Deteksi *Aspergillus spp.* pada Sputum Penderita dengan Gejala Klinis TB Menggunakan Metode PCR dan Kultur di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar

Detection of *Aspergillus spp*. in Sputum from Patients with Clinical Symptoms of TB Using PCR and Culture Methods at Wahidin Sudirohusodo General Hospital and Hasanuddin University Hospital, Makassar

Oleh:
Sari Asriany
C195202002

Pembimbing 1:
Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D, Sp.MK(K)

Pembimbing 2:

dr. Yoeke Dewi Rasita, M.Ked.Klin, Sp.MK

PROGRAM STUDI MIKROBIOLOGI KLINIK
PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN

2024

Deteksi *Aspergillus spp.* pada Sputum Penderita dengan Gejala Klinis TB Menggunakan Metode PCR dan Kultur di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Spesialis

Program Studi Mikrobiologi Klinik

Disusun dan diajukan oleh

SARI ASRIANY

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS MIKROBIOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR

2024

HALAMAN PENGESAHAN

KARYA AKHIR

DETEKSI *Aspergillus sp.* PADA SPUTUM PENDERITA DENGAN GEJALA KLINIS TB MENGGUNAKAN METODE PCR DAN KULTUR DI RSUP WAHIDIN SUDIROHUSODO DAN RSPTN UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR

Disusun dan diajukan oleh:

SARI ASRIANY

No.Pokok : C195202002

Telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Tesis

Pada Tanggal 3 Juni 2024

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat

Menyetujui
Komite Penasehat

Pembimbing Utama	Pembimbing Anggota
Prof.dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., Sp.MK (K)	**dr. Yocke Dewi Rosita, M.Ked.Klin,Sp.MK**

Kepala Program Studi Mikrobiologi Klinik UNHAS	Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS
Prof.dr. Mochammad Hatta, Ph.D.,Sp.MK (K)	**Prof. Dr. dr. Haerani Rasyid, M.Kes., Sp.PD-KGH., Sp.GK**
NIP. 19570416 198503 1 001	NIP. 19680530 199603 2 001

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : dr. Sari Asriany

Nomor Pokok : C195202002

Program Studi : Mikrobiologi Klinik

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "Deteksi Aspergillus spp. Pada sputum penderita dengan gejala klinis Tb menggunakan metode PCR dan kultur di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar" ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, dan bukan merupakan pengambilan tulisan atau pemikirian orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 02 Desember 2024

Yang menyatakan,

dr. Sari Asriany

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa atas kasih-Nya sehingga tesis dengan judul “Deteksi *Aspergillus sp.* pada Sputum Penderita dengan gejala klinis TB Menggunakan Metode PCR dan Kultur di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar“ dapat terselesaikan dengan baik. Ucapan terima kasih yang sebesar- besarnya juga saya sampaikan kepada:

1. Prof. dr. Muh. Nasrum Massi, Ph.D., Sp.M.K,Bakt.(K) sebagai penasehat utama yang telah membimbing dan mengarahkan penulis dalam penyusunan tesis ini.
2. dr.Yoeke Dewi Rasita, M.Ked.Klin.,Sp.MK selaku anggota penasehat yang telah meluangkan waktu membimbing dan mengarahkan dalam penyusunan tesis ini
3. dr. Firdaus Hamid, Ph.D., Sp.M.K., Bakt.(K) selaku Sekretaris Program Studi Mikrobiologi Klinik dan juga selaku tim penilai yang telah meluangkan waktu dan memberi saran perbaikan tesis ini.
4. Dr.dr.Muh.Ilyas,Sp.PD.KP.,Sp.P (K), FINASIM selaku tim penilai yang telah meluangkan waktu dan memberi saran perbaikan tesis ini.
5. dr. Lisa Tenriesa, M.Med., Sc., Sp.M.K. selaku tim penilai yang telah meluangkan waktu dan memberi saran perbaikan tesis ini.
6. dr. Baedah Madjid, Sp.MK.,SubSp.Vir.(K) yang telah meluangkan waktu membimbing dan mengarahkan dalam penyusunan tesis ini.
7. Para dosen dan teman-teman Prodi Mikrobiologi Klinik atas bantuan, dukungan dan dorongan semangatnya.
8. Kedua Orang tua serta keluarga besar atas dukungan yang diberikan selama menempuh pendidikan PPDS.

Penulis persembahkan tesis ini sebagai rasa terima kasih yang tulus. Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga kami mengharapkan kritik dan saran untuk perbaikannya.

Makassar, November 2024

Sari Asriany

ABSTRAK

SARI ASRIANY. *Deteksi Aspergillus spp. pada Sputum Penderita dengan gejala klinis TB Menggunakan Metode PCR dan kultur di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar* (dibimbing oleh Muhammad Nasrum Massi dan Yoeke Dewi Rasita).

Aspergillus spp. adalah genus jamur yang tersebar luas di lingkungan dan dapat menyebabkan berbagai jenis infeksi pada manusia. Aspergillus paru menunjukkan gejala klinis yang mirip dengan tuberkulosis (TB), seperti batuk kronis, hemoptisis (batuk darah, sesak napas, dan penurunan berat badan). Penelitian ini bertujuan mengetahui adanya infeksi jamur Aspergillus spp. pada sputum penderita dengan gejala klinis TB di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar. Sebanyak 110 sampel sputum penderita dengan gejala klinis TB paru di laboratorium Mikrobiologi Klinik Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo dan Rumah Sakit Universitas Hasanuddin. Sampel dianalisis dengan metode PCR menggunakan ASAP1 dan ASAP 2 sebagai dua primer oligonukleotida yang dirancang untuk deteksi genus Aspergillus dan pemeriksaan kultur sebagai metode konfirmasi. Jenis penelitian bersifat deskriptif dengan pendekatan *cross sectional study*, Analisis statistik digunakan untuk menghitung proporsi berdasarkan faktor-faktor risiko (karakteristik pasien). Sampel diambil dari pasien dengan usia rata-rata 36,67 tahun. Hasi penelitian menunjukkan bahwa dari 110 sampel yang diuji, 25 (22.7%) menunjukkan hasil PCR positif untuk Aspergillus spp., sedangkan 85 (77,3%) menunjukkan hasil PCR negatif. Dari hasil kultur ditemukan 8 (7,2%) sampel menunjukkan pertumbuhan Aspergillus, sedangkan 102 (92.6%) tidak menunjukkan pertumbuhan. Dengan demikian, penelitian ini menunjukkan bahwa metode PCR dapat mendeteksi Aspergillus spp, pada sampel sputum pasien dengan gejala klinis TB paru. Metode kultur digunakan sebagai metode konfirmasi yang lebih spesifik. Kombinasi penggunaan PCR dan kultur memberikan pendekatan diagnostik yang lebih komprehensif. PCR dapat digunakan sebagai skrining awal karena dapat mendeteksi Aspergillus spp. dalam waktu singkat, sedangkan kultur digunakan untuk melakukan konfirmasi. Hasil penelitian ini menekankan pentingnya penggunaan PCR sebagai metode utama dalam diagnosis infeksi Aspergillus spp. Pengembangan protokol diagnostik yang menggabungkan PCR dan kultur dapat meningkatkan deteksi dini dan pengobatan yang tepat untuk infeksi Aspergillus spp.

Kata kunci: Aspergillus spp., tuberkulosis, Polymerase Chain Reaction (PCR), kultur. Sputum

ABSTRACT

SARI ASRIANY. *Detection of Aspergillus spp. in Sputum Samples of Patients with Clinical Symptoms of TB Using PCR and Culture Methods at Wahidin Sudirohusodo Hospital and Hasanuddin University Hospital Makassar* (supervised by Muhammad Nasrum Massi and Yoeke Dewi Rasita)

Aspergillus spp. is a genus of fungi widely distributed in the environment and can cause various types of infections in humans. Pulmonary aspergillosis exhibits clinical symptoms similar to tuberculosis (TB), such as chronic cough, hemoptysis (coughing up blood), shortness of breath, and weight loss. This study aims to detect Aspergillus sp infection in sputum samples of patients with clinical symptoms of TB at Wahidin Sudirohusodo Hospital and Hasanuddin University Hospital, Makassar. This research analyzed 110 sputum samples from patients with clinical symptoms of pulmonary TB at the clinical microbiology laboratories of Wahidin Sudirohusodo Hospital and Hasanuddin University Hospital. The samples were analyzed using the Polymerase Chain Reaction (PCR) method with ASAP1 and ASAP2 as two oligonucleotide primers designed for detecting the Aspergillus genus, with culture examination as a confirmatory method. Statistical analysis was conducted descriptively with a cross-sectional approach, calculating proportions based on risk factors (patient characteristics). Samples were collected from patients with an average age of 36.67 years. The results show that of the 110 samples tested, 25 (22.7%) are PCR-positive for Aspergillus spp., while 85 (77.3%) are PCR- negative. From the culture results, 8 (7.2%) samples show Aspergillus growth, while 102 (92.6%) show no growth. In conclusion, this study demonstrates that the PCR method can detect Aspergillus spp. in sputum samples of patients with clinical symptoms of pulmonary TB. The culture method serves as a more specific confirmatory method. Combining PCR and culture provides a more comprehensive diagnostic approach. PCR can be used as an initial screening tool due to its rapid detection capability, while culture is used for confirmation. The findings of this study highlight the importance of PCR as a primary method for diagnosing Aspergillus spp. infections. Developing diagnostic protocols that combine PCR and culture can enhance early detection and appropriate treatment for Aspergillus spp. infections.

Keywords: aspergillus spp., tuberculosis, Polymerase Chain Reaction (PCR), culture, sputum.

DAFTAR ISI

		Halaman
HALAMAN JUDUL		i
HALAMAN PENGESAHAN		ii
UCAPAN TERIMA KASIH		Iii
ABSTRAK		vi
ABSTRACT		vii
DAFTAR ISI		viii
DAFTAR TABEL		x
DAFTAR GAMBAR		xi
DAFTAR LAMPIRAN		xiii
DAFTAR ISTILAH, RINGKASAN DAN LAMBANG		xivi
BAB I PENDAHULUAN		2
1.1	Latar Belakang	2
1.2	Rumusan Masalah	2
1.3	Pertanyaan Penelitian	3
1.4	Tujuan Penelitian	3
1.4.1	Tujuan Umum	4
1.4.2	Tujuan Khusus	4
1.5	Manfaat Penelitian	5
1.5.1	Manfaat Teoritis	5
1.5.2	Manfaat Aplikatif	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA		6
2.1	Suspek TB Paru	6
2.1.1	Definisi	6
2.1.2	Gejala klinis	6
2.1.3	Prosedur diagnosis	7
2.2	Aspergillus sp.	7
2.2.1	Definisi	10
2.2.2	Morfologi Aspergillus sp.	10
2.2.3	Kelompok Aspergillus	11
2.2.3.1	Aspergillus flavus	11
2.2.3.2	Aspergillus fumigatus	11
2.2.3.3	Aspergillus nigra	12
2.3	Aspergillosis	12
2.3.1	Definisi	12
2.3.2	Etiologi	13
2.3.3	Epidemiologi	14
2.3.4	Patogenesis	15
2.3.5	Gejala Klinis	16
2.3.5.1	Non Invasif Aspergillosis	17
2.3.5.2	Invasif aspergillosis	17
2.3.6	Penyebab	22
2.3.7	Faktor resiko	22
2.3.8	Diagnosa laboratorium	22
2.3.8.1	Spesimen dan Pemeriksaan mikroskopik	23
2.3.8.2	Serologi	23
2.3.8.3	PCR (*Polymerase Chain Reaction*)	23
2.3.8.4	Peraawatan dan Pengobatan	26
2.3.9	Pencegahan	26
2.4	Kerangka Teori	27
BAB III	**KERANGKA KONSEP DAN DEFINISI OPERASIONAL**	28

BAB IV METODE PENELITIAN 29
4.1 Metode Penelitian 29
4.1.1 Jenis Penelitian 29
4.2 Waktu dan Tempat Penelitian 29
4.2.1 Waktu Penelitian 29
4.2.2. Tempat Penelitian 29
4.3 Populasi dan Subyek Penelitian 29
4.3.1 Populasi Penelitian 30
4.3.2. Subyek Penelitian 30
4.4 Kriteria Subyek Penelitian 28
4.4.1 Kriteria Inklusi 28
4.4.2. Kriteria Eksklusi 28
4.5 Jumlah Subyek Penelitian 30
4.6 Cara Pengambilan Subyek Penelitian 31
4.7 Alur Penelitian 32
4.8 Alat dan Bahan Penelitian 33
4.9 Prosedur Penelitian 33
4.10 Cara Pengambilan Data 37
4.11 Pengolahan dan Analisis Data 38
BAB V HASIL,PEMBAHASAN DAN HAMBATAN PENELITIAN 43
5.1 Hasil Penelitian 43
5.2 Pembahasan Hasil 50
5.3 Hambatan Penelitian 54
BAB VI PENUTUP 56
6.1 Kesimpulan 56
5.2 Saran 56
DAFTAR PUSTAKA 57
LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Nomor Urut		Halaman
Tabel 3.1	**Kerangka Konsep**	28
Tabel 4.2	**Alur Penelitian**	34
Tabel 5.1	**Karakteristk Sampel Penelitian**	43
Tabel 5.2	**Proporsi Temuan Aspergillus dengan menggunakan PCR**	44
Tabel 5.3	**Proporsi Temuan Aspergillus dengan menggunakan Kultur**	45
Tabel 5.4	**Kontingensi Hasil PCR dan Kultur**	46

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
2.1	*Aspergillus flavus*	10
2.2	*Aspergillus fumigatus*	10
2.3	*Aspergillus niger*	11
2.4	*Aspergillus terreus*	12

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Arti dan Penjelasan
TB	Tuberculosis
PCR	Polymerase Chain Reaction
APK	Aspergillosis Paru Kronik
NTM	Non Tuberculosis mycobaterium
DNA	Deoxyribonucleic acid
IMT	Index Massa Tubuh
HIV	Human immunodeficiency virus
BAL	Bronchial alveolar lavage
TCM	Tes Cepat Molekuler.
BJH	Biopsi Jarum Halus
MGIT	Mycobacteria Growth Indicator Tube
WHO	World Health Organization
NAAT	Nucleic Acid Amplification Test
CSF	Cairan cerebrospinal
OAT	Obat Anti Tuberkulosis
ABPA	Aspergillosis Bronkopulmonal Alergi
PPOK	Penyakit Paru Obstruksi Kronik
SDA	Saboraud Dextrose Agar
LPCB	Lactophenol cotton blue
PMN	Polimorfonuklear
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
RSPTN	Rumah Sakit Pendidikan Tinggi Nasional
IUATLD	International Union AgainTuberculosis and Lung Diseas

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar belakang

Aspergillus spp. adalah genus jamur yang tersebar luas di lingkungan dan dapat menyebabkan berbagai jenis infeksi pada manusia. Aspergillosis adalah infeksi yang disebabkan oleh jamur dari genus Aspergillus. Infeksi ini dapat terjadi dalam berbagai bentuk, termasuk aspergillosis paru kronis (CPA) dan aspergillosis invasif, yang sering kali menunjukkan gejala klinis yang mirip dengan tuberkulosis (TB), seperti batuk kronis, hemoptisis (batuk darah), sesak napas, dan penurunan berat badan. Karena gejala yang mirip, sering kali salah didiagnosis sebagai TB. Aspergillosis paru kronis adalah infeksi jamur paru yang parah dan kurang terdiagnosis dengan perkiraan populasi pasien hingga 3 juta orang di seluruh dunia dan kematian hingga 80% atau lebih tinggi dalam 5 tahun (Denning et al., 2016).Di Indonesia, prevalensi CPA setelah TB paru diperkirakan mencapai angka yang signifikan. revalensi CPA di Indonesia diperkirakan mencapai 378.700 kasus. Namun, data spesifik tentang prevalensi CPA di antara pasien dengan gejala klinis mirip TB di Indonesia masih memerlukan penelitian lebih lanjut.(Wahyuningsih et al.2018),

Tuberkulosis (TB) dan aspergillosis adalah dua kondisi kesehatan yang dapat saling berhubungan, terutama pada individu dengan sistem kekebalan tubuh yang melemah atau yang memiliki riwayat TB paru-paru yang telah diobati. Gejala klinis aspergillosis paru-paru, sering kali mirip dengan gejala TB. Hal ini menyebabkan kesulitan dalam diagnosis yang tepat antara kedua kondisi ini, terutama di daerah dengan tingkat kejadian TB yang tinggi. Perbedaan antara aspergillosis dan TB sangat penting untuk manajemen klinis yang efektif, karena kesalahan diagnosis dapat mengakibatkan pengobatan yang tidak tepat dan peningkatan morbiditas serta mortalitas pasien.Diagnosis yang tepat penting untuk mengarahkan penanganan yang sesuai dan mencegah komplikasi yang serius.(Kosmidis & Denning (2015)

Meskipun ada metode diagnostik yang tersedia untuk aspergillosis paru-paru, seperti kultur jamur, pemeriksaan mikroskopis,dan tes serologi, namun metode ini memiliki keterbatasan, termasuk waktu yang diperlukan untuk hasil dan sensitivitas yang rendah. Oleh karena itu, pengembangan metode diagnosa yang cepat, sensitif, dan spesifik untuk deteksi *Aspergillus sp.* pada penderita dengan gejala klinis TB menjadi penting.(Horvath,et al.2000). Metode identifikasi yang cepat dan

andal harus menjadi pertimbangan klinisi di Rumah Sakit untuk dipilih dalam keperluan mencapai tujuan mendeteksi *Aspergillus spp,*, karena jumlah spesies jamur patogen yang diketahui menginfeksi pasien dengan gangguan sistem kekebalan terus bertambah (Millon et al.2011). Untuk mengidentifikasi *Aspergillus* spp. dari spesimen klinis sebagai agen penyebab sering membutuhkan pembuktian yang harus dilakukan dengan andal untuk menyingkirkan keraguan saat menemukannya dari spesimen sputum yang diperiksa.(Millon et al.2011).

Sistem identifikasi berbasis *Polymerase Chain Reaction* (PCR) merupakan alat yang ampuh dalam hal memfasilitasi diagnosis infeksi pada tahap awal, dan memungkinkan pengendalian yang cepat terhadap infeksi jamur paru yang sulit. Belum adanya data penelitian yang menunjukkan proporsi koinfeksi jamur *Aspergillus sp*, pada penderita TB Paru di Makassar sehingga menjadi sangat perlu untuk mencari tahu proporsi temuan *Aspergillus spp* pada penderita TB Paru di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar menggunakan metode PCR.

Di Indonesia, khususnya di Makassar, penyakit TB masih merupakan masalah kesehatan masyarakat yang signifikan, RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar merupakan dua institusi kesehatan utama di wilayah tersebut yang melayani pasien dengan gejala klinis TB. Namun, data tentang prevalensi aspergillosis paru-paru di wilayah ini masih terbatas.

Dengan demikian, penelitian ini bertujuan untuk melakukan deteksi *Aspergillus spp.* pada sputum penderita dengan gejala klinis TB di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar menggunakan metode PCR dan kultur sebagai konfirmasi. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam meningkatkan diagnosis dan penanganan pasien dengan gejala klinis TB, serta dapat menjadi dasar untuk pengembangan strategi pengendalian yang lebih efektif. Hasil penelitian ini akan menjadi dasar yang kuat untuk pengembangan strategi diagnostik dan terapeutik yang lebih baik, khususnya di wilayah dengan prevalensi TB yang tinggi seperti Makassar.

1.2 Rumusan masalah

Dari uraian latar belakang di atas, maka perlu dilakukan penelitian dengan rumusan masalah sebagai berikut: Apakah terdapat infeksi jamur *Aspergillus spp*. pada penderita dengan gejala klinis TB dengan metode *Polymerase Chain Reaction* (PCR) di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar.

1.3 Pertanyaan Penelitian

1. Berapakah proporsi temuan infeksi jamur *Aspergillus spp. y*ang dideteksi menggunakan PCR pada penderita dengan gejala klinis TB di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Berapakah proporsi temuan infeksi jamur *Aspergillus spp y*ang dideteksi menggunakan kultur sputum penderita dengan gejala klinis TB di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Hasanuddin Makassar.
3. Apakah terdapat perbedaan distribusi temuan infeksi jamur *Aspergillus spp. y*ang dideteksi menggunakan PCR dibandingkan dengan kultur pada penderita dengan gejala klinis TB di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar?

1.4 Tujuan Penelitian

1.4.1 Tujuan Umum

Tujuan umum dari penelitian ini adalah untuk mengetahui adanya infeksi jamur *Aspergillus spp*. pada penderita dengan gejala klinis TB dengan metode PCR di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar.

1.4.2 Tujuan Khusus

1. Menghitung proporsi temuan infeksi jamur *Aspergillus spp.* yang dideteksi menggunakan metode PCR, dari sputum penderita dengan gejala klinis TB di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Menghitung proporsi temuan infeksi jamur *Aspergillus spp.* yang dideteksi menggunakan kultur sputum penderita gejala klinis TB di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar.
3. Untuk mengetahui perbedaan distribusi temuan infeksi jamur *Aspergillus spp. y*ang dideteksi menggunakan PCR dibandingkan dengan kultur pada penderita dengan gejala klinis TB di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar.

1.5 Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

a. Dapat menambah pengetahuan mengenai pendekatan diagnosis dan upaya pencegahan infeksi jamur *Aspergillus spp*. pada penderita dengan gejala klinis TB di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar.
b. Sumber informasi untuk meneliti lebih lanjut terkait penelitian mengenai perbedaan proporsi temuan infeksi jamur *Aspergillus sp,* yang diperiksa dari jenis spesimen yang berbeda dengan metode deteksi yang berbeda pada penderita suspek TB Paru di Rumah Sakit.

1.5.2 Manfaat Aplikatif

a. Sumber referensi dan bahan masukan untuk perkembangan ilmu kesehatan, dan dapat menambah data awal atau data dasar mengenai infeksi jamur *Aspergillus spp.* pada penderita dengan gejala klinis TB paru di RSUP Wahidin Sudirohusodo dan RSPTN Universitas Hasanuddin Makassar.
b. Pentingnya deteksi jamur pada pasien-pasien dengan gejala klinis TB Paru untuk melihat dampak koinfeksi TB Paru dengan jamur oportunistik (khususnya *Aspergillus spp.*)

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Suspek TB Paru

2.1.1 Definisi

Suspek TB paru adalah individu yang menunjukkan gejala klinis dan hasil pemeriksaan yang mengindikasikan kemungkinan infeksi tuberkulosis paru. Gejala dan tanda klinis yang umum ditemui pada suspek TB paru dapat menyerupai berbagai penyakit paru lainnya, sehingga memerlukan investigasi lebih lanjut untuk diagnosis definitif.(Nahid, P,et al,2016).

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Penyakit ini terutama menyerang paru-paru tetapi dapat menyebar ke organ tubuh lainnya. Meskipun telah banyak upaya dilakukan untuk mengendalikan TB, penyakit ini tetap menjadi masalah kesehatan global yang serius. Menurut laporan World Health Organization (WHO), diperkirakan sekitar 10 juta orang jatuh sakit akibat TB pada tahun 2020, dan 1,5 juta di antaranya meninggal dunia . Diagnosis TB paru seringkali menantang karena gejala klinisnya dapat menyerupai penyakit paru lainnya. Oleh karena itu, identifikasi suspek TB paru sangat penting untuk pengobatan dan pencegahan penyebaran penyakit.(WHO,2019).

3.1.2 Gejala Klinis

Gejala TB paru dapat bervariasi tetapi umumnya mencakup:

1. Batuk Berkepanjangan,batuk yang berlangsung selama 2-3 minggu atau lebih.
2. Batuk ini bisa disertai dengan dahak atau darah.Hemoptisis **(**batuk berdarah}, meskipun tidak selalu terjadi pada semua kasus.
3. Demam ringan yang sering terjadi pada malam hari, disertai dengan keringat malam.
4. Penurunan berat badan yang signifikan tanpa sebab yang jelas.
5. Rasa lelah dan lemah yang berkepanjangan tanpa sebab yang jelas.Nyeri dada yang dapat memburuk dengan bernapas dalam atau batuk.

    -

2.1.3 Prosedur Diagnosis untuk Suspek TB Paru

Untuk mendiagnosis TB paru pada individu yang dicurigai, beberapa langkah diagnostik yang umum dilakukan meliputi:

1. **Anamnesis dan Pemeriksaan Fisik:**
    a. Menggali riwayat gejala, riwayat kontak dengan penderita TB, serta faktor risiko lainnya (misalnya, kondisi imunosupresi, riwayat perjalanan ke daerah endemik TB).
    b. Pemeriksaan fisik untuk mencari tanda-tanda fisik yang konsisten dengan TB.
2. **Pemeriksaan Sputum:**
    a. **Mikroskopis:** Pemeriksaan dahak dengan pewarnaan Ziehl-Neelsen untuk mendeteksi keberadaan bakteri tahan asam (BTA).
    b. **Kultur:** Kultur sputum untuk Mycobacterium tuberculosis merupakan standar emas untuk diagnosis TB, meskipun memerlukan waktu yang lebih lama.
    c. **PCR:** Teknik Polymerase Chain Reaction (PCR) untuk deteksi DNA Mycobacterium tuberculosis, memberikan hasil yang lebih cepat dan spesifik.
3. **Pemeriksaan Radiologis:**
    a. **Foto Thorax (X-Ray):** Untuk mencari gambaran yang mendukung TB paru, seperti infiltrat pada lobus atas paru, kavitas, atau nodul.
    b. **CT Scan:** Digunakan untuk evaluasi yang lebih rinci jika diperlukan.
4. **Uji Tuberkulin (Mantoux Test) atau IGRA (Interferon-Gamma Release Assays):**
    a. Mengukur reaktivitas imun terhadap antigen Mycobacterium tuberculosis.

Kriteria suspek TB Paru

1. Riwayat Paparan**:** Individu yang memiliki riwayat paparan atau kontak dengan seseorang yang diketahui menderita TB, terutama jika kontak tersebut adalah kasus TB paru yang aktif.

2. Riwayat Medis**:** Individu dengan riwayat medis yang mendukung diagnosis TB, seperti riwayat penurunan berat badan yang tidak dijelaskan, riwayat infeksi HIV atau kondisi medis lain yang melemahkan sistem kekebalan tubuh.

3. Pemeriksaan Fisik**:** Temuan fisik yang mendukung diagnosis TB paru, seperti adanya tanda-tanda gangguan pernapasan, krepitasi pada paru-paru, atau pembesaran kelenjar getah bening.

4. Hasil Pemeriksaan Tambahan**:** Hasil pemeriksaan tambahan, seperti hasil pemeriksaan dahak yang menunjukkan adanya kuman TB, atau tes tuberkulin yang menunjukkan reaksi positif. (Centers for Disease Control and Prevention,2020).

Diagnosis yang tepat sangat penting dalam penanganan TB paru. Salah diagnosis dapat menyebabkan keterlambatan pengobatan, meningkatkan risiko penularan, dan memperburuk hasil klinis..(Getahun, H.,et al,2005)

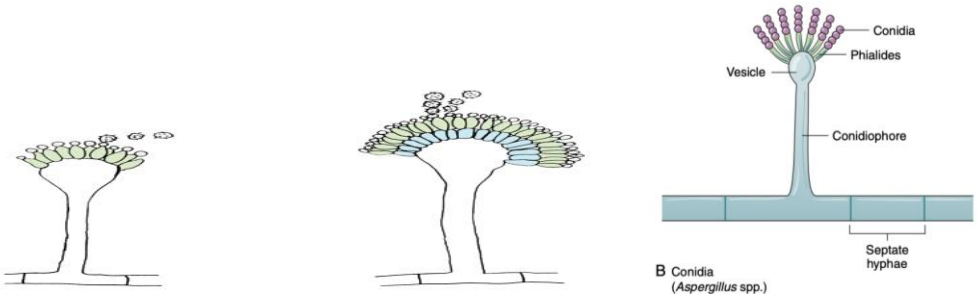
2.2 *Aspergillus spp.*

2.2.1 Definisi

Aspergillus spp, adalah jenis jamur yang bersifat eukariotik. Jamur *Aspergillus* tersebar diseluruh dunia. Konidianya dapat hidup di tanah dan di udara, sehingga spora jamur selalu dapat terhirup oleh manusia. Ciri-ciri jamur *Aspergillus spp.*, secara mikroskopis yaitu memiliki hifa bersepta dan bercabang, konidia muncul dari *foot cell* (miselium yang bengkak dan berdinding tebal) dan akan muncul konida membentuk rantai berwarna hijau,coklat dan hitam (Jawetz,et al 2018).

2.2.2 Morfologi Aspergillus spp.

Aspergillus mempunyai hifa selebar 2,8-8 µm, bercabang seperti pohon atau kipas dan miselium bercabang, sedangkan hifa yang muncul diatas permukaan merupakan hifa fertil, koloninya berkelompok, konidiofora berseptat atau nonsepta yang muncul dari sel kaki, pada ujung hifa muncul sebuah gelembung, pada sterigma muncul konidium- konidium yang tersusun berurutan mirip bentuk untaian mutiara, konidium-konidium ini berwarna (hitam, coklat, kuning tua, hijau) yang memberi warna tertentu pada jamur.(Sarah K,et al,2017)



Gambar 2.1 Morfologi kepala konidial pada Aspergillus (Sumber : Sarah K,et al,2017, Descriptions of Medical Fungi)

Aspergillus spp. adalah jenis jamur udara yang berserabut. Spesies *Aspergillus* sangat aerobik dan ditemukan pada hampir semua lingkungan yang kaya oksigen, dimana mereka umumnya tumbuh sebagai jamur pada permukaan substrat, sebagai akibat dari ketegangan oksigen tinggi. Koloninya berwarna hitam, hijau, kuning atau coklat *Aspergillus spp.* dapat tumbuh dengan cepat, memproduksi hifa *aerial* yang membawa struktur konidia yang khas yaitu konidiafora yang panjang dengan vesikel-vesikel terminal dimana phialid menghasilkan rantai konidia basipetal. Spesies ini diidentifikasi menurut perbedaan morfologis dalam struktur ini, yang meliputi ukuran, bentuk, tekstur dan warna konidia (Larone, D. H. 2018)

Aspergillus spp. merupakan organisme saprofit yang hidup bebas, diketahui terdapat dimana-mana dan dapat tumbuh pada semua substrat. Pertumbuhannya akan terhambat bila bahan dan koloninya berkelompok dan berkembang dengan konidiospora, konidiospora terbentuk secara bebas dan ujungnya mengembang. Konidia berangkai-rangkai dan bentuknya bulat. Jamur *Aspergillus spp.* tersebar diseluruh dunia. Konidianya dapat hidup di tanah dan di udara. Sehingga spora jamur selalu dapat terhirup oleh manusia. Terjadi infeksi *Aspergillus spp.* pada manusia lebih berperan pada faktor daya imunitas penderita dibandingkan virulensi jamurnya sendiri. Saluran nafas atas merupakan organ yang paling sering terkena infeksi jamur *Aspergillus spp., Aspergillus spp.* merupakan jamur yang bersifat berbahaya, dapat menghasilkan mitotoksin/aflatoksin yang dapat menyerang sistem syaraf pusat mempengaruhi hati dan ginjal, dapat menyebabkan gangguan pernapasan bahkan dapat menyebabkan kematian. (Larone, D. H. 2018)

Infeksi *Aspergillus* pada manusia pertama kali ditemukan pada pertengahan tahun 1800, dan pada tahun 1729 *Micheli di Florence* menemukan genus *Aspergillus* untuk pertama kali. Kemudian pada tahun 1856 *Virchow* menggambarkan secara rinci gambaran mikroskopis *Aspergillus* dan melaporkan bahwa jenis jamur *Aspergillus* dapat menyebabkan penyakit pada manusia. (Bennett, J. W., and M. Klich 2019).

2.2.3 Kelompok *Aspergillus spp.* dapat digolongkan menjadi :

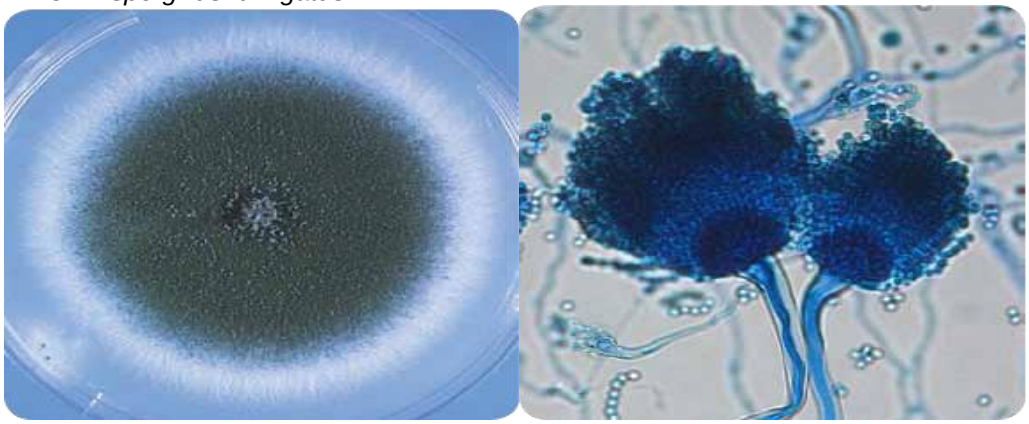
2.2.3.1 Aspergillus flavus

Konidia jamur ini membentuk skerotia dan memiliki warna kuning hingga hijau. Awalnya berwarna kuning tetapi dengan cepat menjadi cerah hingga kuning kehijauan seiring bertambahnya usia.

Kepala konidial biasanya memancar, kemudian membelah untuk membentuk kolom longgar. (Sarah K,et al,2017)

Gambar 2.2 *Aspergillus flavus* (*a) culture and (b) conidial head morphology* (Sumber : Sarah K,et al,2017, *Descriptions of Medical Fungi*)

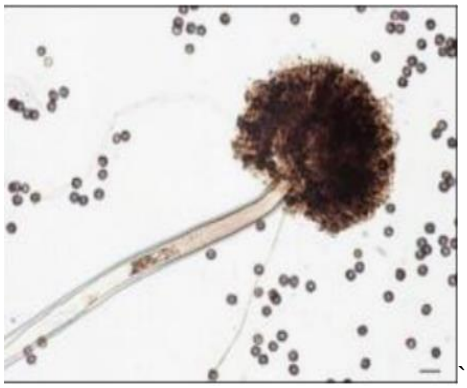
2.2.3.2 *Aspergillus fumigatus*



Gambar 2.3 *Aspergillus fumigatus (a) culture and (b) conidial head morphology* (Sumber : Sarah K,et al,2017, *Descriptions of Medical Fungi*)

2.2.3.3 *Aspergillus niger*

Konidia atas mempunyai berwarna hitam, hitam kecoklatan, atau coklat violet. Konidiofora halus, tidak berwarna atau tegak berwarna coklat kuning. Vesikel berbentuk globosa dengan bagian atas membesar, bagian ujung seperti batang kecil. Konidia kasar menunjukan lembaran atau pita bahkan berwarna hitam coklat (Sarah K,et al,2017).



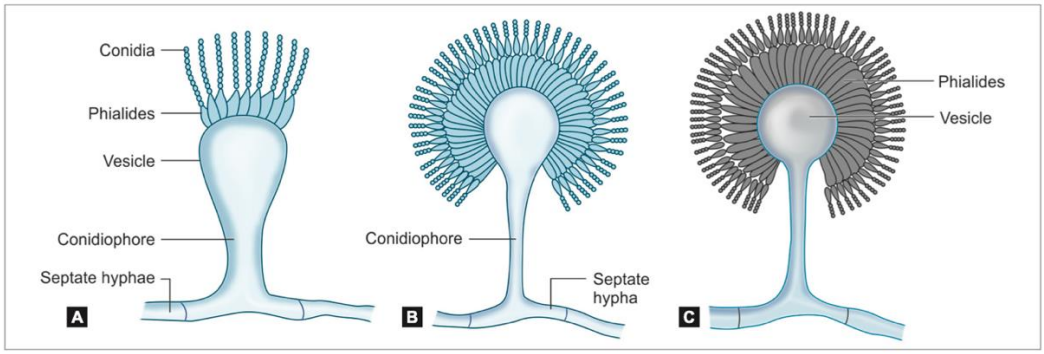
Gambar 2.4 *Aspergillus niger (a) culture and (b) conidial head morphology.* (Sumber : Sarah K,et al,2017, *Descriptions of Medical Fungi*)

2.2.3.4 *Aspergillus terreus*

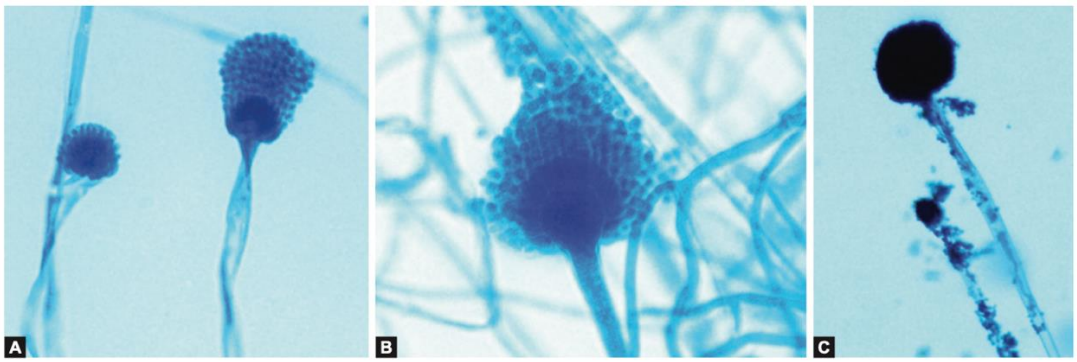
Bagian atas kolumner, kelabu pucat atau terbayang-bayang dan agak terang. sterigmata. Konidia kecil halus, berbentuk globosa sampai agak elips. (Sarah K,et al,2017).

Gambar 2.5 *Aspergillus terreus (a) culture and (b) conidial head morphology* (Sumber : Sarah K,et al,2017, *Descriptions of Medical Fung*

2.2.3.5 Ciri Mikroskopis *Aspergillus spp.*

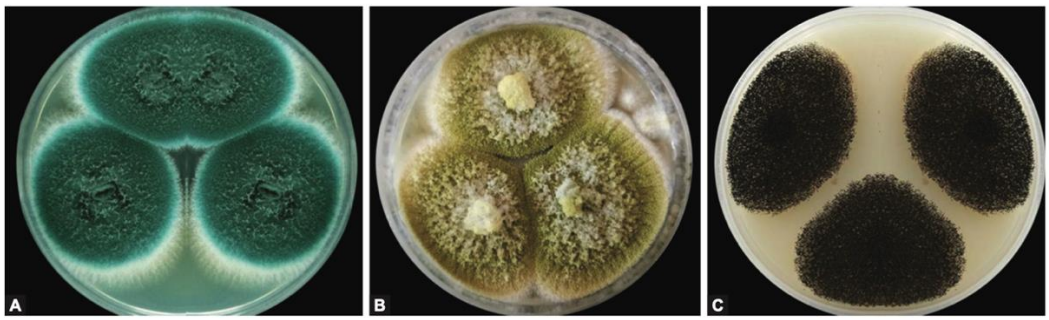


Gambar 2.6 Konidasi varicus *Aspergillus* spesies :**A**.*A.fumigatus*;**B.***A.flavus*;**C**.*A.niger* sumber :Sastry and Bhat, 2021**)**



Gambar 2.7 Gambar mikroskopis (LPCB mount): **A**.*A.fumigatus*;**B.***A.flavus*;**C**.*A.niger*(sumber :Sastry and Bhat, 2021**)**

2.2.3.6 Ciri Koloni *Aspergillus spp.*



Gambar 2.8 : *Aspergillus* (koloni pada SDA): **A**.*A.fumigatus*;**B.***A.flavus*;**C**.*A.niger* (sumber :Sastry and Bhat, 2021**)**

2.3 *Aspergillosis*

2.3.1 Definisi

Aspergillosis adalah penyakit yang disebabkan oleh infeksi jamur dari genus Aspergillus, terutama Aspergillus fumigatus. Jamur ini umumnya ditemukan di lingkungan, seperti tanah, tanaman, dan bahan organik yang membusuk. Aspergillosis dapat memengaruhi berbagai bagian tubuh, tetapi paling sering trjadi pada saluran pernapasan, termasuk paru-paru.(Bennett,et al 2019)

2.3.2 Etiologi

Etiologi Aspergillus merujuk pada faktor-faktor yang berkaitan dengan penyebab infeksi atau penyakit yang disebabkan oleh jamur dari genus Aspergillus, terutama Aspergillus fumigatus. Beberapa faktor yang berkontribusi terhadap etiologi Aspergillus meliputi:

1. Paparan Lingkungan: Jamur Aspergillus secara alami ditemukan di lingkungan, termasuk tanah, tanaman, dan bahan organik yang membusuk. Paparan terhadap spora Aspergillus di udara dapat terjadi di berbagai tempat, terutama di lingkungan yang lembab dan berdebu.

2. Imunokompromis: Individu dengan sistem kekebalan tubuh yang melemah, seperti pasien dengan HIV/AIDS, penerima transplantasi organ, atau yang menjalani kemoterapi, memiliki risiko lebih tinggi terkena infeksi Aspergillus. Kekebalan tubuh yang rendah membuat mereka lebih rentan terhadap infeksi jamur yang biasanya dapat ditangkal oleh sistem kekebalan tubuh yang sehat.

3. Penyakit Kronis: Beberapa kondisi medis kronis, seperti penyakit paru-paru kronis, asma, atau fibrosis kistik, dapat meningkatkan risiko terkena infeksi Aspergillus. Gangguan struktural atau fungsi paru-paru membuat individu lebih rentan terhadap invasi jamur Aspergillus.

4. Paparan Profesional: Beberapa pekerjaan atau profesi, seperti pekerja konstruksi, peternak unggas, atau petani, dapat meningkatkan risiko paparan terhadap spora Aspergillus, yang dapat menyebabkan infeksi atau reaksi alergi.

5. Penggunaan Steroid: Penggunaan jangka panjang steroid atau imunosupresan lainnya dapat mengganggu fungsi sistem kekebalan tubuh, meningkatkan risiko terkena infeksi Aspergillus pada individu yang menggunakan obat-obatan ini.(Bennett, J. W., & Klich, M. 2003)

Faktor-faktor ini bersama-sama memengaruhi etiologi Aspergillus dengan meningkatkan risiko terkena infeksi atau penyakit yang disebabkan oleh jamur tersebut. Penting untuk diingat bahwa banyak individu terpapar Aspergillus tanpa mengalami infeksi atau penyakit yang parah, karena sistem kekebalan tubuh yang sehat dapat menahan pertumbuhan jamur dan mencegah perkembangan penyakit. .(Bennett, J. W., & Klich, M. 2003)

2.3.3 Epidemiologi

Masuknya spora jamur *Aspergillus* pada manusia umumnya melalui inhalasi dan masa inkubasinya tidak diketahui, *Aspergillus* dapat mengenai semua ras dan semua jenis kelamin dengan perbandingan yang sama dan dapat mengenai semua usia (Tutar N,et al,2013). Istilah Aspergillosis digunakan untuk infeksi yang disebabkan oleh genus *Aspergillus (*Barnes PD,2016).

Satu study menghitung bahwa 2,5% orang dewasa yang menderita asma juga memiliki ABPA yaitu sekitar 4,8 juta orang diseluruh dunia. diperkirakan 400.000 juga memiliki Aspergillosis paru kronis (CPA), 1,2 juta orang lainnya diperkirakan memiliki CPA setelah tuberkulosis, dan lebih dari 70.000 orang diperkirakan memiliki CPA sebagai komplikasi sarkoidosis. Aspergillosis invasif jarang terjadi dan terjadi pada orang dengan gangguan kekebalan. Perkiraan insiden berbasis populasi pertama untuk Aspergillosis invasif diperoleh dari pengawasan laboratorium yang

dilakukan di San Francisco Bay Area selama 1992-1993 dan menyarankan tingkat tahunan 1 sampai 2 kasus Aspergillosis per 100.000 populasi. Jumlah rawat inap terkait Aspergillosis invasif di Amerika Serikat meningkat rata-rata 3% per tahun selama 2000-2013. Hampir 15.000 rawat inap terkait *Aspergillosis* terjadi di Amerika Serikat pada tahun 2014 (CDC, 2019).

Meskipun Aspergillus invasif jarang terjadi, ini merupakan infeksi serius dan dapat menjadi penyebab utama kematian pada pasien dengan gangguan sistem imun. Misalnya, sebuah studi prospektif besar menemukan bahwa kelangsungan hidup satu tahun untuk orang yang menderita Aspergillosis invasif adalah 59% diantara penerima transplantasi organ dan 25% diantara penerima transplantasi sel punca. Dalam tinjauan sistematis studi otopsi unit perawatan intensif, aspergillosis adalah salah satu dari empat diagnosis paling umum teratas yang kemungkinan menyebabkan kematian (CDC, 2019)

2.3.4 Patogenesis

Respon patologis yang disebabkan oleh spesies genus *Aspergillus* bervariasi dalam tingkat keparahan jalur klinis dan dapat terjadi sebagai infeksi primer maupun sekunder (Denning DW,et al,2003). Di dalam paru makrofag alveolus mampu menelan dan menghancurkan konidia. Akan tetapi, makrofag dari hewan yang diberi kortikosteroid atau pasien luluh imun telah berkurang kemampuannya mengatasi inokulum. Didalam paru, konidia membengkak dan tumbuh hingga menghasilkan hifa yang cenderung menyerang kavitas yang sudah ada sebelumnya (aspergilloma atau bola jamur) atau pembuluh darah (Jawetz, et al,2018).

Infeksi *Aspergillus* pada umumnya didapat dengan cara inhalasi konidia keparu-paru walaupun cara yang lain dapat juga dijumpai seperti terpapar secara lokal akibat luka operasi, kateter intravenous yang terkontaminasi. Aspergillosis Invasif jarang dijumpai pada pasien immunokompeten. Spesies *Aspergillus* pada umumnya memproduksi toksin/mikotoksin yang dapat berperan pada manifestasi klinis yaitu aflatoxins, achratoxin *A,fumagillin* dan gliotoxins. Gliotoxins dapat menurunkan fungsi makrofag dan neutrophil. (Patterson TF,2003). Jenis gangguan kesehatan yang disebabkan *Aspergillus* antara lain reaksi alergi, infeksi paru-paru, dan infeksi pada organ lain. *Aspergillus sp* dapat menyebabkan penyakit aspergillosis terutama *Aspergillus fumigatus* dan *Aspergillus flavus* yang dapat meneyebabkan radang granulomatosis pada bronchus, telinga, selaput lendir mata, kadang-kadang pada kulit dan subkutan pada tulang, dan paru-paru (Depkes RI,2016). Beberapa tipe aspergillosis antara lain :

1. **Allergik Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) :** Terjadi ketika *Aspergillus* menyebabkan peradangan di paru-paru dan gejala alergi seperti batuk dan mengi, tetapi tidak menyebabkan infeksi (Argawai R,et al,2013).
2. **Allergik Aspergillus Sinusitis** : Terjadi ketika *Aspergillus* menyebabkan peradangan pada sinus dan gejala infeksi sinus (drainase,tersumbat,sakit kepala) tetapi tidak menyebabkan infeksi (Glass D and Amedee RG,2011).

3. **Azole-Resistant *Aspergillus fumigatus* :** Terjadi ketika salah satu spesies *Aspergillus, A.fumigatus*, menjadi kebal terhadap obat-obatan tertentu yang digunakan untuk mengobatinya. Pasien dengan infeksi resisten mungkin tidak membaik dengan pengobatan (Denning DW,et al,2003).
4. **Aspergilloma :** Terjadi ketika bola *Aspergillus* tumbuh diparu-paru atau sinus tetapi biasanya tidak menyebar kebagian tubuh yang lain. Aspergilloma juga disebut “fungus ball” (Lee SH,et al,2004).
5. **Aspergillosis paru kronis** : Terjadi ketika infeksi *Aspergillus* menyebabkan rongga diparu-paru,dan dapat menjadi kondisi jangka panjang (3 bulan atau lebih). Satu atau lebih bola jamur (aspergilloma) juga dapat hadir diparu-paru (Denning DW,et al,2003).
6. **Cutaneus (skin) Aspergillosis :** Terjadi ketika *Aspergillus* masuk kedalam tubuh melalui luka pada kulit (misalnya, setelah operasi atau luka bakar) dan menyebabkan infeksi, biasanya pada oarang yang memiliki sistem kekebalan yang lemah. Aspergillosis kulit juga dapat terjadi jika Aspergillosis invasif menyebar ke kulit dari tempat lain ditubuh, seperti paru-paru (Van Burik JA,et al,2003).
7. **Aspergillus Invasif :** Terjadi ketika *Aspergillus* menyebabkan infeksi serius, dan biasanya menyerang orang yang memiliki sistem kekebalan tubuh yang lemah , seperti orang yang menjalani transplantasi sel punca. Aspergillus Invasif paling sering menyerangf paru-paru, tetapi juga dapat menyebar kebagian lain dari tubuh (Jawetz,et al,2016).

2.3.5 Gejala Klinis

Aspergillosis disebabkan oleh jamur yang masuk kedalam tubuh melalui saluran pernapasan yang biasanya tidak sengaja terhirup. Istilah aspergillosis secara umum meliputi kelompok penyakit yang gambaran klinisnya melibatkan paru-paru, yaitu:

2.3.5.**1 Non Invasive Aspergillosis**

a. Allergic Bronkhopulmonary Aspergillosis (ABPA)

Penyakit ini umumnya ditemukan pada penyandang asma bronkhial dan asma. Pada penderita ini kambuh pada eksaserbasi demam. *Aspergillus* proliferasi pada mukus yang pekat dan biasanya intiltrat terlihat pada rontgen *Mucous Plug* diekspeltorasikan dan eosinofili pada darah sering dijumpai. Eksaserbasi berulang *aspergillosis* alergik secara bertahap akan merusak mukosa bronkhus clan menyebabkan terjadinya bronkiekatasis sekunder (Dandachi D, Wilson DR,2018).

Alergi terhadap spesies *Aspergillus* biasanya terlihat pada induvidualis atopik dengan peningkatan kadar *imunoglobulin E*, sekitar 10-20% penderita asma bereaksi terhadap *A.fumigatus*. Kondisi ini merupakan bentuk asma dengan eosinofilia paru yang bermanifestasi sebagai episode obstruksi bronkial dan konsolidasi paru, jamur tumbuh di saluran udara untuk menghasilkan sumbat mukus dari miselium jamur yang akan menghalangi segmen jaringan paru-paru dan, ketika dibatukkan, merupakan ciri diagnostik (David Greenwood,et al,2012). Gejala klinis alergi bronkopulmoner

aspergillosis (ABPA) mirip dengan gejala asma,antara lain: mengi, sesak napas, batuk dan demam (Stevens DA,et al:2003).

b. Pulmonary Aspergiloma

Aspergiloma terjadi ketika konidia terhirup masuk kedalam kavitas yang sudah ada, lalu tumbuh dan menghasilkan banyak hifa didalam rongga paru yang abnormal tersebut (Jawetz, et al,2016).Gejala klinis sering asimptomatik, tetapi dapat juga dijumpai batuk yang kronis, dispneu, malaise, dan berat badan menurun, kelelahan dan hemoptisis (Jawetz, et al,2016).

2.3.5.2 Invasif *Aspergillosis*

a. *Aspergillosis Nekrotikans*

Bentuk ini adalah bentuk antara Aspergilloma dan Aspergillosis invasif. Infeksi umumnya pada penderita usia menengah atau perokok lama yang mengalami kerusakan jaringan paru akibat rokok. Jamur tumbuh pada rongga udara yang abnormal dan perlahan-lahan menginvasi dan merusak paru menyebabkan terjadinya kavitas fibrotik yang biasanya terdapat pada lobus atas (Kousha,et al,2011).

b. Aspergillosis Invasif Pulmonary

Aspergillosis dengan bentuk invasif ini sering dijumpai pada penderita dengan gangguan imun dan netropeni merupakan faktor predisposisi yang penting. Spora terinhalasi menyebabkan pneumonia jamur yang dapat menyebarkan ke tempat-tempat yang jauh. Gambaran rontgen dapat berubah secara cepat dari normal menjadi abnormal Infiltrat biasanya bilateral, berbentuk bulat dan noduler (Kontoyiannis D.P.et al,2002)

1. Akut Invasif Pulmonary Aspergillus

Faktor predisposisi yaitu dijumpainya neutropenia terutama pada pasien leukemia atau penerima transplantasi sumsum tullang belakang, mendapat pengobatan kortikosteroid, sitotoksik kemoterapi, pasien dengan AIDS atau penyakit kronik granulomatous. Gambaran klinis yang umumnya dijumpai yaitu batuk yang non-produktif, demam (gagal memberikan respon terhadap pengobatan dengan antibiotik berspektrum luas) tetapi pada pasien yang mendapat terapi dengan kortikosteroid biasanya tidak disertai demam, dyspneu, nyeri dada yang pleuritic, haemoptisis dapat dijumpai (Richardson MD et al ,1995).

2. Kronik Invasif Pulmonary Aspergillus

Perkembangannya biasanya lambat (tidak progresif), semi invasive. Lebih jarang dijumpai dibandingkan akut invasive Pulmonary Aspergillus. Sering dijumpai pada pasien AIDS, chronic granulotomatous disease, sarcoidosis, diabetes mellitus, dan pada individu yang

immunokompeten. Pasien sering mengeluhkan batuk kronis yang non-produktif disertai dengan haemoptisis, demam yang tidak begitu tinggi, berkurangnya berat badan dan malaise (Richardson MD ,1995).

c. Tracheobronchitis

Dijumpai pada pasien AIDS dan pasien penerima transplantasi paru. Gambaran klinis yaitu dyspnoe, wheezing tetapi pada beberapa pasien dapat disertai batuk dan demam. Beberapa pasien meninggal akibat penyumbatan trachea atau bronchus atau penyakitnya berkembang menjadi *Disseminated Aspergillosis* (Waish,T.J,et al,2015)

c. Sinusitis

Infeksi *Aspergillus* pada rongga sinus dan hidung pada pasien immunokompromais selalu berupa akut invasif rhinosinusitis. Gambaran klinisnya tidak spesifik yang biasanya berupa demam, batuk, epistaksis, adanya discharge pada sinus dan sakit kepala. Sering penyakit ini meluas kedaerah yang berdekatan seperti palatum, orbita dan otak. Angka kematian yang tinggi dijumpai pada pasien leukemia yang mengalami remisi dengan pengobatan maintenance sekitar 20% dan lebih dari 100% pada pasien leukemia yang relaps atau sedang mendapat transplantasi sumsum tulang belakang (Richardson MD and Warnock DW,1997).

e. Disseminated Aspergillosis

1. Cerebral Aspergillosis

Cerebral Aspergillosis merupakan invasif Aspergillosis *yang* ke 2 yang sering dijumpai sekitar 10-20% kasus. Kebanyakan Cerebral Aspergillosis terjadi akibat penyebaran secara hematogenous dari paru-paru dibandingkan akibat penyebaran langsung dari nasal sinus. Gambaran klinis pada umumnya tidak spesifik berupa defisit neorologik yang fokal, mental status yang alteration dan sakit kepala. Lesi otak yang multipel dengan infark disertai dengan cerebral arterial trombosis dapat menyebabkan gejala fokal neurologik dan dapat meningkatkan tekanan cairan cerebrospinal (CSF), (Adenis,et.al,2017)

2. Endocarditis Aspergillosis

Dapat dijumpai pada pasien yang melakukan operasi jantung terbuka. Tempat yang paling sering dijumpai yaitu pada katup aorta dan mitral. Murmur dari jantung dapat dijumpai pada sekitar 50-90% pasien dan sekitar 80% kasus dapat terjadi emboli yang menyumbat arteri terutama pada otak.(Waish,T.J,2015)

3. Osteomyelitis Aspergillosis

Merupakan kasus yang jarang dijumpai dan biasanya perluasannya akibat adanya lesi di paru-paru. Tempat yang sering dikenai yaitu tulang rusuk dan tulang punggung. Pada pasien dewasa yang immunokompromais tempat yang sering dijumpai adalah tulang punggung tetapi perluasan organisma melalui hematogen sering dijumpai. Osteomyelitis Aspergillosis dapat juga terjadi akibat inokulasi dari organisma ketika dilakukan proses operasi. (Waish,T.J,et al,2015)

4. Endopthalmitis

Merupakan kasus yang jarang dijumpai tetapi pernah dilaporkan pada pengguna obat narkotika, pasien endokarditis dan penerima transplantasi organ. Hal ini dapat timbul akibat trauma pada mata ataupun perluasan secara hematogen dari paru. Gambaran klinisnya berupa sakit pada mata dan dapat mengganggu penglihatan. Pada pemeriksaan dijumpai adanya iridosiklitis, vitritis, retinal haemorrahage dan abses.(Patterson, T. F., 2017)

5. Cutaneous Aspergillosis

Merupakan manifestasi Disseminated Aspergillosis yang jarang, dijumpai pada 10% pasien. Cutaneous Aspergillosis dap*at* berupa :

a. Primary Cutaneous Aspergillosis

Lesi pada pasien muncul didekat atau disekitar tempat masuknya kateter intravena. Dari hasil laporan diketahui berhubungan juga dengan penutupan secara oklusif, armboard, kain khas yang tidak steril, plester yang digunakan untuk membalut gips, inokulasi secara langsung akibat trauma kulit, luka bakar dan dilakukannya tindakan bedah (Van Burik J.A,et al,1998)

b. Secondary Cutaneous Aspergillosis

Lesi terjadi akibat penyebaran infeksi secara langsung pada pasien Pulmonary aspergillosis maupun penyebaran secara hematogen. Hal ini dapat dijumpai sekitar 5% pada pasien Aspergillosis invasive (Lubis, 2009).
Cutaneus aspergillosis dapat dijumpai pada :

1. Pasien HIV

Dari hasil laporan dijumpai primary cutaneous Aspergillosis pada pasien HIV/AIDS dengan lesi berupa nodular cutaneous Aspergillosis. Lesi terletak dibawah plester yang digunakan sebagai balutan di dekat tempat masuknya kateter intravenous. (Van Burik J.A,et al,1998)

2. Pasien immunokompromais non–HIV

a). Korban luka bakar

Cutaneous Aspergillosis selalu melibatkan pasien dengan luka bakar yang luasnya 50-60% dari seluruh area permukaan tubuh dan dapat terjadi pada hari ke 50-60 setelah mendapat luka bakar (biasanya pada hari ke 10-35). Kulit yang mengalami luka bakar merupakan tempat masuknya organisma *Aspergillus*. Dari laporan hasil penelitian diketahui 0,4% dari luka bakar, kulit akan mendapat infeksi organisma *Aspergillus.* (Stevens, D. A.,et al,2011)

b). Neonatus

Dilaporkan dijumpainya kasus primary cutaneous Aspergillosis pada *preterm infant* dengan berat badan lahir 800-1500 gr pada hari ke 5 - 30 setelah kelahiran. Semua kasus diakibatkan oleh kerusakan fungsi barier kulit akibat pemakaian tape adhesive, tape adhesive yang berhubungan dengan *chest tube*, penekanan dibawah *sensor pulse oximetry* dan posisi supine dalam waktu yang lama. Lesi cutaneous aspergillosis pada neonatus berupa papul, nodul, pustul dan ulkus. Kematian pada neonatus akibat terjadinya *secondary Disseminated spergillosis* pada hari ke 18 dan 32 setelah kelahiran.(Azzari.C,et al,2011)

c). Pasien kanker

Dari hasil laporan diketahui *Cutaneous Aspergillosis* dapat dijumpai lebih dari 50 pasien kanker dan kebanyakan pasien menderita leukemia tetapi dapat juga dijumpai pada pasien aplastik anemia, astrocytoma, chronic granulomatous disease dan pasien agranulocytosis yang mendapat pengobatan dengan antithymocyte globulin. Lebih dari 85% pasien kanker mendapat primary cutaneous Aspergillosis *b*erhubungan dengan pemasangan kateter intravena, armboard ataupun plester yang digunakan untuk mempertahankannya (Burik JAH dan Colven R, 1998).

d). Penerima transplantasi sumsum tulang belakang

Laporan mengenai Cutaneous Aspergillosis pada pasien penerima transplantasi sumsum tulang belakang sangat sedikit dilaporkan. Diketahui bahwa neutropenia merupakan faktor resiko untuk terjadinya Cutaneous Aspergillosis pada penerima transplantasi sumsum tulang belakang. Biasanya dijumpainya lesi kulit yang multiple (Burik JAH dan Colven R, 1998).

e). Penerima organ transplantasi

Primary cutaneous Aspergillosis dapat dijumpai pada luka operasi pasien tranplantasi ginjal atau hepar dan biasanya jumlah neutrophil normal. Terjadi akibat plester ataupun tempat masuknya kateter intravena (Burik JAH dan Colven R, 1998).

2.3.6. Penyebab

Aspergillosis tidak menular dari orang ke orang. Penyebab aspergillosis dari infeksi *Aspergillus,* jamur *Aspergillus* tidak dapat dihindari. Jamur dapat ditemukan dalam daun membusuk, kompos, pohon-pohon dan tanaman biji-bijian. Sedangkan di dalam ruangan, spora dapat berkembang di

ruangan AC, saluran pemanas, isolasi, beberapa makanan dan rempah-rempah. Paparan harian terhadap *Aspergillus* biasanya tidak menimbulkan masalah bagi orang yang memiliki sistem imun yang sehat. Jika spora jamur terhirup, sel-sel pada sistem kekebalan tubuh (yang sehat) akan mengepung dan menghancurkan spora jamur tersebut. Tetapi pada orang-orang yang memiliki sistem kekebalan tubuh yang lemah karena sakit atau berada di bawah kendali obat imunosupresan, tubuh hanya memiliki sedikit sel yang melawan spora tersebut sehingga *Aspergillus* dapat mengambil alih kontrol sistem, menyerang paru-paru dan bahkan menyerang bagian tubuh lain.(Kosmidis, C., & Denning, D. W, 2015).

2.3.7 Faktor Resiko

Faktor resiko terjadinya *Aspergillosis* adalah :

1. Mengidap asma atau fibrosis kistik berisiko untuk mengalami Aspergillosis Bronkopulmonal Alergi *(*ABPA).
2. Mengidap penyakit paru , seperti *Tuberkulosis* (TBC) berisiko untuk mengidap Aspergilloma.
3. Mengidap penyakit paru, seperti TBC,PPOK, ataupun sarcoidosis berisiko terkena CNPA.
4. Menjalani transplantasi organ atau dengan system imun yang sangat rendah, misalnya menjalani terapi kanker, ataupun mengalami obat steroid jangka panjang atau dosis tinggi berisiko terkena Aspergillosis invasive (Denning, et al., 2003).

2.3.8 Diagnosa Laboratorium

2.3.8.1 Spesimen, Pemeriksaan Mikroskopis, dan Biakan.

Sputum, spesimen saluran napas lainnya, dan jaringan biopsi paru merupakan spesimen yang baik. Sampel darah jarang menunjukkan hasil positif. Pada pemeriksaan sputum langsung dengan KOH, atau dalam potongan histologis, hifa spesies *Aspergillus* berhialin, bersekat , dan lebarnya seragam (sekitar 4 μm) serta bercabang secara dikotomi. Spesies *Aspergillus* tumbuh beberapa hari di kebanyakan medium pada suhu ruang. Spesies dikenali menurut morfologi struktur konodianya (Jawetz,et al 2016).

2.3.8.2 Serologi

Uji ID untuk memeriksa presipitin terhadap *Aspergillus fumigatus* menunjukkan hasil positif pada lebih dari 80% penderita aspergiloma atau bentuk alergik aspergilosis, tetapi uji antibodi tidak berguna dalam menegakkan diagnosis aspergilosis invasif. Pada aspergilosis invasif, uji serologi terhadap galaktomanan dinding sel dalam sirkulasi bersifat diagnostik, meskipun tidak seluruhnya spesifik untuk aspergilosis. Selain pemeriksaan galaktomanan dalam darah, deteksi β-glukan juga membantu dalam diagnosis dalam diagnosis aspergillus invasif dan kandidiasis (Jawetz,et al 2016).

2.3.8.3 PCR (*Polymerase Chain Reaction*)

PCR (*Polymerase Chain Reaction*) merupakan teknik molekuler yang digunakan untuk mengamplifikasi suatu urutan DNA yang spesifik pada genom Metode PCR spesimen sputum dapat dijadikan alternatif untuk diagnosis *Aspergillosis. Polymerase Chain Reaction* (PCR) untuk mendeteksi *Aspergillus sp.,* dari spesimen klinis, termasuk jaringan, dan cairan *lavage bronchoalveolar* ditawarkan oleh berbagai laboratorium (Muller F.M & Warner,K.E,2000).

PCR adalah suatu teknik yang melibatkan beberapa tahap yang berulang (siklus) dan pada setiap siklus terjadi duplikasi jumlah target DNA untai ganda. Untai ganda DNA *templat* (*unamplified DNA*) dipisahkan dengan denaturasi termal dan kemudian didinginkan hingga mencapai suatu suhu tertentu untuk memberi waktu pada primer menempel (*anneal primers*) pada daerah tertentu dari target DNA. *Polimerase* DNA digunakan untuk memperpanjang primer (*extend primers*). Umumnya keadaan ini dilakukan antara 20 – 40 siklus. Target DNA yang diinginkan (*short "target" product*) akan meningkat secara eksponensial setelah siklus keempat dan DNA non-target (*long prod- uct*) akan meningkat secara linier (Vergidis P.,et al, 2020)

Ada tiga tahapan penting dalam proses *Polymerase Chain Reaction* atau PCR yang selalu terulang dalam 30-40 siklus dan berlangsung dengan cepat :

1. *Denaturasi*

Di dalam proses PCR, denaturasi awal dilakukan sebelum *enzim taq polimerase* ditambahkan ke dalam tabung reaksi. Denaturasi DNA merupakan proses pembukaan DNA untai ganda menjadi DNA untai tunggal. Ini biasanya berlangsung sekitar 3 menit, untuk meyakinkan bahwa molekul DNA terdenaturasi menjadi DNA untai tunggal. Denaturasi yang tidak lengkap mengakibatkan DNA mengalami renaturasi (membentuk DNA untai ganda lagi) secara cepat, dan ini mengakibatkan gagalnya proses PCR. Adapun waktu denaturasi yang terlalu lama dapat mengurangi aktifitas *enzim taq polymerase*. Aktifitas enzim tersebut mempunyai waktu paruh lebih dari 2 jam, 40 menit, 5 menit masing- masing pada suhu 92,5°C, 95°C dan 97,5°C (Zhang.Y,2018)

1. *Annealing* (penempelan primer)

Kriteria yang umum digunakan untuk merancang primer yang baik adalah bahwa primer sebaiknya berukuran 18 – 25 basa, mengandung 50 – 60 % G+C dan untuk kedua primer tersebut sebaiknya sama. *Sekuens* DNA dalam masing-masing primer itu sendiri juga sebaiknya tidak saling berkomplemen, karena hal ini akan mengakibatkan terbentuknya struktur sekunder pada primer tersebut dan mengurangi efisiensi PCR. Waktu *annealing* yang biasa digunakan dalam PCR adalah 30 – 45 detik. Semakin panjang ukuran primer, semakin tinggi temperaturnya. Kisaran temperatur penempelan yang digunakan adalah antara 36°C sampai dengan 72°C, namun suhu yang biasa dilakukan itu adalah antara 50 – 60°C. (Taylor, S. C., & Farr, A. G. 2006).

2. Pemanjangan Primer (*Extention)*

Selama tahap ini *taq polymerase* memulai aktivitasnya memperpanjang DNA primer dari ujung 3'. Kecepatan penyusunan nukleotida oleh enzim tersebut pada suhu 72°C diperkirakan 35 – 100 nukleotida/detik, bergantung pada buffer, pH, konsentrasi garam dan molekul DNA target. Dengan demikian untuk produk PCR dengan panjang 2000 pasang basa, waktu 1 menit sudah lebih dari cukup untuk tahap perpanjangan primer ini. Biasanya di akhir siklus PCR waktu yang digunakan untuk tahap ini diperpanjang sampai 5 menit sehingga seluruh produk PCR diharapkan terbentuk DNA untai ganda (Taylor, S. C., & Farr, A. G. 2006).

PCR adalah teknologi canggih yang dapat mendeteksi DNA dengan cara amplifikasi DNA. Hasil pemeriksaan PCR dapat membantu menegakkan diagnosa sepanjang pemeriksaan tersebut dikerjakan dengan cara yang benar dan sesuai dengan standart internasional. Keunggulan PCR dikatakan sangat tinggi, hal ini didasarkan atas spesifitas, efisiensi dan keakuratannya. (Taylor, S. C., & Farr, A. G. 2006)

2.3.8.4 Perawatan dan pengobatan

Perawatan dan pengobatan *Aspergillosis* dapat dilakukan dengan cara :

1. Observasi: Aspergilloma biasanya tidak membutuhkan pengobatan dan obat-obatan biasanya tidak efektif dalam mengobati massa jamur ini terus berkembang (Barnes and Marr, 2006).

2. Kortikosteroid oral: Tujuan mengobati alergi Aspergilosis bronkopulmoner adalah untuk mencegah asma yang sudah ada atau memburuknya *cystic fibrosis.* Cara terbaik untuk melakukannya adalah dengan kortikosteroid oral. Obat anti-jamur tidak membantu untuk alergi Aspergilosis bronkopulmoner*,* tetapi dapat dikombinasikan dengan kortikosteroid untuk mengurangi dosis steroid dan meningkatkan fungsi paru-paru (Barnes and Marr, 2006).

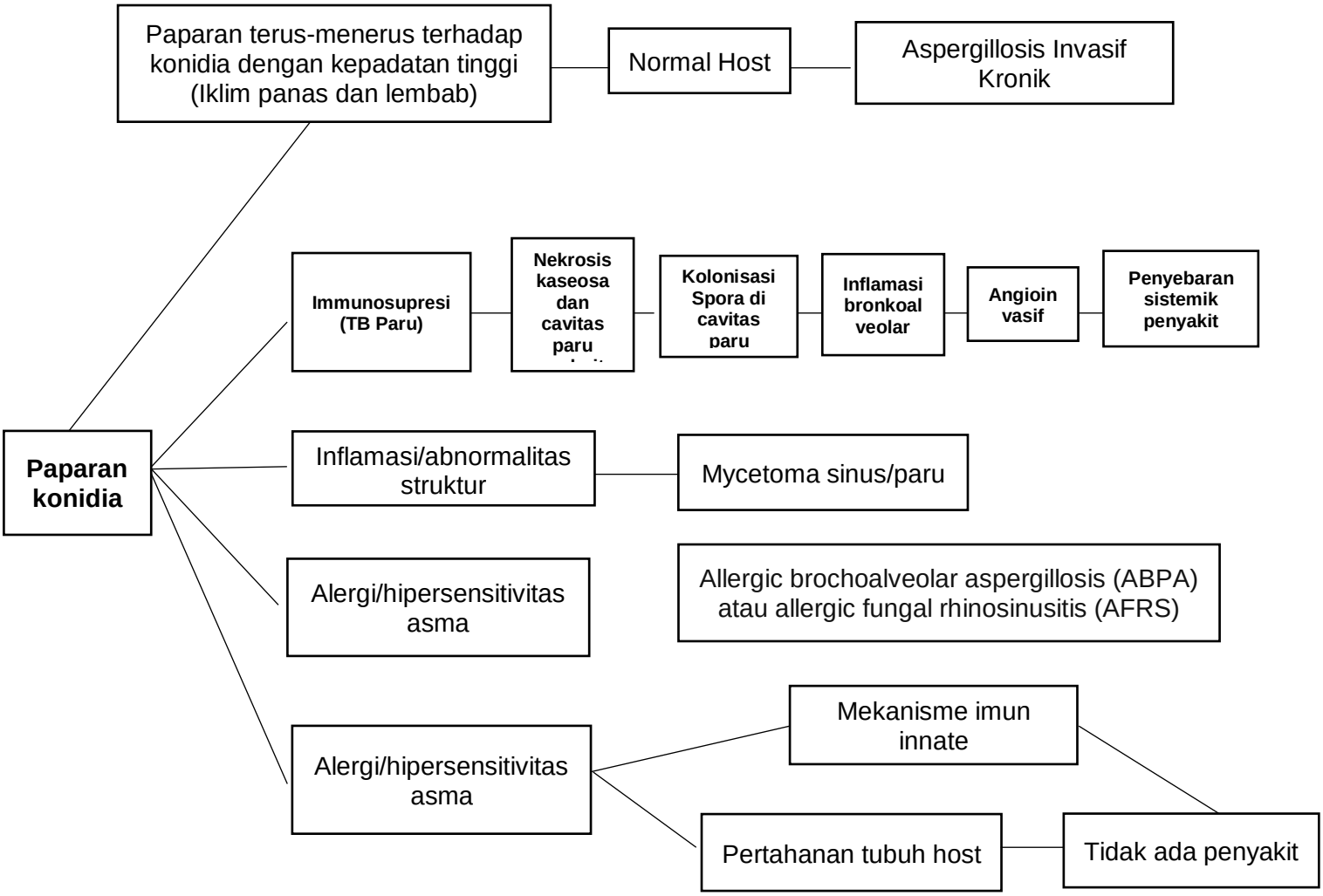
3. Obat anti- jamur: Obat ini adalah pengobatan standar untuk Aspergillosis paru invasif. Secara historis, obat yang sering digunakan adalah amfoterisin B, tetapi obat yang lebih baru vorikonazol , kini lebih disukai karena tampaknya menjadi lebih efektif dan mungkin memiliki efek samping yang lebih sedikit. Semua obat anti-jamur dapat

menyebabkan masalah serius seperti kerusakan hati atau ginjal. Obat juga dapat berinteraksi dengan obat lain jika diberikan kepada orang-orang dengan sistem imun lemah (Barnes and Marr, 2006).

4. Operasi: Karena obat anti-jamur tidak cukup untuk mengatasi aspergilloma yang parah, operasi untuk mengangkat massa jamur adalah pilihan pengobatan pertama yang diperlukan ketika terjadi pendarahan di paru-paru. Karena operasi sangat berisiko, dokter mungkin menyarankan embolisasi sebagai gantinya. Dalam embolisasi, pengobatan biasanya embolisasi umumnya dianggap sebagai pengobatan sementara.(Denning, D. W., & Bromley, M. J.2015)

2.3.9 Pencegahan

Aspergillus cukup sulit untuk dicegah karena jamur penyebab infeksi ini ada dilingkungan sekitar dan bisa dengan mudah terhirup. Namun ada beberapa cara yang bisa dilakukan untuk mengurangi resiko tejadinya aspergillosis, terutama bagi orang dengan sistem kekebalan tubuh yang lemah, diantaranya :

1. Hindari beraktivitas ditempat yang rentan ditumbuhi jamur.
2. Selalu kenakan masker dan pakaian yang tertutup ditempat yang berisiko memicu paparan jamur.
3. Jika harus bersentuhan dengan tanah atau pupuk, pastikan untuk selalu menggunakan sarung tangan.
4. Hindari hal yang bisa menyebabkan ruangan menjadi lembab, seperti menjemur pakaian basah didalam kamar (Stevens,D.A. et al,2011).

2.4. Kerangka Teori