinis dan radiologis, dan dilengkapi dengan pemeriksaan mikologi. Dengan demikian dapat dilakukan diagnosis dini yang tepat dan tata laksana adekuat sebagai kunci keberhasilan untuk mencegah mortalitas dan morbiditas tinggi.

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

KESIMPULAN

Frekuensi kasus aspergilosis paru semakin meningkat seiring bertambahnya jumlah pasien dengan gangguan status imun dan penyakit paru kronik maupun penyakit kronik lain. Spektrum klinis aspergilosis paru terdiri atas aspergilosis paru invasif (IPA), aspergilosis paru kronik (APK), dan penyakit alergi atau hipersensitif terhadap *Aspergillus* aspergilosis bronkopulmoner alergi (ABPA) maupun *severe asthma with fungal sensitization* (SAFS). Kecurigaan klinis merupakan langkah awal yang penting dalam menegakkan diagnosis dini, disertai pengamatan cermat terhadap faktor risiko, penyakit yang mendasari, gambaran klinis dan radiologis, serta pemeriksaan laboratorium mikologi. Pemilihan terapi yang tepat disertai pemantauan klinis yang baik merupakan kunci keberhasilan tata laksana.

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

DAFTAR PUSTAKA

1. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015;70:270-7
2. Cuenca-Estrella M, Bernal-Martinez L, Buitrago MJ, Castelli MV, Zaragoza O, Rodriguez-Tudela JL. Update on the epidemiology and diagnosis of invasive fungal infection. *Int J Antimicrob*. 2008;32:143-7.
3. Groll AH, Shah PM, Mentzel C. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *J Infect*. 1996;33:23–32.
4. Ben-Ami R, Kontoyiannis DP. Pathogenesis of invasive pulmonary aspergillosis. In: Pasqualotto AC, editor. *Aspergillosis: from diagnosis to prevention*. 1st ed. London: Springer; 2010.p.345-80.
5. Patterson KC, Strek ME. Diagnosis and treatment of pulmonary aspergillosis syndromes. *Chest*. 2014;146:1358-68.
6. Samson, RA. Old and new concepts of species differentiation in *Aspergillus*. *Med Mycol*. 2006;44: 133–48.
7. Dagenais TR, Keller NP. Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in invasive aspergillosis. *Clin Microbil Rev*. 2009;22(3):447-65.
8. Maghrabi F, Denning DW. The management of chronic pulmonary aspergillosis: the UK national aspergillosis centre approach. *Curr Fungal Infect Rep*. 2017;11:242-51.
9. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1813–21.
10. Rozaliyani A, Jusuf A, Handayani D, Burhan E, Soepandi PZ, Nawas MA, dkk. Mikosis Paru: pedoman nasional untuk

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

diagnosis dan penatalaksanaan di Indonesia. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. 2nd ed. Jakarta, 2017.p.11-2.

11. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Meerseman W, Brusselaers N, et al. A Clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:56–64.
12. Baddley JW, Stephens JM, Ji X, Gao X, Schlamm HT, Tarallo M. Aspergillosis in ICU patients: epidemiology and economic outcomes. *BMC Infect Dis* 2013; 13:29-35.
13. Vandewoude KH, Blot SI, Depuydt P. Clinical relevance of *Aspergillus* isolation from respiratory tract samples in critically ill patients. *Crit Care*. 2006;10:112-7.
14. Rozaliyani A. Aspergilosis paru invasif pada pasien ICU: model skoring diagnosis, karakteristik klinis dan laboratoris, serta profil kepekaan *Aspergillus* terhadap obat antijamur. [dissertation]. Jakarta: Universitas Indonesia; 2015.
15. Limper AH. The changing spectrum of fungal infections in pulmonary and critical care practice: clinical approach to diagnosis. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7:163–8.
16. Caillot D, Couaillier JF, Bernard A. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia *J Clin Oncol*. 2001;19: 253-9.
17. Meersseman W. Invasive aspergillosis in the intensive care unit: beyond the typical haematological patient. In: Pasqualotto AC, editor. *Aspergillosis: from diagnosis to prevention*. 1st ed. London: Springer; 2010.p.485-503.
18. Meerseman W, Lagrou K, Maertens J. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid. A tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:27-34.
19. He H, Ding L, Chang S, Li F, Zhan Q. Value of consecutive galactomannan determinations for the diagnosis and

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

prognosis of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill chronic obstructive pulmonary disease. *Med Mycol*. 2011;49:345–51.

20. Koulenti D, Garnacho-Montero J, Blot S. Approach to invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Curr Opin Infect Dis*. 2014; 27:174–83.
21. Denning DW, Cadranet J, Beigelman-Aubry C, Ader F, Chakrabarti A, Blot S, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016;47:45–68.
22. Izumikawa, K. Recent advances in chronic pulmonary aspergillosis. *Respir. Investig*. 2016, 54, 85–91.
23. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of chronic pulmonary aspergillosis as a sequel to pulmonary tuberculosis. *Bull World Health Organ* 2011;89:864–72.
24. Hogan C, Denning DW. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32:682-92.
25. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med Mycol*. 2013;51:361–70.
26. Agarwal R, Gupta DJ. Severe asthma and fungi: current evidence. *Med Mycol* 2011.49:S150-7.
27. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, 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–e60
28. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, 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(4):e1–e60.

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

29. Agarwal R, Dhooria S, Singh Sehgal I, et al. A randomized trial of itraconazole vs prednisolone in acute-stage allergic bronchopulmonary aspergillosis complicating asthma. *Chest* 2018;153(3):656–64.
30. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(5):685–92.
31. Wark PA, Hensley MJ, Saltos N, et al. Anti-inflammatory effect of itraconazole in stable allergic bronchopulmonary aspergillosis: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):952–7.
32. Stevens DA, Schwartz HJ, Lee JY, et al. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N Engl J Med* 2000;342(11):756–62.
33. Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN, Behera D, Jindal SK. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: lessons from 126 patients attending a chest clinic in north India. *Chest* 2006;130(2):442–8.
34. Natarajan S, Subramanian P. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a clinical review of 24 patients: are we right in frequent serologic monitoring? *Ann Thorac Med* 2014;9(4):216–20.
35. Li JX, Fan LC, Li MH, Cao WJ, Xu JF. Beneficial effects of Omalizumab therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis: A synthesis review of published literature. *Respir Med* 2017;122:33–42.
36. Kumar R, Poongadan MN, Singh M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis presenting as lobar or total lung collapse. *Pneumonol Alergol Pol* 2015;83(2):144–50.
37. Kellett F, Redfern J, Niven RM. Evaluation of nebulised hypertonic saline (7%) as an adjunct to physiotherapy in patients with stable bronchiectasis. *Respir Med* 2005;99(1):27–31.
38. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

JW, Verweij PE, Clancy CJ, Wingard JR, Lockhart SR, Groll AH, Sorrell TC. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. Clin Infect Dis. 2020;71(6):1367-76.

39. Krishnan S, Manavathu EK, Chandrasekar PH. *Aspergillus flavus*: an emerging non-fumigatus *Aspergillus* species of significance. Mycoses. 2009;52(3):206-22.
40. Fernández-Cruz A, Magira E, Heo ST, Evans S, Tarrand J, Kontoyiannis DP. Bronchoalveolar lavage fluid cytology in culture-documented invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic diseases: analysis of 67 episodes. J Clin Microbiol. 2018;56(10):e00962-18
41. Lamoth F. Galactomannan and 1, 3- β -d-glucan testing for the diagnosis of invasive aspergillosis. J. Fungi. 2016;2(3):22.
42. Fontana C, Gaziano R, Favaro M, Casalnuovo IA, Pistoia ES, Di Francesco P. (1-3)- β -D-glucan vs galactomannan antigen in diagnosing invasive fungal infections (IFIs). Open Microbiol J. 2012;6(1).
43. White PL, Price JS, Posso R, Cutlan-Vaughan M, Vale L, Backx M. Evaluation of the performance of the IMMY sona *Aspergillus* galactomannan lateral flow assay when testing serum to aid in diagnosis of invasive aspergillosis. J clin microbiol. 2020;58(6):e00053-20.
44. Patterson TF, Thompson III GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

the Infectious Diseases Society of America. Clin infect dis. 2016;63(4):e1-60.

45. Verweij PE, Mennink-Kersten MA. Issues with galactomannan testing. Med Mycol. 2006;44(Supplement_1):S179-83.
46. Chong GM, van der Beek MT, Von dem Borne PA, Boelens J, Steel E, Kampinga GA, Span LF, Lagrou K, Maertens JA, Dingemans GJ, Gaajetaan GR. PCR-based detection of *Aspergillus fumigatus* Cyp51A mutations on bronchoalveolar lavage: a multicentre validation of the AsperGenius assay® in 201 patients with haematological disease suspected for invasive aspergillosis. J Antimicrob Chemother. 2016;71(12):3528-35.
47. Tsang CC, Teng JL, Lau SK, Woo PC. Rapid genomic diagnosis of fungal infections in the age of next-generation sequencing. J Fungi. 2021;7(8):636.
48. Nelsen DJ, Sinha R, Tyler AJ, Westergaard J, Nutt J, Wissel M, Kleiboeker S, Altrich M. 268. Fungal NGS: Identification of Etiological Agents of Invasive Fungal Infection by High-throughput Sequencing. InOpen Forum Infectious Diseases 2019(Vol. 6, No. Suppl 2, p. S148). Oxford University Press.
49. Pauling L, Robinson AB, Teranishi R, Cary P. Quantitative analysis of urine vapor and breath by gas-liquid partition chromatography. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1971;68(10):2374-6.
50. de Heer K, van der Schee MP, Zwinderman K, van den Berk IA, Visser CE, van Oers R, Sterk PJ. Electronic nose technology for detection of invasive pulmonary aspergillosis in prolonged chemotherapy-induced neutropenia: a proof-of-principle study. J clin microbiol. 2013;51(5):1490-5.

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

51. Blum G, Hörtnagl C, Jukic E, Erbeznik T, Pümpel T, Dietrich H, Nagl M, Speth C, Rambach G, Lass-Flörl C. New insight into amphotericin B resistance in *Aspergillus terreus*. Antimicrob agents chemother. 2013(4):1583-8.
52. Walsh TJ, Petraitis V, Petraitiene R, Field-Ridley A, Sutton D, Ghannoum M, Sein T, Schaefe R, Peter J, Bacher J, Casler H. Experimental pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus*: pathogenesis and treatment of an emerging fungal pathogen resistant to amphotericin B. The Journal of infectious diseases. 2003;188(2):305-19.
53. Berger S, El Chazli Y, Babu AF, Coste AT. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a consequence of antifungal use in agriculture?. Frontiers in microbiology. 2017;8:1024.
54. Rivero-Menendez O, Alastruey-Izquierdo A, Mellado E, Cuenca-Estrella M. Triazole resistance in *Aspergillus* spp.: a worldwide problem?. Journal of Fungi. 2016;2(3):21.
55. Chowdhary A, Sharma C, Kathuria S, Hagen F, Meis JF. Prevalence and mechanism of triazole resistance in *Aspergillus fumigatus* in a referral chest hospital in Delhi, India and an update of the situation in Asia. Frontiers in microbiology. 2015;6:428.
56. Howard SJ, Cerar D, Anderson MJ, Albarrag A, Fisher MC, Pasqualotto AC, Laverdiere M, Arendrup MC, Perlin DS, Denning DW. Frequency and evolution of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* associated with treatment failure. Emerging infectious diseases. 2009;15(7):1068.
57. Bader O, Weig M, Reichard U, Lugert R, Kuhns M, Christner M, Held J, Peter S, Schumacher U, Buchheidt D, Tintelnot K. cyp51A-based mechanisms of *Aspergillus fumigatus* azole drug resistance present in clinical samples from Germany. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2013;57(8):3513-7.

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

58. Snelders E, van der Lee HA, Kuijpers J, Rijs AJ, Varga J, Samson RA, Mellado E, Donders AR, Melchers WJ, Verweij PE. Emergence of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* and spread of a single resistance mechanism. *PLoS medicine*. 2008;5(11):e219.
59. Diaz-Guerra TM, Mellado E, Cuenca-Estrella M, Rodriguez-Tudela JL. A point mutation in the 14 α -sterol demethylase gene *cyp51A* contributes to itraconazole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003;47(3):1120-4.
60. Dunkel N, Liu TT, Barker KS, Homayouni R, Morschhäuser J, Rogers PD. A gain-of-function mutation in the transcription factor *Upc2p* causes upregulation of ergosterol biosynthesis genes and increased fluconazole resistance in a clinical *Candida albicans* isolate. *Eukaryotic cell*. 2008;7(7):1180-90.
61. Snelders E, Melchers WJ, Verweij PE. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a new challenge in the management of invasive aspergillosis?. *Future microbiology*. 2011;6(3):335-47.
62. Vermeulen E, Lagrou K, Verweij PE. Azole resistance in *Aspergillus fumigatus*: a growing public health concern. *Current opinion in infectious diseases*. 2013;26(6):493-500.
63. Krishnan-Natesan S, Chandrasekar PH, Alangaden GJ, Manavathu EK. Molecular characterisation of *cyp51A* and *cyp51B* genes coding for P450 14 α -lanosterol demethylases A (CYP51Ap) and B (CYP51Bp) from voriconazole-resistant laboratory isolates of *Aspergillus flavus*. *International journal of antimicrobial agents*. 2008;32(6):519-24.
64. Paul RA, Rudramurthy SM, Meis JF, Mouton JW, Chakrabarti A. A novel Y319H substitution in CYP51C associated with

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

azole resistance in *Aspergillus flavus*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2015;59(10):6615-9.

65. Maghrabi F, Denning DW. The management of chronic pulmonary aspergillosis: the UK national aspergillosis centre approach. Current fungal infection reports. 2017;11:242-51.
66. Jenks JD, Hoenigl M. Treatment of aspergillosis. Journal of Fungi. 2018;4(3):98.
67. Brüggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, Billaud EM, Kosterink JG, Verweij PE, Burger DM, Saravolatz LD. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. Clinical Infectious Diseases. 2009;48(10):1441-58.
68. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, Greene RE, Hachem R, Hadley S, Herbrecht R, Langston A. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. Clinical infectious diseases. 2007;44(1):2-12.
69. Maertens JA, Rahav G, Lee DG, Ponce-de-León A, Sánchez IC, Klimko N, Sonet A, Haider S, Vélez JD, Raad I, Koh LP. Posaconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive aspergillosis: a phase 3, randomised, controlled, non-inferiority trial. The Lancet. 2021;397(10273):499-509.
70. Kably B, Launay M, Derobertmeasure A, Lefeuvre S, Dannaoui E, Billaud EM. Antifungal drugs TDM: trends and update. Therapeutic Drug Monitoring. 2022;44(1):166-97.
71. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

Medical Mycology. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2014;69(5):1162-76.

72. Patterson TF, Thompson III GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clinical infectious diseases. 2016;63(4):e1-60.
73. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, Bow EJ, Rahav G, Neofytos D, Aoun M, Baddley JW. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. The Lancet. 2016;387(10020):760-9.
74. Arendrup MC, Meletiadis J, Mouton JW, Guinea J, Cuenca-Estrella M, Lagrou K, Howard SJ, Mouton J, Arikan-Akdagli S, Barchiesi F, Hamal P. EUCAST technical note on isavuconazole breakpoints for *Aspergillus*, itraconazole breakpoints for *Candida* and updates for the antifungal susceptibility testing method documents. Clinical Microbiology and Infection. 2016;22(6):571-e1.
75. Grover ND. Echinocandins: A ray of hope in antifungal drug therapy. Indian journal of pharmacology. 2010;42(1):9.
76. Sucher AJ, Chahine EB, Balcer HE. Echinocandins: the newest class of antifungals. Annals of Pharmacotherapy. 2009;43(10):1647-57.
77. Zhang M, Sun WK, Wu T, Chen F, Xu XY, Su X, Shi Y. Efficacy of combination therapy of triazole and echinocandin in treatment of invasive aspergillosis: a systematic review of

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

animal and human studies. *Journal of Thoracic Disease*. 2014;6(2):99.

78. Patel AR, Patel AR, Singh S, Singh S, Khawaja I. Treating allergic bronchopulmonary aspergillosis: a review. *Cureus*. 2019;11(4).
79. Hata K, Horii T, Miyazaki M, Watanabe NA, Okubo M, Sonoda J, Nakamoto K, Tanaka K, Shirotori S, Murai N, Inoue S. Efficacy of oral E1210, a new broad-spectrum antifungal with a novel mechanism of action, in murine models of candidiasis, aspergillosis, and fusariosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2011;55(10):4543-51.
80. Gebremariam T, Alkhazraji S, Alqarihi A, Wiederhold NP, Shaw KJ, Patterson TF, Filler SG, Ibrahim AS. Fosmanogepix (APX001) is effective in the treatment of pulmonary murine mucormycosis due to *Rhizopus arrhizus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2020;64(6):e00178-20.
81. Ham YY, Lewis JS, Thompson III GR. Rezafungin: A novel antifungal for the treatment of invasive candidiasis. *Future Microbiology*. 2021;16(1):27-36.

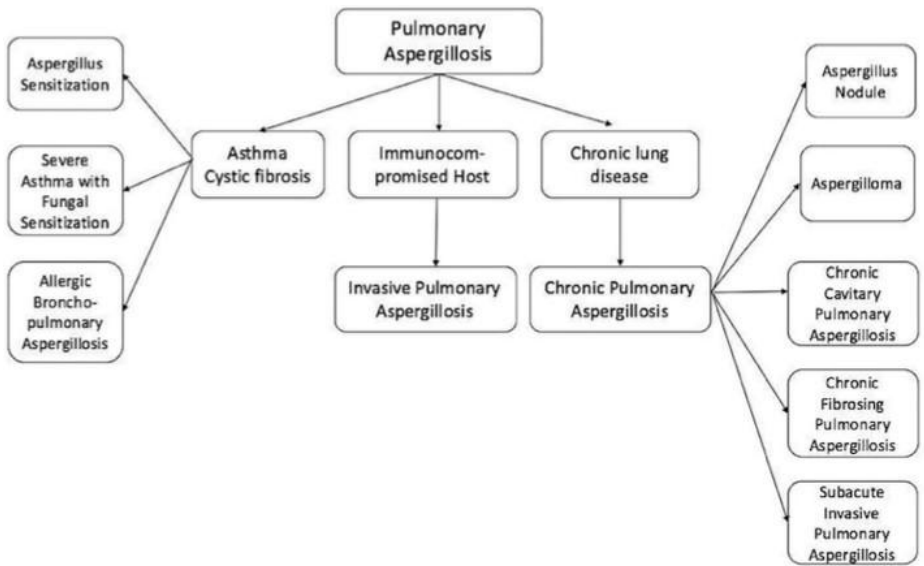
PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

ILUSTRASI KASUS

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

TABEL LAMPIRAN



PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

TABEL TAMBAHAN

Table 3 Criteria for Classification of Invasive Pulmonary Aspergillosis	
Proven Invasive pulmonary aspergillosis	Sterile Specimen with Either Direct Microscopic Identification of Hyphae or Positive <i>Aspergillus</i> Culture
Probable invasive pulmonary aspergillosis	≥ 1 host factors: - Prolonged neutropenia defined as <500 neutrophils/mm^3 for >10 days, - Allogeneic hematopoietic stem cell or solid organ transplant or immunosuppressive therapy - Prolonged corticosteroids at a minimum dose of 0.3 mg/Kg/d for >3 wks. and ≥ 1 clinical features: - CT findings consistent with invasive pulmonary aspergillosis such as the “halo sign” or “air-crescent sign” or a cavity and Mycological evidence of aspergillosis - Positive <i>Aspergillus</i> microscopy or culture from the sputum or BAL, or a positive antigen assay of GM or BDG
Possible invasive pulmonary aspergillosis	≥ 1 host factors and ≥ 1 clinical feature No mycological evidence of aspergillosis
BAL = bronchoalveolar lavage; BDG = beta-D-glucan; CT = computed tomography; GM = galactomannan.	

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

TABLE 3 Antifungal agents for the treatment of pulmonary aspergillosis

Antifungal class	Drugs	Dosage	Therapeutic use	Comments
Polyenes	Deoxycholate amphotericin B	1–1.5 mg·kg ⁻¹ once daily (intravenous only)	Should be avoided (privilege lipid formulations of amphotericin B if available)	Monitor kidney function and electrolytes (K ⁺)
	Liposomal amphotericin B	3–5 mg·kg ⁻¹ once daily (intravenous only)	Treatment of IPA (second choice after triazoles; first choice in areas with high prevalence of azole-resistant <i>Aspergillus fumigatus</i> isolates if no culture/lungigram available)	Consider co-administration of paracetamol if fever and/or rigors
	Amphotericin B lipid complex	5 mg·kg ⁻¹ once daily (intravenous only)	Treatment of IPA (privilege liposomal amphotericin B if available)	Consider alternative therapy for <i>Aspergillus terreus</i>
	Amphotericin B colloidal dispersion	6 mg·kg ⁻¹ once daily (intravenous only)	Treatment of IPA (privilege liposomal amphotericin B if available)	
Triazoles	Itraconazole	200 mg once daily or twice daily (intravenous or oral) TDM recommended (target: C _{trough} : 1–4 mg·L ⁻¹)	Treatment of CPA	
	Voriconazole	Intravenous: 6 mg·kg ⁻¹ twice daily (D1), then 4 mg·kg ⁻¹ twice daily Oral: 400 mg twice daily (D1), then 200–300 mg twice daily TDM recommended (target: C _{trough} : 1–5 mg·L ⁻¹)	Treatment of IPA (first choice) Treatment of CPA	Monitor hepatic tests (ALT, AST, ALP, GGT, bilirubin)
	Posaconazole	Intravenous or oral tablets: 300 mg twice daily (D1), then 300 mg once daily Oral suspension: 200 mg three times daily TDM recommended (target: C _{trough} : >1 mg·L ⁻¹ for therapy and >0.7 mg·L ⁻¹ for prophylaxis)	Prophylaxis or treatment of IPA Treatment of CPA (privilege itraconazole or voriconazole) Oral suspension should be avoided or limited to prophylaxis (privilege intravenous formulation or oral tablets)	Monitor ECG (QT interval, in particular voriconazole) DDIs (in particular voriconazole)
	Isavuconazole	200 mg three times daily (D1–2), then 200 mg once daily TDM not routinely recommended (may be considered)	Treatment of IPA Treatment of CPA (privilege itraconazole or voriconazole)	Consider alternative therapy for <i>Aspergillus calidoustus</i> or cryptic species of section <i>Fumigati</i> (e.g. <i>Aspergillus lentulus</i>)
Echinocandins	Caspofungin	70 mg (D1), then 50 mg once daily (intravenous only)	Treatment of IPA as monotherapy (third choice after triazoles and lipid formulations of amphotericin B)	
	Anidulafungin	200 mg (D1), then 100 mg once daily (intravenous only)	Treatment of IPA in combination with triazoles (severe cases and/or positive GM; azole-resistant <i>Aspergillus fumigatus</i> isolates)	
	Micafungin	100 mg once daily (intravenous only)		

ALP: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; CPA: chronic pulmonary aspergillosis; D1: day 1; DDI: drug–drug interaction; GGT: gamma glutamyltranspeptidase; GM: galactomannan; IPA: invasive pulmonary aspergillosis; TDM: therapeutic drug monitoring, W1: week 1.

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

DAFTAR TABEL

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

UCAPAN TERIMA KASIH

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

GLOSSARY

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN

PROFIL PENULIS



DR. Dr. ANNA ROZALIYANI, MBiomed, SpP(K)



RIWAYAT PENDIDIKAN

1991 - 1997	Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia (FKUI), Jakarta
2001 - 2004	Program Magister Ilmu Biomedik, FKUI, Jakarta
2005 - 2008	Program Spesialis Pulmonologi, FKUI, Jakarta
2011 - 2015	Program Doktorat (S3) Ilmu Kedokteran, FKUI, Jakarta



RIWAYAT PEKERJAAN

1999 – sekarang	Staf Pengajar FKUI, Jakarta
2017 – sekarang	Ketua Dept. Parasitologi FKUI, Jakarta
2020 – sekarang	Dokter penanggung jawab pasien di RS Univ. Indonesia, RS Grha Permata Ibu, RSDC Wisma Atlet Kemayoran, Jakarta (selesai awal 2023)

TRAINING & COURSE

2014	Medical mycology at Canisius Wilhelmina Zinken., The Netherland
2015	International Standard for Tuberculosis Care (ISTC), Jakarta
2016	Visiting program on mycology lab. at CBS Utrecht, The Netherland
2017	Advances Aspergillosis - at Manchester Univ, UK
2018	International Labor Organization (ILO) Radiology Training

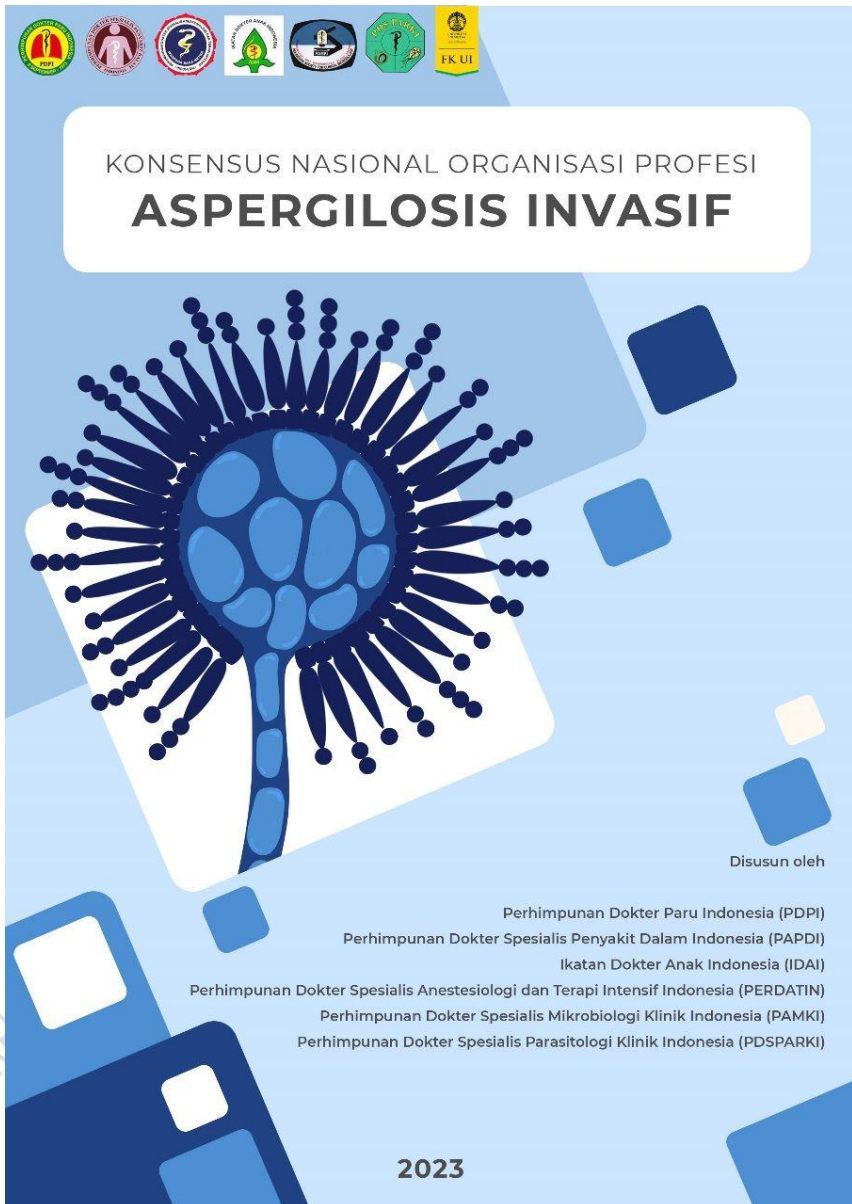
RIWAYAT ORGANISASI

- Ketua Perhimpunan Dokter Paru Indonesia Cab. Jakarta, 2021- sekarang
- Ketua Kelompok Kerja Mikosis Paru Perhimpunan Dokter Paru Indonesia (PDPI) Pusat, 2017- sekarang
- Koordinator Pusat Mikosis Paru Indonesia (FKUI – RSUP Persahabatan, 2019- sekarang
- Sekretaris Majelis Kehormatan Etik Kedokteran Pengurus Besar Ikatan Dokter Indonesia, 2018 – 2021
- Sekretaris Tim Medis Nasional Penanggulangan COVID-19 – PDPI Pusat, 2020 - sekarang

GRANTS AND AWARD

- The Ministry of Health Award as The Doctor in Charge at the Wisma Atlet Field Hosp, 2020-2022
- Universitas Indonesia Award for Contributing to Efforts to Overcome the Covid-19 Pandemic, 2021
- Travel Awards of Bill Gates Foundation in International Congress on Infectious Diseases (ICID) 2020
- The Newton Prize, MRC UK – Badan Riset & Inovasi Nasional (BRIN) 2020
- Travel award of European Society of of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) program, The Netherland 2014
- Scholarship of PhD program, Lembaga Pengelola Dana Pendidikan (LPDP), Ministry of Finance 2013
- Best researcher in basic health sciences, Regional Scientific Seminar Malaysia, Indonesia, Brunei Darussalam (MalindoBru), Kuala Lumpur 2005
- Best researcher, Indonesia Society of Respirology Congress, 2009
- Satyalancana Karya Satya 10 Tahun, 2019

PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN



PERHIMPUNAN DOKTER PARU INDONESIA-TIDAK UNTUK DIPERJUALBELIKAN