

PEMERIKSAAN MIKROBIOLOGI PADA ASPERGILOSIS PULMONAL

Rifta Sari^{1*}, Ahmad Arfan², Anis Karuniawati³, Budi Haryanto⁴

Program Studi Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia^{1,2,3,4}

*Corresponding Author : ritfasari@gmail.com

ABSTRAK

Aspergilosis pulmonal merupakan infeksi jamur oportunistik yang disebabkan oleh *Aspergillus* spp. dan memiliki spektrum klinis luas, mulai dari bentuk alergi, kronik, hingga invasif yang mengancam jiwa. Peningkatan jumlah pasien imunokompromais, penyakit paru kronis, serta penggunaan kortikosteroid jangka panjang berkontribusi terhadap meningkatnya insidensi aspergilosis paru. Diagnosis penyakit ini masih menjadi tantangan karena gejala klinis dan temuan radiologis sering tidak spesifik serta menyerupai penyakit paru lain, seperti tuberkulosis dan keganasan paru. Artikel ini bertujuan untuk mengkaji secara komprehensif pemeriksaan mikrobiologi pada aspergilosis pulmonal, meliputi pemeriksaan mikroskopis langsung, kultur jamur, identifikasi spesies, uji kepekaan antijamur, pemeriksaan serologi, serta deteksi molekuler. Metode yang digunakan adalah studi kepustakaan dengan pendekatan deskriptif naratif terhadap literatur ilmiah nasional dan internasional sepuluh tahun terakhir. Hasil kajian menunjukkan bahwa pemeriksaan mikrobiologi memegang peranan penting dalam menunjang diagnosis aspergilosis pulmonal, namun harus diinterpretasikan bersama data klinis dan radiologis untuk membedakan kolonisasi, kontaminasi, dan infeksi aktif. Cairan bronchoalveolar lavage (BAL) merupakan spesimen terbaik untuk berbagai metode diagnostik. Kombinasi pemeriksaan kultur, serologi, dan biomarker jamur seperti galaktomanan dapat meningkatkan akurasi diagnosis dan membantu penatalaksanaan yang tepat.

Kata kunci : aspergilosis pulmonal, evaluasi mikrobiologi, penyakit paru

ABSTRACT

Pulmonary aspergillosis is an opportunistic fungal infection caused by Aspergillus spp. and presents a wide spectrum of clinical manifestations, ranging from allergic and chronic forms to invasive, life-threatening disease. The increasing number of immunocompromised patients, chronic lung diseases, and long-term corticosteroid use has contributed to the rising incidence of pulmonary aspergillosis. Diagnosis remains challenging because clinical symptoms and radiological findings are often nonspecific and may mimic other pulmonary conditions, such as tuberculosis and lung malignancy. This article aims to comprehensively review microbiological examinations in pulmonary aspergillosis, including direct microscopic examination, fungal culture, species identification, antifungal susceptibility testing, serological assays, and molecular detection methods. A narrative literature review approach was employed using national and international scientific publications from the last ten years. The review indicates that microbiological examinations play a crucial role in supporting the diagnosis of pulmonary aspergillosis; however, results must be interpreted in conjunction with clinical and radiological data to distinguish between colonization, contamination, and active infection. Bronchoalveolar lavage (BAL) fluid is considered the most appropriate specimen for various diagnostic methods. A combination of culture, serological testing, and fungal biomarkers such as galactomannan can improve diagnostic accuracy and support appropriate clinical management.

Keywords : aspergilosis pulmonal, microbiological evaluation, lung disease

PENDAHULUAN

Aspergillus sp. merupakan jenis kapang saprofit yang lazim ditemukan di lingkungan, terutama pada tanah serta material organik yang mengalami dekomposisi. Kapang ini mampu menghasilkan berbagai enzim, seperti protease dan amilase, yang berperan dalam menguraikan senyawa kompleks menjadi bentuk yang lebih sederhana agar dapat diserap oleh hifa

vegetatifnya. Aktivitas enzimatis yang tinggi memungkinkan degradasi bahan organik berlangsung terus-menerus, sehingga mendukung penyediaan nutrisi bagi proses pertumbuhan dan reproduksi jamur tersebut (Abdel Gawad, 2021; Cadena et al., 2021). *Aspergillus sp.* berkembang biak secara aseksual dengan membentuk konidia. Dalam kondisi lingkungan yang lembap, hangat, dan kaya nutrisi, konidia akan berkecambah membentuk hifa yang kemudian berkembang menjadi miselium. Filamen hifa ini berperan penting dalam mendukung pertumbuhan dan proses reproduksi jamur. Selama tahap sporulasi, konidia dilepaskan dalam jumlah besar ke udara dan dapat terhirup oleh manusia maupun hewan, dengan estimasi ratusan spora terhirup setiap harinya. Jamur ini memiliki kemampuan bertahan dalam berbagai kondisi stres lingkungan, termasuk fluktuasi suhu, perubahan pH, ketidakseimbangan kadar air, keterbatasan nutrisi, stres oksidatif, serta paparan senyawa antijamur dari inang (Abdel Gawad, 2021; Cadena et al., 2021).

Aspergillus sp. merupakan jamur yang dapat menimbulkan berbagai manifestasi klinis, mulai dari reaksi alergi hingga infeksi invasif, tergantung pada status imunologis dan kelainan struktural paru pasien. Manifestasi klinis aspergilosis pulmonal ditentukan oleh interaksi kompleks antara jamur dan sistem imun inang, yang secara umum diklasifikasikan menjadi beberapa bentuk: aspergilosis bronkopulmonalis alergi (ABPA), aspergilosis paru kronis (APK), aspergiloma, serta aspergilosis paru invasif (API) (Russo et al., 2020a). ABPA disebabkan oleh respons hipersensitivitas terhadap inhalasi spora *Aspergillus*, dan umumnya terjadi pada individu dengan asma persisten sedang hingga berat atau fibrosis kistik. APK merupakan bentuk infeksi invasif lokal yang lazim ditemukan pada pasien dengan penyakit paru kronis, seperti sisa tuberkulosis atau bronkiektasis.

API merupakan bentuk aspergilosis yang paling berat, bersifat akut atau subakut, dan sering terjadi pada pasien dengan neutropenia atau imunosupresi berat. Namun, saat ini API juga semakin sering terdeteksi pada pasien nonneutropenia, termasuk mereka yang mengalami penyakit paru obstruktif kronis (PPOK), sirosis hati stadium lanjut atau dalam kondisi sakit kritis. Pada kelompok nonneutropenia, API sering tidak menunjukkan faktor risiko klasik dan dapat bermanifestasi secara subklinis atau dengan gejala tidak spesifik, sehingga menyulitkan diagnosis dan berkontribusi terhadap tingginya angka mortalitas, terutama akibat keterlambatan penegakan diagnosis (Russo et al., 2020a). Dalam beberapa tahun terakhir, insidensi aspergilosis paru meningkat secara signifikan, seiring bertambahnya populasi pasien imunokompromais akibat terapi kanker, transplantasi organ padat atau hematopoietik, penyakit autoimun, serta gangguan inflamasi kronis. Penggunaan kortikosteroid jangka panjang juga diakui sebagai salah satu faktor risiko utama, khususnya pada kasus API. Pasien dengan kondisi kritis di unit perawatan intensif (ICU) maupun penderita PPOK tergolong kelompok berisiko tinggi untuk mengalami infeksi invasif (Russo et al., 2020a).

Oleh karena itu, pemahaman yang komprehensif mengenai gambaran klinis, faktor risiko, metode diagnostik, pemeriksaan mikrobiologi, dan strategi tatalaksana sangat penting untuk meningkatkan keberhasilan terapi dan menurunkan angka kematian. Pendekatan diagnosis yang tepat memerlukan kombinasi antara kultur jamur, pemeriksaan histopatologi, uji serologi, gejala klinis, serta temuan radiologis (Garcia-Vidal et al., 2015; Russo et al., 2020a). Artikel ini bertujuan untuk mengkaji secara komprehensif pemeriksaan mikrobiologi pada aspergilosis pulmonal, meliputi pemeriksaan mikroskopis langsung, kultur jamur, identifikasi spesies, uji kepekaan antijamur, pemeriksaan serologi, serta deteksi molekuler.

METODE

Metode penelitian yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah studi kepustakaan (*literature review*) dengan pendekatan deskriptif naratif. Penulis mengumpulkan dan menganalisis berbagai sumber ilmiah yang relevan mengenai aspergilosis pulmonal, khususnya

yang berkaitan dengan aspek mikrobiologi, patogenesis, faktor risiko, metode diagnostik, serta tatalaksana. Sumber data diperoleh dari artikel jurnal nasional dan internasional, pedoman klinis, serta publikasi ilmiah terpercaya yang diterbitkan dalam kurun waktu sepuluh tahun terakhir. Basis data yang digunakan meliputi PubMed, Google Scholar, dan ScienceDirect dengan kata kunci antara lain *pulmonary aspergillosis*, *Aspergillus spp.*, *microbiological diagnosis*, dan *antifungal therapy*. Artikel yang dipilih diseleksi berdasarkan relevansi topik, kredibilitas sumber, serta kesesuaian dengan tujuan penulisan. Data yang diperoleh kemudian disintesis dan disajikan secara sistematis untuk memberikan gambaran komprehensif mengenai pemeriksaan mikrobiologi pada aspergilosis pulmonal.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pemeriksaan Mikrobiologi

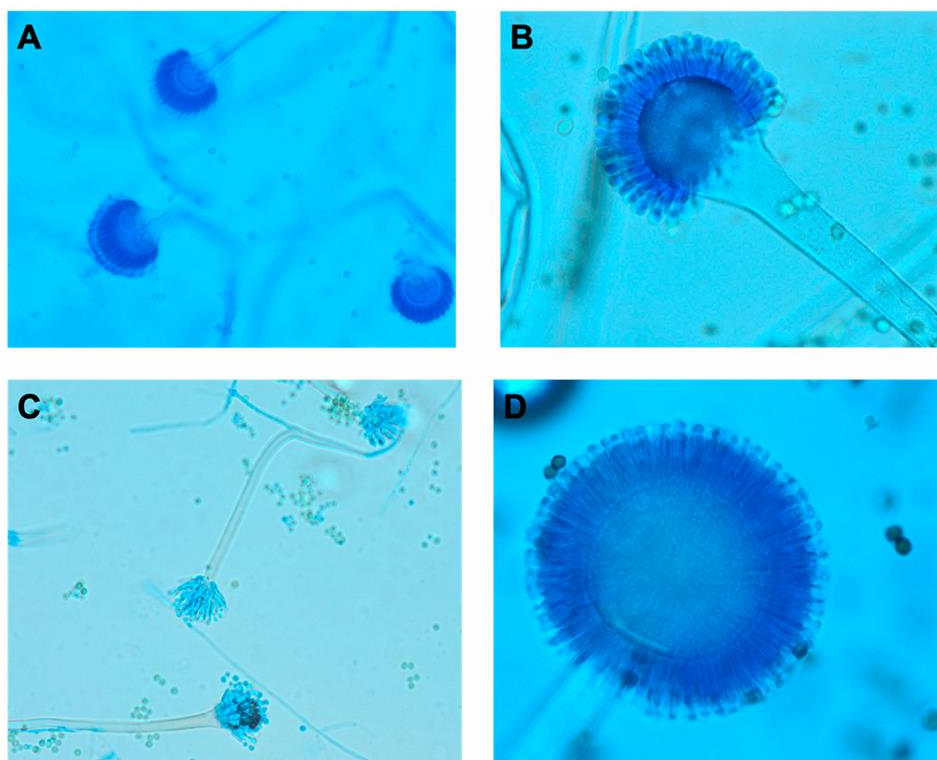
Pemeriksaan Mikroskopis Langsung dan kultur jamur dengan spesimen antara lain : sputum, bronchoalveolar lavage (BAL), darah atau biopsi jaringan paru. Pewarnaan yang digunakan antara lain KOH 10%, Lactophenol Cotton Blue (LPCB), atau Calcofluor White. Pada kultur Jamur media yang digunakan Sabouraud Dextrose Agar (SDA) dan Potato Dextrose Agar (PDA) dengan atau tanpa antibiotik dengan waktu pertumbuhan koloni awal terlihat dalam 2–5 hari pada suhu 25–37 °C. Identifikasi makroskopik berupa tekstur koloni (beludru, granular) dengan warna spesifik (*A. fumigatus* hijau kebiruan, *A. niger* hitam pekat, *A. flavus* kuning-hijau). Identifikasi mikroskopik: melalui morfologi konidiofor dan konidia (uniseriat/biseriat, bentuk dan permukaan konidia). Keterbatasannya kultur positif tidak selalu menunjukkan infeksi aktif karena dapat mencerminkan kolonisasi atau kontaminasi laboratorium (Larkin et al., 2020; Russo et al., 2020b).

Pertumbuhan *Aspergillus* pada kultur jamur mendukung diagnosis aspergilosis paru kronis (APK) jika disertai dengan konteks klinis yang sesuai. Kultur positif saja tidak dapat memastikan adanya penyakit, karena *Aspergillus* bersifat ubiquitous (terdapat di mana-mana) serta memiliki potensi kolonisasi saluran napas atau kontaminasi. Spesimen dari saluran napas bagian bawah, seperti lavage bronkoalveolar (BAL), lebih disarankan (Gaffney et al., 2023). Dalam evaluasi pertumbuhan jamur, beberapa aspek harus diperhatikan untuk menilai kemungkinan kontaminasi, seperti jenis spesimen, jumlah dan lokasi pertumbuhan pada media kultur, pola pertumbuhan, serta jumlah kultur yang menumbuhkan organisme serupa. Informasi klinis pasien, termasuk riwayat isolasi jamur sebelumnya dan penggunaan antijamur (yang dapat mengubah morfologi jamur), juga penting untuk membedakan antara infeksi nyata dan kontaminasi laboratorium. Sebagai pelengkap kultur, pemeriksaan langsung dengan pewarnaan khusus, seperti calcofluor, dapat membantu mengidentifikasi infeksi aktif dan memberikan informasi awal mengenai perlunya terapi antijamur (Larkin et al., 2020).

Keberhasilan isolasi *Aspergillus* dari kultur sangat dipengaruhi oleh prosedur pengumpulan dan pengiriman spesimen. Penundaan pengiriman dapat menurunkan tingkat keberhasilan isolasi jamur patogen karena pertumbuhan bakteri dan saprofit lain. Biasanya, *Aspergillus* mulai tampak pada kultur dalam dua hari pertama inkubasi dan mencapai pertumbuhan matang pada hari ketiga. Namun, identifikasi spesies terkadang memerlukan waktu lebih lama, bergantung pada morfologi isolasi primer dan adanya bakteri kontaminan yang resisten (Larkin et al., 2020). Secara konvensional, identifikasi spesies *Aspergillus* didasarkan pada gabungan morfologi makroskopis dan mikroskopi. Identifikasi mikroskopis dilakukan dengan mengamati karakteristik konidia (spora) dan konidiofor. Pemeriksaan mikroskopis paling optimal dilakukan pada kultur muda ketika sporulasi aktif, sehingga struktur khas lebih mudah terlihat (Takazono & Izumikawa, 2018).

Tabel 1. Perbedaan Makroskopis dan Mikroskopis Morfologis Koloni *Aspergillus* sp.

Spesies	Morfologi Makroskopik	Morfologi Mikroskopik
<i>A. fumigatus</i>	Tekstur beludru atau seperti bubuk; warna hijau-biru muda saat muda berubah menjadi hijau keabu-abuan gelap saat tua; koloni melebar	Konidiofor halus; bentuk uniseriat; tersusun kompak kolumnar; phialide pada dua pertiga atas vesikula; konidia bundar, permukaan halus hingga kasar
<i>A. niger</i>	Tekstur katun atau granular; putih dengan bintik hitam dan kuning saat muda; berubah total menjadi hitam saat matang; koloni melebar	Konidiofor besar dan halus; bentuk biserial; tersusun radial; phialide menutupi seluruh vesikula; konidia bundar dan kasar
<i>A. flavus</i>	Tekstur katun atau granular; putih berubah menjadi kuning-hijau saat matang; koloni melebar	Konidiofor kasar berduri; bentuk uniseriat atau biserial; susunan radial longgar; phialide menutupi seluruh vesikula; konidia bundar dan kasar
<i>A. terreus</i>	Tekstur beludru atau seperti bubuk; koloni putih dengan bagian belakang kekuningan saat matang	Konidiofor halus; bentuk biserial



Gambar 1. Morfologi Mikroskopis dari *Aspergillus* spp. Pewarnaan Lactophenol Cotton blue (LPCB). (A) *Aspergillus fumigatus*, (B) *Aspergillus flavus*, (C) *Aspergillus nidulans*, (D) *Aspergillus niger*.

Dikutip dari (Larkin et al., 2020)

Identifikasi dengan MALDI TOF

Identifikasi dengan MALDI-TOF MS memiliki keunggulan dibandingkan identifikasi morfologis dalam mengenali jamur. Sebuah penelitian multisenter melaporkan bahwa 91% isolat jamur berhasil diidentifikasi hingga tingkat spesies, dan 2% tambahan diidentifikasi hingga tingkat genus menggunakan metode ini dan akurasi identifikasi *Aspergillus* hingga tingkat spesies berkisar 71–100%, dengan *Aspergillus versicolor* menjadi spesies yang paling sulit diidentifikasi. Penelitian lain menunjukkan MALDI-TOF MS mampu mengidentifikasi secara tepat *A. fumigatus*, *A. lentulus*, *A. niger*, *A. tubigenesis*, *A. nidulans*, *A. sydowii*, *A. unguis*, *A. terreus*, dan *A. alabamensis* hingga tingkat spesies; akurasi ini tidak dipengaruhi oleh media kultur, suhu inkubasi, maupun praperlakuan jamur (Larkin et al., 2020; Stein et al.,

2018). Meski demikian, terdapat beberapa kendala penting. Variasi hasil antar-laboratorium dan basis data menyebabkan akurasi identifikasi tingkat spesies, hal ini terutama disebabkan kurangnya standarisasi pengaturan instrumen, termasuk akuisisi spektral dan parameter pemrosesan utama. Usia kultur jamur juga memengaruhi hasil karena perbedaan sporulasi. Selain itu, kesalahan identifikasi terjadi akibat ketidaksesuaian dan keterbatasan basis data referensi, yang pernah menyebabkan salah identifikasi *A. flavus*, *A. nomius*, dan *A. tamarrii*. Untuk meningkatkan akurasi, beberapa laboratorium telah memperluas basis data melalui pengembangan basis data internal, serta menerapkan kriteria ambang batas dan validasi tambahan. Salah satu penelitian bahkan melaporkan 100% kesesuaian antara hasil sekuensing dan MALDI-TOF MS untuk identifikasi *Aspergillus* sp. dengan menggunakan basis data referensi internal. Namun, karena keterbatasan tersebut, pemanfaatan MALDI-TOF MS untuk identifikasi jamur secara luas masih terbatas (Larkin et al., 2020; Stein et al., 2018).

Uji Kepekaan Antijamur

Antijamur yang diuji pada uji kepekaan meliputi flukonazol (FLZ), vorikonazol (VOR), itrakonazol (ITR), posakonazol (POS), kaspofungin (CAS), mikafungin (MCF), anidulafungin (AND), amfoterisin B (AMB), dan 5-flusitosin (5-FC). Pengujian dilakukan dengan metode broth microdilution sesuai panduan Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Sebagai kontrol kualitas, digunakan strain *Candida parapsilosis* ATCC 22019 dan *Candida krusei* ATCC 6258. Menurut panduan CLSI, pada *Aspergillus* sp., interpretasi hasil menggunakan nilai batas potong epidemiologis (epidemiologic cut-off value) sebagai pengganti titik batas klinis (clinical breakpoints) (Wiederhold, 2023).

Uji Serologi

Uji serologi berperan penting dalam diagnosis aspergilosis paru, khususnya pada bentuk aspergilosis paru kronis (APK) dan aspergilosis bronkopulmoner alergi (ABPA). Beberapa pemeriksaan serologis yang digunakan meliputi:

Deteksi Antibodi

IgG spesifik terhadap *Aspergillus fumigatus*, sebagai penanda utama untuk aspergilosis paru kronis (APK) dan aspergiloma pada pasien imunokompeten. Dengan kelebihan sensitivitas tinggi (80–90%) pada aspergilosis paru kronis (APK). IgE total dan IgE spesifik *Aspergillus*, sebagai penanda untuk diagnosis aspergilosis bronkopulmoner alergi (ABPA) dengan kriteria IgE total biasanya lebih dari 1000 IU/mL disertai IgE spesifik positif terhadap *A. fumigatus* (Gaffney et al., 2023). Penggunaan tes deteksi antibodi tidak disarankan untuk menegakkan diagnosis aspergilosis invasif, namun bermanfaat pada pasien dengan sistem imun yang baik. Pada pasien yang dicurigai menderita aspergilosis bronkopulmoner alergi (ABPA), pemeriksaan imunoglobulin E (IgE) total dan IgE spesifik terhadap *Aspergillus* perlu dilakukan. Salah satu metode untuk mendeteksi antibodi dalam serum adalah imunodifusi (ID), yang juga dikenal sebagai gel agar difusi ganda, presipitasi dalam gel, atau uji presipitin. Prinsip pemeriksaan ini adalah pembentukan kompleks antigen–antibodi yang tampak sebagai presipitasi di dalam gel agar (Latgé & Chamilos, 2019).

Aspergilosis paru kronis (APK) merupakan masalah kesehatan yang signifikan dengan tingkat diagnosis yang rendah, terutama di negara dengan sumber daya terbatas. Gejala klinis dan temuan radiologis APK sering menyerupai penyakit paru lainnya, seperti tuberkulosis (TB) dan kanker paru. Pemeriksaan antibodi *Aspergillus* spp. menggunakan lateral flow assay (LDBio *Aspergillus* ICT) menjadi salah satu solusi point-of-care testing (POCT) yang mudah diakses dan berpotensi meningkatkan diagnosis dini (Rozaliyani et al., 2020). LDBio *Aspergillus* ICT memiliki potensi sebagai alat tes titik layanan (POCT) untuk diagnosis dini aspergilosis paru kronis (APK) di Indonesia dan wilayah lain dengan sumber daya

terbatas. Prevalensi APK secara keseluruhan dilaporkan berkisar antara 6% hingga 22% pada populasi dengan riwayat tuberkulosis (TB), TB aktif, asma yang tidak terkontrol, dan kanker paru. Di antara kelompok tersebut, pasien pasca-TB menunjukkan risiko tertinggi untuk berkembang menjadi APK. Penerapan POCT untuk aspergilosis ini diharapkan mampu menurunkan komplikasi, angka kematian, dan beban biaya layanan kesehatan, serta meningkatkan prognosis pasien (Rozaliyani et al., 2020).

Deteksi Antigen Jamur

Galaktomanan (GM) merupakan polisakarida dinding sel *Aspergillus* yang dilepaskan selama pertumbuhan hifa jamur saat terjadi infeksi, sehingga dapat terdeteksi dalam serum atau cairan tubuh lainnya. Salah satu metode deteksi GM adalah ELISA sandwich, dengan batas deteksi serum dan BAL sekitar 1 ng/mL. GM dapat terdeteksi 5–8 hari sebelum timbul gejala klinis, sehingga pemeriksaan skrining GM pada darah bermanfaat, khususnya pada pasien dengan neutropenia berkepanjangan atau penerima transplantasi sel punca alogenik yang tidak mendapatkan profilaksis antijamur. Pemberian profilaksis antijamur dapat menurunkan sensitivitas pemeriksaan. Pada spesimen BAL, nilai ambang (cut-off) untuk hasil positif bervariasi antara 0,5–1,0. BAL direkomendasikan terutama untuk pasien dengan keganasan hematologi atau penerima transplantasi organ (Ullmann et al., 2018).

Beberapa kondisi dapat menyebabkan hasil positif palsu, antara lain penggunaan piperasilin/tazobaktam, infus Plasmalyt®, histoplasmosis, fusariosis, dan talaromikosis. Selain itu, *Aspergillus* Lateral-Flow Device (LFD) merupakan alat diagnostik cepat yang mendeteksi glikoprotein ekstraseluler yang disekresikan oleh *Aspergillus* sp. LFD dapat digunakan pada serum maupun BAL. Studi retrospektif pada BAL menunjukkan sensitivitas 89% dan spesifisitas 88% dengan kelebihan dapat terdeteksi beberapa hari sebelum timbul gejala klinis atau kelainan radiologis (Jenks et al., 2020). (1→3)- β -D-Glukan (BDG) merupakan penanda infeksi jamur invasif secara umum, tetapi tidak spesifik untuk *Aspergillus*. Kelebihan uji serologi metode relatif cepat, non-invasif, dan bermanfaat untuk pemantauan respons terapi dan keterbatasan antara lain hasil negatif palsu pada pasien imunokompromi dan positif palsu dapat terjadi pada pasien yang menerima antibiotik tertentu (misalnya piperasilin-tazobaktam) atau makanan yang terkontaminasi GM (Gaffney et al., 2023).

Deteksi Molekuler

Meskipun belum digunakan secara rutin pada APK, PCR direkomendasikan sebagai pelengkap uji serologi untuk meningkatkan sensitivitas diagnosis dan membantu menegaskan diagnosis aspergilosis invasif pada pasien dengan gejala yang sesuai. Target gen umum meliputi 28S rRNA, ITS, dan 18S rRNA, dengan PCR multiplex sebagai metode unggulan untuk mendeteksi berbagai spesies *Aspergillus*, meskipun efisiensi amplifikasi masih menjadi kendala (Barnes et al., 2018; Russo et al., 2020b). PCR berisiko menghasilkan positif palsu akibat kontaminasi lingkungan atau keberadaan DNA *Aspergillus* yang bersifat sisa, terutama pada spesimen saluran napas. Oleh karena itu, upaya standardisasi dilakukan melalui European *Aspergillus* PCR Initiative, yang merekomendasikan penggunaan PCR untuk *A. fumigatus* pada darah utuh, serum, dan plasma. PCR juga dapat mendeteksi DNA mitokondria *A. fumigatus* dan *A. flavus* pada serum, namun sensitivitasnya masih lebih rendah dibandingkan uji galaktomanan (GM). Sampel dengan volume tidak memadai atau dari pasien yang telah menerima terapi antijamur dapat menyebabkan hasil negatif palsu, sehingga interpretasi hasil PCR harus dilakukan dengan hati-hati (Barnes et al., 2018; Russo et al., 2020b).

Pemilihan dan Pengelolaan Specimen

Diagnosis aspergilosis pulmonal memerlukan pemilihan dan penanganan specimen yang tepat untuk menjamin akurasi hasil laboratorium. Jenis specimen yang sangat

direkomendasikan adalah cairan *Bronchoalveolar Lavage* (BAL) karena efektivitasnya dalam kultur, deteksi antigen galaktomanan, serta pemeriksaan molekuler. Selain BAL, dahak atau sputum sering digunakan meskipun interpretasinya memerlukan kehati-hatian guna membedakan antara infeksi dan kolonisasi. Sementara itu, jaringan paru melalui biopsi tetap menjadi standar emas untuk diagnosis invasif melalui pengamatan histopatologi, dan serum digunakan sebagai media deteksi biomarker penting seperti galaktomanan dan β -D-glukan.

Proses pengambilan spesimen dilakukan dengan prosedur medis yang spesifik, di mana BAL diperoleh melalui bronkoskopi steril dengan volume sekitar 20 hingga 50 mL. Untuk pengambilan dahak, pasien disarankan melakukannya pada pagi hari setelah berkumur dengan teknik batuk dalam agar didapatkan sputum mukopurulen yang berkualitas. Prosedur biopsi paru dapat dilakukan melalui teknik transbronkial maupun biopsi terbuka sesuai indikasi klinis, sedangkan spesimen serum diambil menggunakan teknik venipunktur secara aseptik. Aspek penyimpanan spesimen menjadi kunci dalam menjaga viabilitas jamur dan stabilitas biomarker. Spesimen BAL dan dahak idealnya segera diperiksa dalam waktu kurang dari dua jam pada suhu ruang, namun jika terjadi penundaan, spesimen harus disimpan pada suhu 4°C dengan batas waktu maksimal 24 jam. Aturan penyimpanan yang sama berlaku untuk jaringan paru yang harus dikirim dalam kondisi segar ke laboratorium patologi anatomi. Untuk spesimen serum, penyimpanan dilakukan pada suhu 2°C hingga 8°C jika pemeriksaan dilakukan dalam waktu 48 jam, atau dibekukan pada suhu -20°C apabila pemeriksaan membutuhkan waktu penundaan yang lebih lama.

Transportasi Spesimen

Tabel 2. Pemeriksaan Laboratorium Untuk Mendeteksi Aspergilosis Pulmonal

Prosedur Diagnostik	Jenis Spesimen yang Sesuai	Transportasi dan Penyimpanan
Pewarnaan Jamur (Calcofluor atau pewarna lain yang sesuai)	Aspirat endotrakeal Lavage bronkoalveolar (BAL) Sikat spesimen terlindungi Jaringan biopsi	Tabung steril, suhu ruang untuk waktu singkat Kondisi aerob, 4 °C maksimal selama 24 jam
Kultur Jamur	Aspirat endotrakeal BAL Sikat spesimen terlindungi Jaringan biopsi	Tabung steril, suhu ruang untuk waktu singkat Kondisi aerob, 4 °C maksimal selama 24 jam
Histopatologi	Jaringan biopsi	Wadah berisi formalin, suhu ruang
Galaktomanan atau penanda lainnya	Serum	Tabung tanpa antikoagulan (clot tube) Simpan pada 4 °C hingga 5 hari atau -70 °C jika lebih dari 5 hari
	BAL	Tabung steril, suhu ruang untuk waktu singkat Kondisi aerob, 4 °C maksimal selama 24 jam
Pemeriksaan PCR	Serum	Tabung clot; pemeriksaan dapat menggunakan kultur darah dengan lisis/sentrifugasi, simpan pada 4 °C
	BAL	Tabung steril, suhu ruang untuk waktu singkat Kondisi aerob, 4 °C maksimal selama 24 jam

Transportasi spesimen aspergilosis harus dilakukan dengan ketat mengikuti standar *biosafety* guna mencegah kontaminasi silang sekaligus menjaga integritas sampel hingga sampai di laboratorium. Dalam aspek media transportasi, spesimen cair seperti BAL dan serum wajib dikirim dalam tabung steril dengan tutup yang rapat untuk menghindari kebocoran. Khusus untuk jaringan paru, pengiriman dilakukan dalam wadah steril tanpa fiksasi jika ditujukan untuk kebutuhan kultur, namun harus menggunakan formalin 10% apabila

spesimen tersebut dimaksudkan untuk pemeriksaan histopatologi. Suhu selama transportasi juga memegang peranan vital dalam menjaga kualitas sampel. Spesimen BAL dan sputum dapat berada pada suhu ruang jika waktu pengiriman kurang dari dua jam, namun wajib menggunakan kotak pendingin bersuhu 4°C apabila waktu transportasi melebihi dua jam hingga batas maksimal 24 jam. Untuk serum, suhu harus dijaga pada rentang 2°C sampai 8°C, dan harus dibekukan jika waktu pengiriman melampaui 48 jam. Sementara itu, jaringan paru untuk kebutuhan kultur memerlukan suhu 4°C, sedangkan jaringan yang telah difiksasi untuk histopatologi cukup dikirim pada suhu ruang.

Kecepatan pengiriman menjadi faktor penentu berikutnya, di mana seluruh spesimen sebaiknya dikirim sesegera mungkin, idealnya kurang dari dua jam setelah pengambilan, guna mencegah degradasi antigen serta meminimalkan risiko pertumbuhan mikroorganisme kontaminan. Sebagai langkah perlindungan akhir, keamanan transportasi wajib menerapkan *triple packaging system* sesuai standar WHO. Sistem ini melibatkan wadah primer berupa tabung atau wadah steril, wadah sekunder yang tahan bocor untuk menampung wadah primer, serta kontainer luar yang kokoh sebagai pelindung utama selama proses mobilisasi spesimen.

Tatalaksana

Pengobatan aspergilosis paru saat ini didasarkan pada tiga kelas utama obat antijamur yang telah disetujui secara klinis, yaitu poliena (amphotericin B), triazol (vorikonazol, posakonazol, isavuconazol, dan itraconazol), serta echinocandin (anidulafungin, kasprofungin, dan mikafungin). Selain itu, beberapa obat antijamur baru seperti olorofim dan fosmanogepix sedang dalam tahap uji klinis dan tersedia dalam kondisi khusus (compassionate use), terutama untuk kasus aspergilosis invasif yang resisten terhadap azol. Triazol merupakan lini pertama dalam terapi aspergilosis karena memiliki aktivitas fungisidal terhadap sebagian besar spesies *Aspergillus* (Lamoth & Calandra, 2022). Obat-obatan seperti vorikonazol, posakonazol, dan isavuconazol bekerja dengan menghambat sintesis ergosterol, komponen penting dalam membran sel jamur. Vorikonazol masih direkomendasikan sebagai terapi awal untuk API, namun posakonazol dan isavuconazol telah menunjukkan efektivitas yang setara dalam uji klinis acak. Isavuconazol memiliki keunggulan berupa toksisitas hati yang lebih rendah, interaksi obat yang lebih minimal, serta profil farmakokinetik yang lebih stabil, sehingga pemantauan kadar obat dalam darah tidak diperlukan secara rutin, tidak seperti pada vorikonazol dan posakonazol (Lamoth & Calandra, 2022).

Namun, resistensi terhadap azol, khususnya pada *Aspergillus fumigatus*, telah menjadi perhatian global, terutama karena mutasi gen *cyp51A* yang berkaitan dengan penggunaan pestisida lingkungan. Pasien dengan infeksi *A. fumigatus* resisten terhadap azol menunjukkan tingkat mortalitas lebih tinggi saat diterapi dengan vorikonazol dibandingkan dengan pasien yang terinfeksi isolat yang sensitif. Amphotericin B, terutama dalam bentuk liposomal, digunakan sebagai terapi lini kedua API dan sebagai terapi utama untuk kasus API yang resisten terhadap azol. Obat ini bekerja dengan mengikat ergosterol sehingga menyebabkan kerusakan membran sel jamur. Meski berspektrum luas dan fungisidal terhadap sebagian besar *Aspergillus*, *A. terreus* diketahui secara intrinsik resisten terhadap amphotericin B (Lamoth & Calandra, 2022). Formulasi lipid dari amphotericin B, seperti liposomal amphotericin B, memberikan efek samping yang lebih ringan dibandingkan dengan formulasi konvensional, khususnya terkait nefrotoksitas. Sementara itu, echinocandin bekerja dengan menghambat enzim beta-glukan sintase yang berperan dalam pembentukan dinding sel jamur. Obat ini hanya tersedia dalam bentuk intravena dan bersifat fungistatik terhadap *Aspergillus*, yang menghambat pertumbuhan tanpa membunuh secara langsung. Echinocandin tidak disarankan sebagai terapi rutin API, kecuali dalam kondisi di mana pasien tidak dapat menerima triazol atau amphotericin B. Kombinasi echinocandin dan vorikonazol bisa digunakan pada kasus I

berat, meskipun efektivitas kombinasinya belum secara konsisten terbukti lebih baik dibandingkan monoterapi vorikonazol. (Lamoth & Calandra, 2022)

Tabel 3. Antijamur Aspergilosis pulmonal

Kelas Antijamur	Obat	Dosis	Penggunaan Terapi	Keterangan Tambahan
Poliena	Deoksikolat amfoterisin B	1–1,5 mg/kg/hari (intravena)	Sebaiknya dihindari; prioritaskan formulasi lipid jika tersedia	Monitor fungsi ginjal dan elektrolit (terutama kalium)
	Amfoterisin B liposomal	3–5 mg/kg/hari (intravena)	Terapi lini kedua API (setelah triazol); pilihan utama di daerah dengan prevalensi tinggi resistensi azol	Pertimbangkan pemberian parasetamol jika terjadi demam atau menggigil
	Amfoterisin B lipid complex	5 mg/kg/hari (intravena)	Terapi API (utamakan bentuk liposomal jika tersedia)	Pertimbangkan terapi alternatif untuk <i>Aspergillus terreus</i>
	Amfoterisin B colloidal dispersion	6 mg/kg/hari (intravena)	Terapi API (utamakan bentuk liposomal jika tersedia)	–
Triazol	Itrakonazol	200 mg 1–2 kali/hari (intravena atau oral)	Terapi aspergilosis paru kronis (APK)	Monitoring TDM (target C_{trough} : 1–4 mg/L)
	Vorikonazol	Intravena: 6 mg/kg 2×/hari (hari ke-1), lalu 4 mg/kg 2×/hari	Terapi API (lini pertama); APK	Monitor fungsi hati (ALT, AST, ALP, GGT, bilirubin); monitor EKG (QT interval); risiko interaksi obat tinggi
		Oral: 400 mg 2×/hari (hari ke-1), lalu 200–300 mg 2×/hari		
	Posakonazol	Intravena/tablet: 300 mg 2×/hari (hari ke-1), lalu 300 mg/hari	Profilaksis atau terapi API; terapi APK (utamakan posakonazol atau vorikonazol)	TDM direkomendasikan (target C_{trough} >1 mg/L untuk terapi; >0,7 mg/L untuk profilaksis); hindari bentuk suspensi oral
	Posakonazol (suspensi)	200 mg 3×/hari		
	Isavuconazol	200 mg 3×/hari (hari ke-1 & 2), lalu 200 mg/hari	Terapi API atau APK	TDM tidak direkomendasikan secara rutin; alternatif untuk spesies seperti <i>A. lentulus</i> atau <i>A. calidoustus</i>
Ekinokandin	Kaspofungin	70 mg (hari ke-1), lalu 50 mg/hari (intravena)	Terapi monoterapi API (lini ketiga setelah triazol dan formulasi lipid amfoterisin B)	–
	Anidulafungin	200 mg (hari ke-1), lalu 100 mg/hari (intravena)	Terapi kombinasi API bersama triazol (pada kasus berat atau GM positif/resisten azol)	–
	Mikafungin	100 mg/hari (intravena)	Sama seperti anidulafungin	–

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan dapat disimpulkan bahwa 1) Aspergilosis pulmonal memiliki spektrum klinis yang luas, tergantung pada status imun pasien. Bentuk penyakit mencakup alergi seperti ABPA, bentuk kronik seperti APK, hingga bentuk invasif yang akut dan mengancam jiwa (API), dengan *Aspergillus fumigatus* sebagai penyebab utama. 2) Pemeriksaan mikrobiologi untuk mendeteksi *Aspergillus* sp. antara lain : metode biakan, deteksi antigen, deteksi antibodi dan tes molekuler. 3) Sampel yang paling sering digunakan dalam kasus aspergilosis adalah Bronchoalveolar Lavage Fluid (BAL). 4) Tatalaksana aspergilosis paru bergantung pada jenis dan tingkat keparahan penyakit. Resistensi terhadap azol menjadi tantangan global, sehingga terapi alternatif seperti amphotericin B liposomal dan echinocandin, serta pengembangan antijamur baru seperti olorofim dan fosmanogepix, menjadi sangat penting untuk kasus resistensi obat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada dosen pembimbing yang telah memberikan arahan, kritik, serta masukan yang sangat berharga. Terimakasih juga kepada peneliti terdahulu yang karyanya menjadi rujukan. Tidak lupa terimakasih kepada keluarga, sahabat, dan rekan sejawat yang senantiasa memberikan motivasi, dorongan, dan doa sehingga artikel ini dapat terselesaikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdel Gawad, K. M. (2021). *Aspergillus fumigatus* and Aspergillosis. *American Journal of Biomedical Science & Research*, 14(6), 495–499. <https://doi.org/10.34297/AJBSR.2021.14.002043>
- Barnes, R. A., White, P. L., Morton, C. O., Rogers, T. R., Cruciani, M., Loeffler, J., & Donnelly, J. P. (2018). Diagnosis of aspergillosis by PCR: Clinical considerations and technical tips. *Medical Mycology*, 56(suppl_1), S60–S72. <https://doi.org/10.1093/mmy/myx091>
- Cadena, J., Thompson, G. R., & Patterson, T. F. (2021). Aspergillosis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 35(2), 415–434. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.008>
- Denning, D. W. (2024). Global incidence and mortality of severe fungal disease. *The Lancet Infectious Diseases*, 24(7), e428–e438. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00692-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00692-8)
- Earle, K., Valero, C., Conn, D. P., Vere, G., Cook, P. C., Bromley, M. J., Bowyer, P., & Gago, S. (2023). Pathogenicity and virulence of *Aspergillus fumigatus*. *Virulence*, 14(1). <https://doi.org/10.1080/21505594.2023.2172264>
- Gaffney, S., Kelly, D. M., Rameli, P. M., Kelleher, E., & Martin-Loeches, I. (2023). Invasive pulmonary aspergillosis in the intensive care unit: current challenges and best practices. *APMIS*, 131(11), 654–667. <https://doi.org/10.1111/apm.13316>
- Garcia-Vidal, C., Peghin, M., Cervera, C., Gudiol, C., Ruiz-Camps, I., Moreno, A., Royo-Cebrecos, C., Roselló, E., de la Bellacasa, J. P., Ayats, J., & Carratalà, J. (2015). Causes of Death in a Contemporary Cohort of Patients with Invasive Aspergillosis. *PLOS ONE*, 10(3), e0120370. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120370>
- Jenks, J. D., Miceli, M. H., Prattes, J., Mercier, T., & Hoenigl, M. (2020). The *Aspergillus* Lateral Flow Assay for the Diagnosis of Invasive Aspergillosis: an Update. *Current Fungal Infection Reports*, 14(4), 378–383. <https://doi.org/10.1007/s12281-020-00409-z>

- Lamoth, F., & Calandra, T. (2022). Pulmonary aspergillosis: diagnosis and treatment. *European Respiratory Review*, 31(166), 220114. <https://doi.org/10.1183/16000617.0114-2022>
- Larkin, P. M. K., Multani, A., Beaird, O. E., Dayo, A. J., Fishbein, G. A., & Yang, S. (2020). A Collaborative Tale of Diagnosing and Treating Chronic Pulmonary Aspergillosis, from the Perspectives of Clinical Microbiologists, Surgical Pathologists, and Infectious Disease Clinicians. *Journal of Fungi*, 6(3), 106. <https://doi.org/10.3390/jof6030106>
- Lass-Flörl, C. (2019). How to make a fast diagnosis in invasive aspergillosis. *Medical Mycology*, 57(Supplement_2), S155–S160. <https://doi.org/10.1093/mmy/myy103>
- Patterson, T. F., Thompson, G. R., Denning, D. W., Fishman, J. A., Hadley, S., Herbrecht, R., Kontoyiannis, D. P., Marr, K. A., Morrison, V. A., Nguyen, M. H., Segal, B. H., Steinbach, W. J., Stevens, D. A., Walsh, T. J., Wingard, J. R., Young, J.-A. H., & Bennett, J. E. (2016). Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 63(4), e1–e60. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw326>
- Rozaliyani, A., Rosianawati, H., Handayani, D., Agustin, H., Zaini, J., Syam, R., Adawiyah, R., Tugiran, M., Setianingrum, F., Burhan, E., Kosmidis, C., & Wahyuningsih, R. (2020). Chronic Pulmonary Aspergillosis in Post Tuberculosis Patients in Indonesia and the Role of LDBio Aspergillus ICT as Part of the Diagnosis Scheme. *Journal of Fungi*, 6(4), 318. <https://doi.org/10.3390/jof6040318>
- Russo, A., Tiseo, G., Falcone, M., & Menichetti, F. (2020a). Pulmonary Aspergillosis: An Evolving Challenge for Diagnosis and Treatment. *Infectious Diseases and Therapy*, 9(3), 511–524. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00315-4>
- Russo, A., Tiseo, G., Falcone, M., & Menichetti, F. (2020b). Pulmonary Aspergillosis: An Evolving Challenge for Diagnosis and Treatment. *Infectious Diseases and Therapy*, 9(3), 511–524. <https://doi.org/10.1007/s40121-020-00315-4>
- Stein, M., Tran, V., Nichol, K. A., Lagacé-Wiens, P., Pieroni, P., Adam, H. J., Turenne, C., Walkty, A. J., Normand, A., Hendrickx, M., Piarroux, R., & Karlowsky, J. A. (2018). Evaluation of three <scp>MALDI</scp> - <scp>TOF</scp> mass spectrometry libraries for the identification of filamentous fungi in three clinical microbiology laboratories in Manitoba, Canada. *Mycoses*, 61(10), 743–753. <https://doi.org/10.1111/myc.12800>
- Takazono, T., & Izumikawa, K. (2018). Recent Advances in Diagnosing Chronic Pulmonary Aspergillosis. *Frontiers in Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01810>
- Tobin EH, Gilotra TS, & Baradhi KM. (n.d.). *Aspergilloma*.
- Ullmann, A. J., Aguado, J. M., Arikan-Akdoglu, S., Denning, D. W., Groll, A. H., Lagrou, K., Lass-Flörl, C., Lewis, R. E., Munoz, P., Verweij, P. E., Warris, A., Ader, F., Akova, M., Arendrup, M. C., Barnes, R. A., Beigelman-Aubry, C., Blot, S., Bouza, E., Brüggemann, R. J. M., ... Cornely, O. A. (2018). Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clinical Microbiology and Infection*, 24, e1–e38. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>
- van de Veerdonk, F. L., Gresnigt, M. S., Romani, L., Netea, M. G., & Latgé, J.-P. (2017). Aspergillus fumigatus morphology and dynamic host interactions. *Nature Reviews Microbiology*, 15(11), 661–674. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.90>
- Wahyuningsih, R., Adawiyah, R., Sjam, R., Prihartono, J., Ayu Tri Wulandari, E., Rozaliyani, A., Ronny, R., Imran, D., Tugiran, M., Siagian, F. E., & Denning, D. W. (2021). Serious fungal disease incidence and prevalence in Indonesia. *Mycoses*, 64(10), 1203–1212. <https://doi.org/10.1111/myc.13304>
- Wiederhold, N. P. (2023). *Antifungal Susceptibility of Yeasts and Filamentous Fungi by CLSI Broth Microdilution Testing* (pp. 3–16). https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3155-3_1