

ASPERGILLOMA PADA TUBERKULOSIS PARU: *LITERATURE REVIEW*

Aspergilloma in Pulmonary Tuberculosis: Literature Review

Wily Arianto^{1*}, Rohani Lasmaria²

¹Program Pendidikan Dokter Spesialis Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi,
Fakultas Kedokteran, Universitas Riau

²Fakultas Kedokteran, Universitas Riau

*Email: wilyarianto146@gmail.com

ABSTRACT

Indonesia ranking among the top six countries with the highest TB burden. In the aftermath of pulmonary TB, fungal infections, particularly those caused by Aspergillus species, have emerged as a notable complication. The predominant species, Aspergillus fumigatus, is responsible for a spectrum of conditions ranging from invasive to noninvasive aspergillosis. This literature review aims to provide an exhaustive analysis of post-TB pulmonary aspergilloma, a clinical condition characterized by the growth of Aspergillus fungal balls within pre-existing lung cavities. Utilizing databases such as PubMed, Science Direct, EBSCO, Emerald, Scopus, and Google Scholar, and employing keywords such as "tuberculosis," "aspergillus," "aspergilloma," and "pulmonary," we meticulously applied the PICO framework and the CRAAP (Currency, Relevance, Authority, Accuracy, and Purpose) criteria to select 20 pertinent articles. The findings indicate that pulmonary aspergilloma manifests in approximately 11% to 17% of individuals post-TB treatment, presenting a clinical spectrum from asymptomatic to severe, life-threatening hemoptysis. Classification into simple and complex aspergilloma is based on specific clinical and radiological criteria. Diagnosis is contingent upon the identification of clinical symptoms, assessment of risk factors, and the corroboration of Aspergillus infection through radiological (chest X-ray and CT scan) and serological or microbiological evidence. Management of pulmonary aspergilloma entails non-operative and operative strategies, with surgical intervention being the definitive treatment, especially in cases of recurrent or massive hemoptysis. The review underscores the persistent challenge of TB in Indonesia, exacerbated by secondary fungal infections such as aspergillosis among pulmonary TB survivors. Aspergillus fumigatus is identified as the primary fungal pathogen, leading to pulmonary aspergilloma.

Keywords : *aspergilloma classification, diagnosis and management, pulmonary aspergilloma, tuberculosis*

ABSTRAK

Indonesia berada di antara enam negara dengan beban TB tertinggi. Komplikasi yang sering muncul setelah TB paru adalah infeksi jamur, terutama yang disebabkan oleh spesies Aspergillus, dengan Aspergillus fumigatus sebagai penyebab utama aspergilosis invasif maupun non-invasif. Review ini bertujuan untuk menyajikan analisis komprehensif tentang aspergilloma paru pasca-TB, dengan menggunakan basis data seperti PubMed, Science Direct, EBSCO, Emerald, Scopus, dan Google Scholar. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan kata kunci "tuberculosis," "aspergillus," "aspergilloma," dan "paru." Berdasarkan kriteria PICO dan metode CRAAP, 20 artikel dipilih untuk ditinjau. Hasil review menunjukkan bahwa aspergilloma paru, yang merupakan salah satu bentuk klinis aspergilosis dengan ciri pembentukan bola jamur di dalam rongga paru, terjadi pada sekitar 11% hingga 17% pasien yang pulih

dari TB paru. Kondisi ini diklasifikasikan menjadi tipe sederhana dan kompleks berdasarkan kriteria klinis dan radiologis. Manifestasi klinisnya bervariasi, mulai dari asimtomatik hingga kasus berat dengan hemoptisis masif. Diagnosis aspergilloma paru didasarkan pada identifikasi gejala klinis dan faktor risiko, disertai dengan bukti radiologi (foto toraks dan CT scan toraks) serta konfirmasi serologis atau mikrobiologis spesies *Aspergillus*. Strategi penatalaksanaan dibagi menjadi pendekatan non-operatif dan operatif, dengan intervensi bedah dianggap sebagai standar emas untuk mengelola hemoptisis berulang atau masif. Kesimpulan dari review ini adalah bahwa Indonesia masih menghadapi beban tinggi TB, yang diperparah oleh infeksi sekunder seperti aspergilosis pada pasien TB paru. *Aspergillus fumigatus* adalah patogen jamur paling umum, khususnya yang memanifestasikan sebagai aspergilloma paru. Pemahaman mendalam tentang epidemiologi, manifestasi klinis, kriteria diagnosis, dan modalitas penatalaksanaan sangat penting untuk pengelolaan aspergilloma paru secara efektif.

Kata kunci: aspergilloma paru, diagnosis dan tatalaksana, klasifikasi aspergilloma, tuberkulosis

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TB) paru masih menjadi masalah kesehatan global dan merupakan penyebab kematian kedua akibat penyakit infeksi di seluruh dunia setelah penyakit *human immunodeficiency virus* (HIV). WHO wilayah Asia Tenggara menyatakan bahwa populasi Asia Tenggara adalah 26 % dari populasi dunia dengan 43 % beban kejadian TB. Pada tahun 2023 diperkirakan hampir 10,6 juta orang menderita TB diseluruh dunia dan diperkirakan 1,3 juta orang meninggal akibat TB. Jumlah kasus *Rifampicin resistant* TB (RR-TB) dan *Multi Drug Resistant*-TB (MDR-TB) adalah sekitar 2 dari 5 penderita TBC yang resistan terhadap obat yang mengakses pengobatan dari kejadian global. Enam negara dengan beban TB tertinggi secara global berada di Bangladesh, Tiongkok, Republik Demokratik Kongo, India, Indonesia, Nigeria, Pakistan, dan Filipina [1].

Indonesia saat ini memiliki beban TB yang tinggi, diperkirakan 809.000 kasus pada 2023 meningkat dibandingkan tahun 2022 yaitu 724.000 kasus [2]. Masalah yang muncul dalam perjalanan penyakit TB paru yaitu infeksi jamur. Pasien dengan paska infeksi TB paru memiliki kondisi daya tahan tubuh yang rendah sehingga rentan terhadap infeksi jamur paru. *Aspergillus sp* merupakan jenis jamur yang paling sering ditemukan sebagai penyebab infeksi paska TB paru. Saat ini terdapat lebih dari 200 spesies *Aspergillus sp*. yang sudah teridentifikasi dan salah satunya adalah *Aspergillus fumigatus* yang menyebabkan aspergillosis invasif maupun non-invasif [3],[4],[5].

Aspergilloma paru sering dijumpai pada pasien paska tuberkulosis paru, baik yang baru sembuh maupun yang telah sembuh dalam periode waktu yang lama. Sebagian besar studi melaporkan bahwa kavitas paru yang disebabkan oleh TB paru menjadi tempat tumbuh terbaik untuk *Aspergillus sp*. Aspergilloma paru adalah infeksi jamur saprofit berupa kolonisasi di dalam kavitas paru yang dapat disebabkan oleh berbagai penyakit dasar sebelumnya. Kolonisasi ini membentuk formasi seperti massa yang disebut *fungus ball* atau mycetoma [4],[6]. Review ini bertujuan untuk menyajikan analisis komprehensif tentang aspergilloma paru pasca-TB, dengan menggunakan basis data seperti PubMed, Science Direct, EBSCO, Emerald, Scopus, dan Google Scholar.

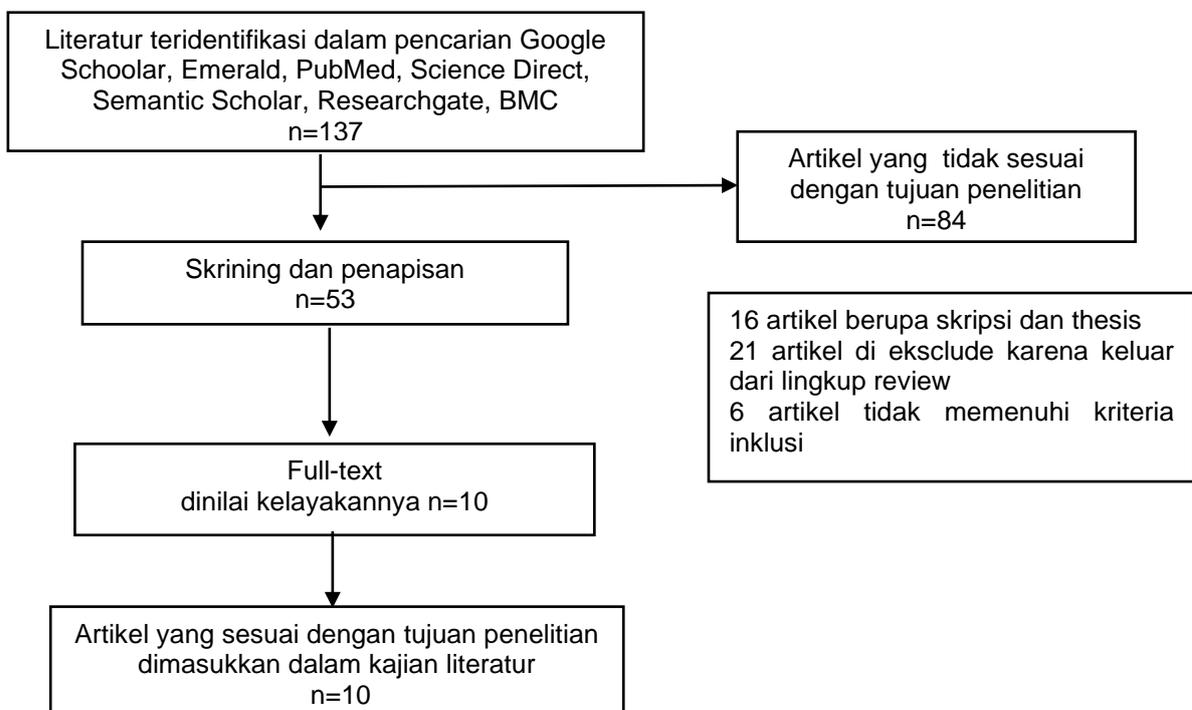
Penulisan tinjauan pustaka ini dilatar belakangi oleh tingginya kejadian aspergilloma paru pada pasien paska TB paru, sehingga pembahasan mengenai aspergilloma paru paska TB secara komprehensif sangat diperlukan.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode *tinjauan pustaka* karena data diambil dari penelitian yang sudah dilakukan dan bukan dari pengamatan secara langsung. Pencarian literatur dilakukan dengan menggunakan kata kunci "Tuberkulosis," "Aspergillus," "Aspergilloma," dan "Paru." Berdasarkan kriteria PICO dan metode CRAAP, 20 artikel dipilih untuk ditinjau. Artikel penelitian yang dicari dan dipilih adalah jurnal yang diterbitkan pada tahun 2018 sampai 2023. Strategi pencarian pada literatur penelitian ini menggunakan kata kunci dalam bahasa Inggris dengan menggunakan kombinasi boolean dari setiap elemen PICOS yaitu yaitu ("Tuberkulosis" OR "TBC" OR "TB") and ("Aspergillus" OR "Aspergilloma" OR "pulmonary aspergilloma). *Study type* yang digunakan terdiri dari bahasa Indonesia dan bahasa Inggris. Pembatasan tahun publikasi yaitu lima tahun terakhir dan jenis penelitian *literatur review*. Artikel yang dipilih merupakan artikel yang dapat menjawab pertanyaan review dan telah disaring berdasarkan metode kriteria evaluasi CRAAP yang merupakan singkatan dari *Currency, Relevance, Authority, Accuracy, dan Purpose* yaitu dalam pemilihan sampel, reviewer menggunakan kriteria evaluasi CRRAP: *Currency, Relevance, Authority, Accuracy, dan Purpose* yaitu sumber informasi harus diperbarui (*Currency*), relevan dengan topik (*Relevance*), memiliki kredibilitas (*Authority*), akurat (*Accuracy*), dan tujuannya jelas (*Purpose*). Dengan mempertimbangkan kriteria-kriteria ini, reviewer dapat memilih sumber informasi yang paling sesuai untuk mendukung literatur review dimana sebanyak 84 artikel yang tidak sesuai pada penyaringan pertama dan penyisihan 53 artikel pada penyaringan tahap kedua. Artikel yang tidak dipilih adalah artikel penelitian yang dinilai tidak dapat menjawab pertanyaan penelitian setelah ditinjau menggunakan metode kriteria evaluasi CRRAP (*Currency, Relevance, Authority, Accuracy, Purpose*) maka 10 artikel yang sesuai dengan tujuan penelitian dan dapat menjawab pertanyaan penelitian.

HASIL

Alur pemilihan artikel dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Alur Pemilihan Artikel

Dalam pencarian literatur yang dilakukan, teridentifikasi berbagai desain studi yang berkontribusi pada pemahaman aspergilloma paru pasca-tuberkulosis. Hasil pencarian menghasilkan empat laporan studi kasus dan empat penelitian kuantitatif dengan desain kohort retrospektif, serta dua tinjauan literatur yang berfokus pada studi klinis. Analisis ini menunjukkan bahwa desain studi yang paling sering digunakan dalam penelitian terkait aspergilloma paru adalah laporan studi kasus dan penelitian kohort retrospektif. Kedua desain studi ini memberikan insight penting mengenai karakteristik klinis, manajemen, dan outcome pasien dengan aspergilloma paru pasca-tuberkulosis. Tabel 1 di bawah ini menyajikan daftar artikel hasil pencarian dengan ringkasan desain studi yang digunakan.

Tabel 1. Daftar Artikel Hasil Pencarian

No	Penulis dan judul	Tujuan	Metode	Hasil
1	Bongomin, F. (2020). Post-tuberculosis chronic pulmonary aspergillosis: An emerging public health concern. <i>PLOS Pathogens</i> , 16(8), e1008742. https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008742 [6]	Meneliti karakteristik klinis dan epidemiologi aspergilosis paru kronis pada individu yang telah mengalami tuberkulosis sebelumnya	<i>Literature review</i> studi klinis	Hubungan antara CPA (chronic pulmonary aspergillosis) dan TB (tuberkulosis) telah dikonfirmasi. CPA menyulitkan kondisi TB pasca pengobatan karena sisa-sisa lesi struktural. Sekitar sepertiga pasien bekas TB paru memiliki rongga paru residu. Pemeriksaan serologis dan mikrobiologis diperlukan untuk membedakan CPA dari TB paru aktif, TB paru berulang, dan PTBLD (post-tuberculosis lung disease).
2	Dewi, K. P., Dewi, I. P., Iswanto, Djatioetomo, Y. C. E. D., Darwin, L., & Permatasari, A. (2022). Pulmonary aspergilloma coexisting with hamartoma in post pulmonary tuberculosis: A case report. <i>Respiratory Medicine Case Reports</i> , 39, 101738. https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2022.101738 [7],	Mengevaluasi metode diagnostik yang paling efektif untuk mendeteksi dan membedakan aspergilloma dan hamartoma pada kasus pasca tuberkulosis paru	Laporan studi Kasus pada Seorang laki-laki berusia 46 tahun datang ke IGD dengan keluhan sesak nafas, batuk, dan dada terasa sesak.	Kesesuaian antara aspergilloma paru dan hamartoma merupakan suatu kejadian yang jarang terjadi. Diagnosis aspergilloma bergantung pada gejala klinis, pemeriksaan radiologi, dan uji serologi. Biasanya, hamartoma paru tidak menunjukkan gejala. Pada kasus ini, hamartoma ditemukan secara kebetulan melalui pemeriksaan patologi. Diagnosis yang cepat dan akurat dengan manajemen terapeutik yang efektif dapat menghasilkan hasil yang positif.
3	Harmouchi, H., Sani, R., Issoufou, I., Lakranbi, M., Ouadnoui, Y., & Smahi, M. (2020). Pulmonary aspergilloma: from classification to management. <i>Asian Cardiovascular and Thoracic Annals</i> , 28(1), 33–38. https://doi.org/10.1177/0218492319895113 [8],	Untuk mengetahui strategi manajemen yang efektif untuk aspergilloma paru, termasuk pendekatan farmakologis, pembedahan, dan terapi pendukung lainnya	<i>Literature review</i> studi klinis	Aspergilloma paru merupakan bentuk aspergilosis yang ditandai oleh kolonisasi pada rongga paru yang sudah ada, biasanya berasal dari tuberkulosis. Gejala klinis yang dominan adalah hemoptisis yang dapat mengancam jiwa, dan tomografi komputer toraks dapat membedakan aspergilloma paru yang sederhana dari yang kompleks.

4	<p>Ying L, Su-Yue S, Xiao-Yan G, Chun-Mei H. (2023). Chronic pulmonary aspergillosis after post-tuberculosis lung disorders misdiagnosed as tuberculosis, acquiring more attention: Case series and literature review. <i>J Clin Images Med Case Rep</i>, 4(5). https://doi.org/10.52768/2766-7820/2422 [9],</p>	<p>Untuk merangkum poin-poin kunci dalam diagnosis banding aspergilosis paru dan tuberkulosis, serta meningkatkan kesadaran klinisi tentang diagnosis banding antara keduanya.</p>	<p>Jenis penelitian kuantitatif dengan desain Kohort retrospektif, sampel 5638 pasien dicurigai TB paru</p>	<p>Dari 5638 pasien, 4397 terdiagnosis dengan penyakit paru tanpa tuberkulosis. Dari 4397 pasien ini, 659 mengalami kekambuhan tuberkulosis. Dari 659 pasien yang kambuh, 273 merupakan pasien pertama dengan tuberkulosis berulang yang BTA-negatif. 5 pasien di antara 273 ini akhirnya dikonfirmasi sebagai CPA. Diagnosis banding antara CPA dan PTB bergantung pada uji mikrobiologis dan serologis, terutama pada smear-PTB negatif. Sensitivitas dan spesifisitas uji lavage Galactomannan (GM) lebih tinggi daripada GM serum.</p>
5	<p>Klitting, F. P., Laursen, C. B., & Titlestad, I. L. (2022). Incidence of Chronic Pulmonary Aspergillosis in Patients with Suspected or Confirmed NTM and TB—A Population-Based Retrospective Cohort Study. <i>Journal of Fungi</i>, 8(3), 301. https://doi.org/10.3390/jof8030301 [10],</p>	<p>Untuk mengetahui kejadian Aspergilosis Paru Kronis (CPA) pada populasi dengan endemisitas rendah yang terdiri dari pasien TB dan NTM yang terkonfirmasi atau dicurigai</p>	<p>Jenis penelitian kuantitatif dengan desain Kohort retrospektif, non-intervensi. sampel 172 pasien Analisis data menggunakan uji ANOVA</p>	<p>Tidak ditemukan CPA di antara pasien TB sebaliknya terjadi insiden sebesar 8,2% (n = 4) pada pasien yang terinfeksi NTM. Kami mengidentifikasi perbedaan investigasi yang mungkin dalam protokol penyaringan sampel darah <i>Aspergillus</i> tergantung pada NTM atau TB, yang dimulai di Departemen Pernapasan di Rumah Sakit Universitas Odense. Protokol penyaringan dan investigasi yang difokuskan pada pasien NTM dengan gejala yang persisten atau berkembang diperlukan terkait dengan kecurigaan CPA</p>
6	<p>Willim, H.A., Munthe, E.L., Mujono, W. 2023. Pulmonary aspergilloma presenting with recurrent hemoptysis, in a patient with previously treated pulmonary tuberculosis: a case report from a rural hospital in Ketapang Regency. <i>Journal of Indonesia Vascular Access</i> 3(2): 23-28. DOI : 10.51559/jinava.v3i2.44 [11],</p>	<p>Menilai karakteristik klinis pasien dengan aspergilloma paru yang menyajikan gejala hemoptisis berulang setelah pengobatan tuberkulosis paru sebelumnya</p>	<p>Laporan studi kasus pada pria 32 tahun dengan hemoptisis berulang, demam, penurunan berat badan, dan batuk produktif. Tes TB negatif, scan CT thorax menunjukkan aspergilloma di lobus atas paru-paru kiri. Diberikan terapi antijamur. Hemoptisis terus berulang</p>	<p>Aspergilloma paru merupakan tantangan terbesar dalam hal diagnosis dan pengelolaan. Hemoptisis yang berulang atau masif, yang merupakan gejala khas kondisi ini, memerlukan perhatian yang cermat pada individu yang memiliki riwayat tuberkulosis paru.</p>

7	<p>Nguyen, N. T. B., Le Ngoc, H., Nguyen, N. V., Dinh, L. Van, Nguyen, H. Van, Nguyen, H. T., & Denning, D. W. (2021). Chronic Pulmonary Aspergillosis Situation among Post Tuberculosis Patients in Vietnam: An Observational Study. <i>Journal of Fungi</i>, 7(7), 532. https://doi.org/10.3390/jof7070532 [12]</p>	<p>Menyajikan data observasional sebagai kontribusi terhadap pemahaman ilmiah tentang aspek epidemiologi dan klinis CPA pada populasi pascatuberkulosis di Vietnam</p>	<p>Penelitian kuantitatif dengan desain Kohort retrospektif dilakukan dengan catatan medis pasien di Rumah Sakit Paru Nasional Vietnam tahun 2020. Analisis data menggunakan STATA</p>	<p>Secara total, 34 dari 38 kasus (89,5%) menunjukkan peningkatan IgG Aspergillus dengan densitas optik ≥ 1, dan pada 2 kasus, nilainya antara 0,9–1,0 (5%), menunjukkan hasil positif borderline. Pada sembilan pasien (23,7%), berhasil diisolasi Aspergillus fumigatus dari sputum. CPA merupakan isu yang kurang dikenali di Vietnam dan negara-negara dengan beban TB tinggi lainnya, sehingga memerlukan pendekatan diagnostik dan manajemen yang berbeda. Penggunaan HRCT dan uji serum Aspergillus IgG disarankan sebagai alat diagnostik awal untuk mengidentifikasi CPA.</p>
8	<p>Kwizera, R., Katende, A., Bongomin, F., Nakiyingi, L., & Kirenga, B. J. (2021). Misdiagnosis of chronic pulmonary aspergillosis as pulmonary tuberculosis at a tertiary care center in Uganda: a case series. <i>Journal of Medical Case Reports</i>, 15(1), 140. https://doi.org/10.1186/s13256-021-02721-9 [13]</p>	<p>Penelitian ini bertujuan untuk mengeksplorasi dan menganalisis kasus-kasus di mana terjadi kesalahan diagnosis antara aspergilosis paru kronis dan tuberkulosis paru di pusat perawatan tingkat lanjut di Uganda</p>	<p>Laporan studi kasus pada Tiga perempuan Uganda (45/HIV negatif, 53/positif HIV dan 18/negatif HIV negatif), dengan riwayat batuk, nyeri dada, penurunan berat badan dan gejala konstitusional yang sudah berlangsung lama</p>	<p>Temuan utama studi ini menunjukkan bahwa adanya kesalahan diagnosis antara CPA dan Tuberkulosis Paru dapat memiliki dampak serius terhadap manajemen penyakit dan hasil pengobatan. Lebih lanjut, studi ini menekankan urgensi untuk memiliki kriteria diagnosa klinis yang sederhana dan uji deteksi cepat (LFD) guna mengurangi risiko kesalahan diagnosis, terutama di lingkungan perawatan kesehatan dengan sumber daya terbatas</p>
9	<p>Setianingrum, F., Rozaliyani, A., Adawiyah, R., Syam, R., Tugiran, M., Sari, C. Y. I., Nandipinto, F., Ramnath, J., Arifin, A. R., Handayani, D., Burhan, E., Rumende, M., Wahyuningsih, R., Rautemaa-Richardson, R., & Denning, D. W. (2022). A prospective longitudinal study of chronic pulmonary aspergillosis in pulmonary tuberculosis in Indonesia (APICAL). <i>Thorax</i>, 77(8), 821–828. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216464 [14]</p>	<p>Untuk menentukan insiden Aspergillosis Paru Kronis (CPA) pada pasien yang diobati untuk Tuberkulosis (TB) di Indonesia; sebuah negara dengan tingkat kejadian TB yang tinggi.</p>	<p>Jenis penelitian kuantitatif dengan desain Kohort retrospektif, sampel 216 pasien</p>	<p>Dari 216 peserta, 128 (59%) diawasi hingga selesai terapi TB. Pada awalnya, 91 (42%) menunjukkan bukti mikrobiologis TB. IgG spesifik Aspergillus positif pada 64 (30%) pasien, dan pada 16 (13%) pasien, hasilnya berubah selama terapi TB. Insiden CPA terkonfirmasi dan mungkin pada awalnya masing-masing 6% (n=12) dan 2% (n=5), sementara pada akhir terapi TB berturut-turut menjadi 8% (n=10) dan 5% (n=7). Enam pasien, termasuk 2 dengan TB terkonfirmasi, mengembangkan aspergilloma.</p>

10	Soewondo, W., Kusumaningrum, C. S., Hanafi, M., Adiputri, A., & Hayuningrat, P. K. (2022). Co-existing active pulmonary tuberculosis with aspergilloma in a diabetic patient: A rare case report. <i>Radiology Case Reports</i> , 17(4), 1136–1142. https://doi.org/10.1016/j.radcr.2021.12.064 [16],	Menilai karakteristik klinis pasien, termasuk gejala, temuan diagnostik, dan faktor risiko yang terkait dengan keberadaan tuberkulosis paru dan aspergilloma	Laporan studi kasus pada wanita usia 48 tahun, mengalami sesak napas dan batuk selama 7 hari	Aspergilloma paru umumnya terkait dengan tuberkulosis dan ditemukan di rongga sisa tuberkulosis, berpotensi menyebabkan infeksi patogen lain karena oksigen yang mencukupi dan jaringan nekrosis. Seorang wanita 48 tahun mengalami sesak napas dan batuk selama 7 bulan setelah didiagnosis dengan tuberkulosis paru 9 bulan lalu. Foto rontgen dada menunjukkan rongga berdinding tebal dengan tanda kresen udara di lobus atas paru kiri, menunjukkan adanya aspergilloma dan tuberkulosis paru aktif. CT scan dada dengan kontras mengonfirmasi temuan ini, diikuti dengan lobektomi. Pemeriksaan histologis mengkonfirmasi granuloma, nekrosis, dan struktur hifa dengan kesimpulan infeksi oleh <i>Aspergillus</i> sp.
----	---	--	--	--

PEMBAHASAN

Aspergillosis dan Aspergilloma Paru: Sebuah Tinjauan Epidemiologi dan Faktor Risiko

Aspergillosis: Pengenalan dan Spesies Penyebab

Aspergillosis merujuk pada infeksi yang disebabkan oleh spesies jamur *Aspergillus*, di mana lebih dari 300 spesies telah diidentifikasi. Sebagian besar kasus aspergillosis, lebih dari 90%, disebabkan oleh *Aspergillus fumigatus*. Infeksi ini seringkali dijumpai pada pasien dengan TB paru. Selain *A. fumigatus*, spesies lain seperti *A. niger*, *A. terreus*, *A. flavus*, dan *A. nidulans* juga diketahui dapat menyebabkan aspergillosis. *Aspergillus* sp. umumnya hidup di tanah, debu, dan bahan organik yang membusuk. Konidia dari *Aspergillus* memiliki diameter yang kecil (2-3 µm), memungkinkannya untuk mencapai alveoli paru [7][8].

Aspergilloma Paru: Pembentukan dan Prevalensi

Aspergilloma paru, sebuah kondisi yang berkembang dalam kavitas paru dengan diameter lebih dari 2 cm, terjadi pada 15-20% kasus. Proses pembentukan aspergilloma dapat diawali oleh respons imun inang yang terlalu kuat atau lemah terhadap antigen dari *Aspergillus* sp. [9],[10].

Epidemiologi dan Faktor Risiko Aspergilloma Paru

Dilaporkan bahwa aspergilloma paru terjadi pada sekitar 11 sampai 17% pasien paska TB paru yang memiliki lesi kavitas pada parenkim. WHO wilayah Asia Tenggara menyatakan bahwa populasi Asia Tenggara adalah 26 % dari populasi dunia dengan 43 % beban kejadian TB. Pada tahun 2023 diperkirakan hampir 10,6 juta orang menderita TB diseluruh dunia dan diperkirakan 1,3 juta orang meninggal akibat TB [1]. Indonesia saat ini memiliki beban TB yang tinggi, diperkirakan 809.000 kasus pada 2023 meningkat dibandingkan tahun 2022 yaitu 724.000 kasus [2]. Selain pada penyakit TB paru, aspergilloma juga dapat komplikasi pada berbagai penyakit paru lain yang ditandai dengan lesi berupa kavitas, seperti fibrosis kistik, bronkiektasis kronik, pneumokoniosis,

kavitas paru pasca infark atau radiasi, sarkoidosis, kista bronkial, bula paru, abses paru kronik, keganasan paru, dan spondilitis ankilosa [11].

Faktor risiko lain yang meningkatkan kerentanan terhadap aspergillosis paru meliputi gangguan lokal pertahanan bronkopulmoner, malnutrisi, penyakit paru obstruktif kronik (PPOK), penyakit hati kronik, pasca transplantasi organ atau sel punca, pasien yang menjalani kemoterapi, neutropenia, penggunaan jangka panjang kortikosteroid, HIV, dan sindrom imunodefisiensi primer [7],[11].

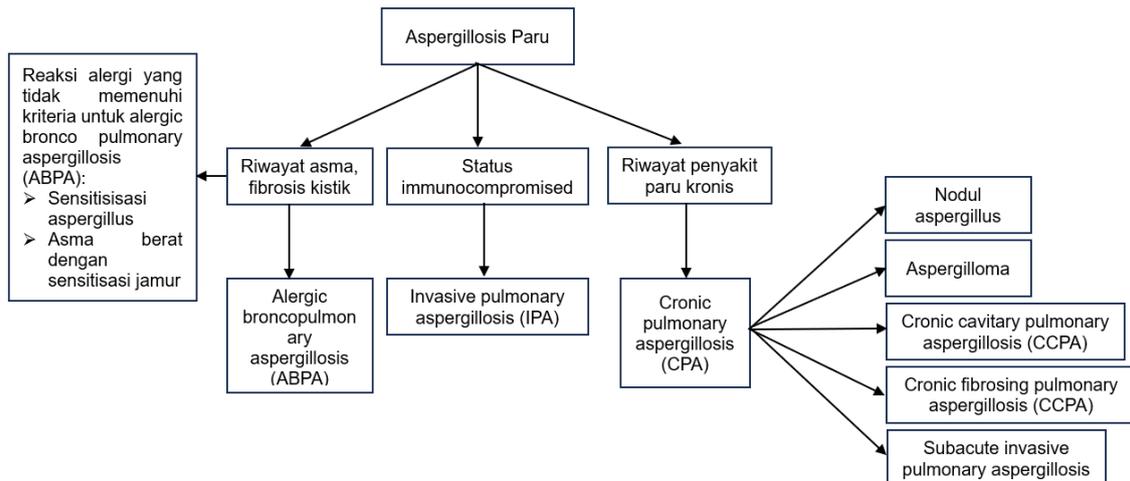
Klasifikasi Aspergilloma Paru

Klasifikasi Aspergilloma Paru dan Jenis-Jenis Aspergillosis

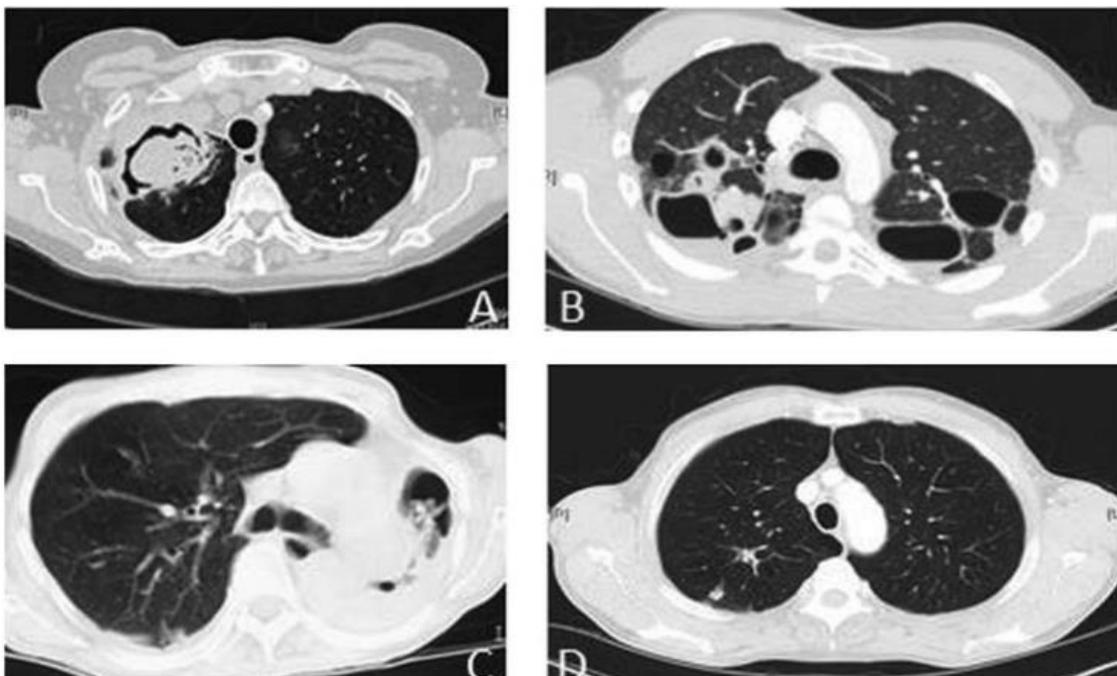
Infeksi jamur *Aspergillus* sp. memiliki spektrum klinis yang luas, tergantung pada respons imun individu dan kondisi klinis yang mendasarinya. Berdasarkan karakteristik klinis dan riwayat medis pasien, infeksi *Aspergillus* dapat dikategorikan menjadi tiga kelompok utama:

1. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA): ABPA merupakan reaksi hipersensitivitas terhadap *Aspergillus* yang terutama mempengaruhi pasien dengan asma atau fibrosis kistik. Kondisi ini ditandai dengan eksaserbasi asma, infiltrat paru yang berfluktuasi, dan peningkatan IgE serum.
2. Chronic Pulmonary Aspergillosis (CPA): CPA adalah bentuk aspergillosis yang berlangsung lebih dari tiga bulan, menunjukkan berbagai manifestasi klinis dan radiologis. CPA sendiri dapat dibagi menjadi lima subkategori:
 - a. Chronic Cavitory Pulmonary Aspergillosis (CCPA): Juga dikenal sebagai aspergilloma kompleks, CCPA ditandai dengan satu atau lebih kavitas paru yang berisi massa jamur (aspergilloma).
 - b. Chronic Fibrosing Pulmonary Aspergillosis (CFPA): CFPA merupakan bentuk progresif dari CPA, dengan fibrosis paru yang luas dan menetap, seringkali menyebabkan penurunan fungsi paru yang signifikan.
 - c. Aspergilloma Sederhana/Mycetoma Paru: Aspergilloma sederhana adalah formasi massa jamur dalam kavitas paru tanpa tanda-tanda infeksi aktif atau progresif lainnya.
 - d. Nodul *Aspergillus*: Pembentukan nodul atau massa paru yang padat tanpa kavitas.
 - e. Subacute Invasive Pulmonary Aspergillosis (SIPA): SIPA adalah bentuk invasif aspergillosis yang lebih lambat dan kurang agresif, biasanya terjadi pada pasien dengan immunosupresi moderat.
3. Invasive Pulmonary Aspergillosis (IPA): IPA adalah infeksi *Aspergillus* yang paling serius, biasanya terjadi pada pasien dengan immunosupresi berat, seperti penerima transplantasi, pasien dengan neutropenia berat, atau pasien yang menerima pengobatan immunosupresif. IPA ditandai dengan invasi jamur ke dalam jaringan paru dan organ lain, seringkali dengan prognosis yang buruk.

Pembedaan antara jenis-jenis aspergillosis ini dapat didasarkan pada temuan radiologis, khususnya dengan menggunakan computed tomography (CT) scan toraks. CT scan memainkan peran kunci dalam mengidentifikasi ciri-ciri khas dari masing-masing kondisi, seperti kavitas, massa jamur (aspergilloma), infiltrat, atau tanda-tanda fibrosis paru. Pemahaman yang baik tentang klasifikasi aspergillosis paru ini penting untuk diagnosis yang akurat dan manajemen yang tepat dari pasien dengan infeksi *Aspergillus* seperti pada gambar 2.



Gambar 2. Jenis Aspergillosis Berdasarkan Riwayat Medis Pasien
Dikutip dari (11)



Gambar 3. CT scan toraks (A) Aspergilloma paru sederhana, (B) chronic cavitary pulmonary aspergillosis (CCPA) / Aspergilloma paru kompleks, (C) chronic fibrosing pulmonary aspergillosis (CFPA) dan (D) Nodul Aspergillus. Dikutip dari [8]

Aspergilloma paru kompleks dengan ciri proses penyakit yang lebih agresif dan difus. Kondisi ini selain terdapat kavitas didapatkan juga parenkim paru yang rusak. Kavitas paru berdinding tebal karena infeksi berulang dan disertai kerusakan lobus paru yang luas. Pleura yang berdekatan juga mengalami kerusakan dalam beberapa kasus, sehingga pasien dengan aspergilloma kompleks sering mengalami penurunan fungsi paru.[7],[11],[12],[13]

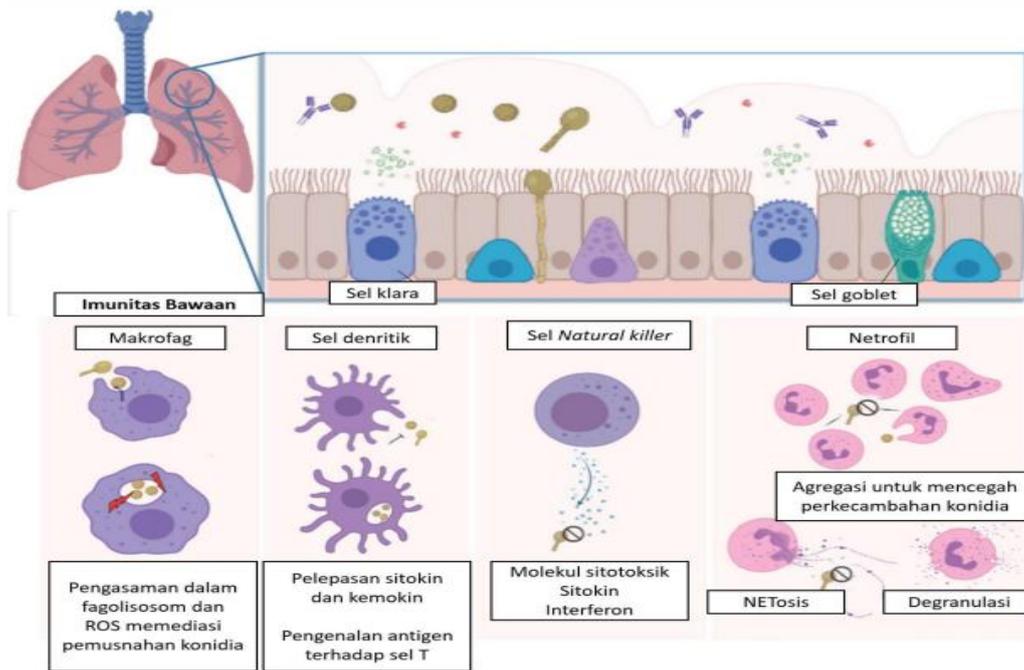
Patogenesis Aspergilloma Paru

Spektrum klinis penyakit yang disebabkan oleh *Aspergillus sp* bergantung pada status kekebalan inangnya. Aspergilloma paru merupakan kelanjutan dari *chronic pulmonary aspergillosis* (CPA) setelah terjadinya paparan berulang oleh konidia pada lesi kavitas yang sudah ada sebelumnya. *Aspergillus sp* juga ditemukan di dalam

ruangan yang lembab baik di rumah maupun fasilitas kesehatan. Ruangan yang lembab dapat berfungsi sebagai media alami bagi pertumbuhan jamur [14], [15], [16].

Respons Sistem Imunitas Bawaan

Pertahanan alami seperti sistem pembersihan mukosiliar dan refleks batuk mampu dilewati oleh konidia *Aspergillus sp.* Epitel trakea dan bronkus yang mengalami kerusakan akan menjadi lebih mudah untuk konidia jamur masuk ke saluran pernapasan bagian bawah. Pada pasien dengan daya tahan tubuh yang rendah beberapa konidia bisa berkembang dan secara metabolik menjadi aktif setelah hilangnya lapisan terluar dari *rodlet*. Konidia ini kemudian berkembang menghasilkan hifa jamur dan menyebabkan penyakit yang lebih luas [14].

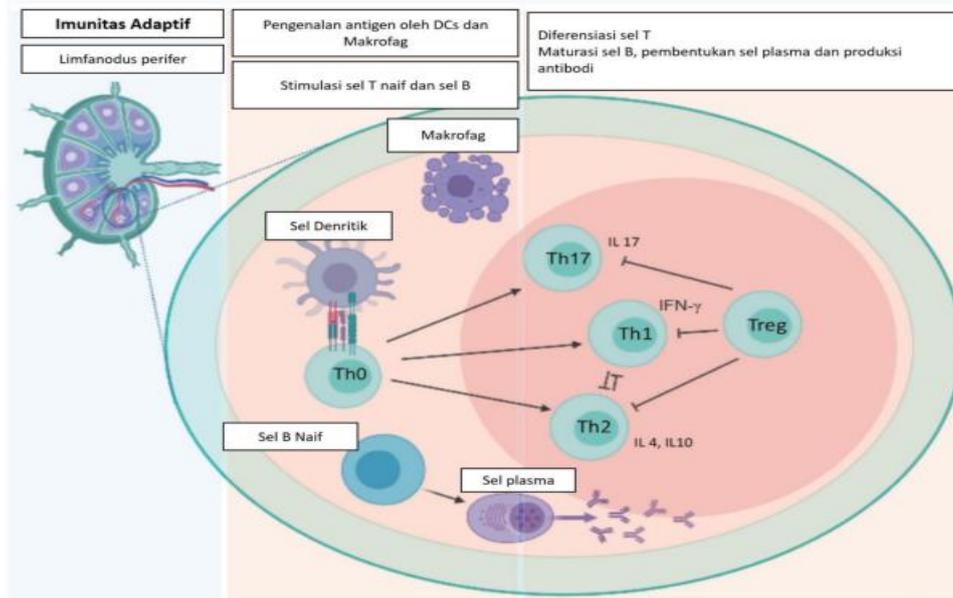


Gambar 4. Respons Sistem Imunitas Bawaan

Dikutip dari [14]

Saat konidia *Aspergillus sp.* yang terhirup masuk ke paru akan berinteraksi dengan berbagai komponen larut pada paru termasuk antibodi, faktor komplemen dan senyawa anti mikroba seperti pada gambar 3. Konidia yang membesar akan mengalami perkecambahannya selanjutnya berinteraksi dengan berbagai jenis sel imun bawaan termasuk makrofag alveolar, sel dendritik dan sel *natural killer* (NK). Perekrutan neutrofil sangat penting untuk pembersihan *Aspergillus sp* yang efektif dalam menyerang konidia yang berkecambah dan hifa ekstraseluler yang telah terlepas dari pengawasan makrofag. Neutrofil akan memanfaatkan *toll like receptor 2* (TLR2), *toll like receptor 4* (TLR4) dan *dectin-1* untuk mengidentifikasi dan merespons *Aspergillus sp.* [14]

Respons Sistem Imunitas Adaptif



Gambar 5. Respons sistem imunitas adaptif
Dikutip dari [14]

Pada respons imunitas adaptif terhadap infeksi *Aspergillus sp.* terjadi proses pengenalan antigen *Aspergillus sp.* oleh sel dendritik dan makrofag seperti pada gambar 4. Proses pengenalan ini akan berlanjut diteruskan ke sel T naif di organ limfoid perifer oleh sel dendritik dan makrofag yang selanjutnya akan memicu respons inflamasi dengan respons koevolusi *T helper* (Th) 1, Th 2 dan Th 17. Respon imunitas yang dimediasi oleh sel Th 2 bersama dengan Th 1 dan Th 17 akan memicu inflamasi kronis pada paru menyebabkan CPA dan kerusakan paru yang signifikan. [14]

Tanda dan Gejala Klinis Aspergilloma Paru

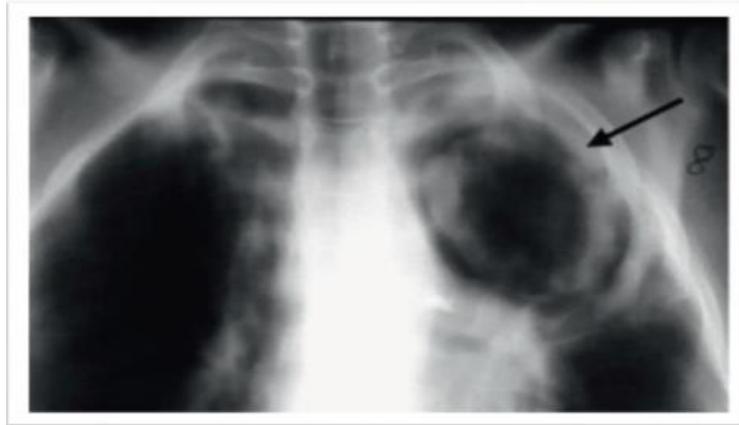
Tanda dan gejala klinis aspergilloma paru secara umum bervariasi mulai dari kasus tanpa gejala hingga hemoptisis masif yang dapat berakibat fatal. Menurut seperempat penduduk dunia telah terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis* 10% akan berkembang menjadi TB aktif, dan 90% dalam bentuk infeksi TB laten, sekitar 5-10% infeksi TB laten akan berkembang menjadi TB aktif [17]. Gejala klinis lainnya juga tidak spesifik seperti batuk, dispneu, kelemahan umum, demam, penurunan nafsu makan dan penurunan berat badan. Bentuk aspergilloma paru yang paling sering menyebabkan hemoptisis yaitu aspergilloma paru dan CCPA diikuti oleh IPA. [6],[8]

Diagnosis Aspergilloma Paru

Diagnosis pasti untuk menegakkan aspergilloma paru adalah berdasarkan pemeriksaan histopatologi yang merupakan standar baku emas, namun jarang dikerjakan. Penegakan diagnosis aspergilloma paru yang sering digunakan saat ini adalah dengan kombinasi dari gejala klinis, faktor resiko, pemeriksaan radiologi (foto toraks atau CT Scan toraks) serta bukti hasil pemeriksaan serologi atau pemeriksaan mikrobiologi dari *Aspergillus sp.* [6],[11],[18]

Foto toraks

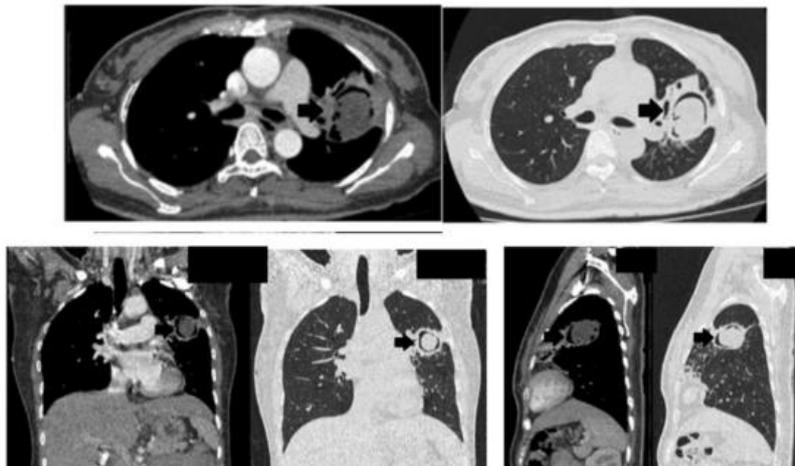
Aspergilloma paru sering didapatkan pada lobus superior dikarenakan sebagian besar terjadi pada penderita TB paru. Pada pemeriksaan foto toraks juga ditemukan tanda adanya ruang udara berbentuk bulan sabit yang memisahkan bola jamur dari dinding toraks yang dikenal sebagai "*air crescent sign*" seperti pada gambar 5 dan 6. [6],[11]



Gambar 6. Foto toraks menunjukkan *air crescent sign*

Computed Tomography Scan (CT Scan) Toraks

Computed Tomography Scan (CT scan) toraks dapat membantu menegakkan diagnosis pada kasus aspergilloma paru jika gambaran foto toraks kurang mendukung diagnosis. CT scan bisa memberikan gambaran yang lebih baik dan memiliki beberapa temuan khas dari pasien aspergilloma paru seperti pada gambar 6, yaitu terdapat lesi berbentuk bulat padat di dalam ruang kavitas [6],[11]



Gambar 7. CT scan toraks menunjukkan *Monod Sign*

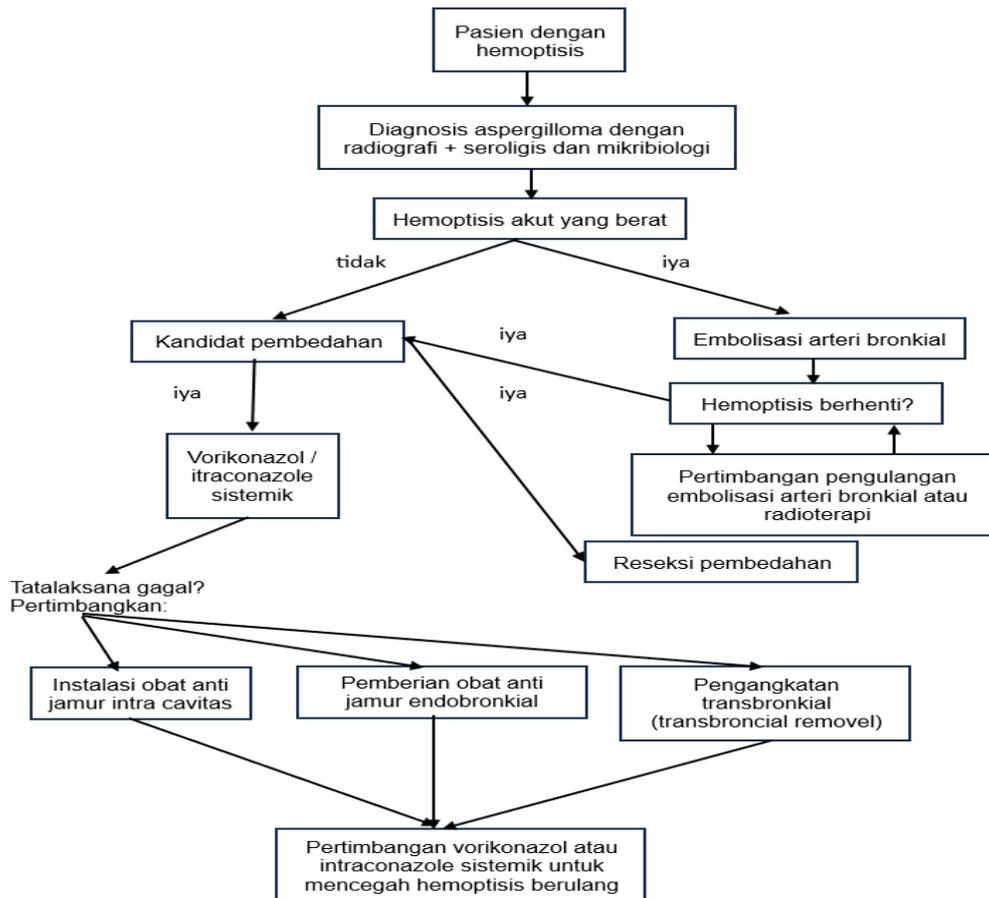
Pemeriksaan Kultur Sputum, Jaringan dan Pemeriksaan Serologi

Pemeriksaan lebih lanjut dalam membantu penegakan diagnosis aspergilloma bisa dilakukan dengan pemeriksaan kultur sputum, jaringan, pemeriksaan serologi, dan *polymerase chain reaction* (PCR). Hal ini disebabkan kultur sputum juga dapat dijumpai dengan hasil negatif pada lebih dari 50% kasus sehingga kadang-kadang dibutuhkan tindakan biopsi dengan *video assisted thoracoscopy* (VATS) untuk membantu memastikan diagnosis. [11]. Pemeriksaan antibodi yang mengendap pada antigen *Aspergillus sp.* (tes precipitin) di serum ditemukan pada 95% penderita aspergilloma paru, namun pada beberapa penderita yang menerima kortikosteroid dapat menyebabkan hasilnya sero negatif. Tes presipitin positif sangat membantu dalam membedakan aspergilloma paru dari penyakit paru lainnya seperti kanker paru, *Wegener granulomatosis*, bekuan darah pada kavitas yang sudah ada sebelumnya, kista hidatid yang pecah dan abses paru. Tindakan biopsi paru dapat dilakukan pada kasus aspergilloma paru jika sangat diperlukan. [7],[11],[19]. Pemeriksaan lain untuk membantu penegakan diagnosis adalah pemeriksaan terhadap antigen galaktomanan.

Pemeriksaan antigen galaktomanan yang merupakan komponen polisakarida dinding sel memiliki spesifisitas dan sensitivitas tinggi [11].

Tatalaksana Aspergilloma Paru

Algoritma tatalaksana pasien dengan aspergilloma paru yang didiagnosis berdasarkan pemeriksaan radiologi dan pemeriksaan serologi atau mikrobiologi dapat dilihat seperti pada gambar 7. Berdasarkan pedoman dari *Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2016* tindakan pembedahan adalah tatalaksana utama pada kasus aspergilloma paru. Tatalaksana dengan pemberian obat anti jamur (OAJ) adalah tatalaksana alternatif [6],[8],[20],[21].



Gambar 8. Algoritma tatalaksana pasien dengan aspergilloma paru. Dikutip dari [8]

Tatalaksana Non Operatif Pemberian Obat Anti Jamur

Terapi pemberian obat anti jamur (OAJ) pada kasus aspergilloma paru adalah tatalaksana alternatif berdasarkan *Infectious Diseases Society of America (IDSA) 2016*. Pemberian OAJ golongan azol seperti itraconazol dan vorikonazol memiliki tingkat keberhasilan pengobatan sekitar 53% - 85%. Dosis itraconazol oral yang digunakan adalah 200 - 400 mg / hari selama 6 - 18 bulan. Obat anti jamur (OAJ) lain yang dianjurkan adalah vorikonazole 150 - 200mg dua kali / hari atau bisa juga posaconazole 300 mg satu kali / hari. Kelemahan yang dimiliki itraconazol adalah waktu kerja yang lama sehingga hal ini memungkinkan memberikan efek samping serta sering kali terjadi kekambuhan jika obat ini dihentikan [6],[10],[21].

Instilasi obat anti jamur (OAJ) intrakavitas

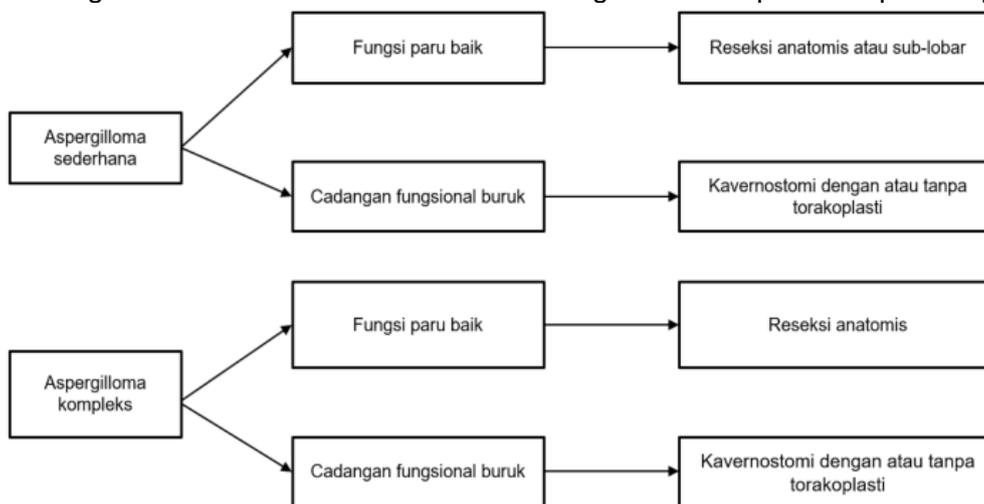
Pemberian obat anti jamur (OAJ) intra kavitas secara langsung telah dilaporkan sejak tahun 1964 oleh Brouet dkk. Pemberian secara langsung OAJ intra kavitas akan meningkatkan penetrasi langsung terhadap aspergilloma. Penempatan kateter secara akurat dan relatif mudah dipandu dengan CT scan seperti pada gambar 8. Tindakan ini bisa menjadi alternatif yang baik bagi pasien dengan fungsi paru yang terbatas yang tidak dapat dilakukan pembedahan.[8]



Gambar 9. Pemberian obat anti jamur secara perkutan langsung ke rongga aspergilloma melalui kateter *pigtail*. Dikutip dari [8]

Tatalaksana Operatif

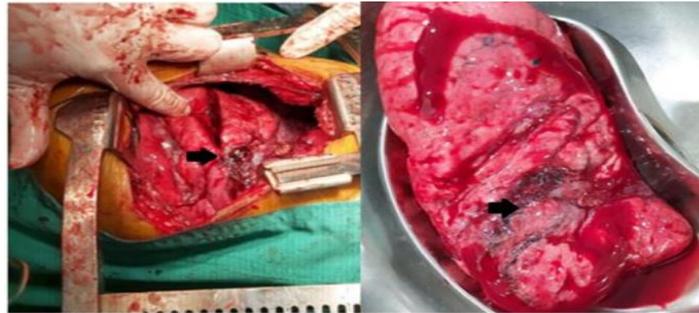
Hal yang perlu diperhatikan sebelum memutuskan tindakan pembedahan pada pasien aspergilloma paru adalah pengkajian tentang apakah layak dilakukan operasi atau tidak serta mengantisipasi berbagai komplikasi yang mungkin akan terjadi paska operasi dengan mengevaluasi fungsi paru dan penyakit penyerta. Nilai volume ekspirasi paksa pada satu detik pertama lebih rendah dari 80%, maka pemeriksaan harus dilanjutkan dengan penilaian berikutnya berupa kapasitas konsumsi oksigen puncak pasien saat aktivitas fisik. Nilai prediksi volume ekspirasi paksa satu detik pertama paska operasi dapat dihitung dengan mengetahui jumlah segmen paru yang direseksi pada CT toraks. [16]. Pengambilan keputusan reseksi bedah pada Aspergilloma paru sering terhambat akibat kondisi fungsi cadangan paru yang buruk. Alur pendekatan bedah untuk kasus aspergilloma paru dapat dilihat pada gambar 9. Aspergilloma paru yang tidak mungkin dilakukan pembedahan baik reseksi anatomis atau sub-lobar dapat dipertimbangkan untuk tindakan kavernostomi dengan atau tanpa torakoplasti. [6],[12]



Gambar 10. Pendekatan bedah untuk kasus aspergilloma. Dikutip dari [12]

Segmentektomi dan Reseksi Anatomis (Lobektomi atau Pneumonektomi)

Tindakan segmentektomi dilakukan jika seluruh aspergilloma paru dapat dihilangkan dengan reseksi yang lebih kecil untuk melakukan konservasi terhadap paru. Tindakan reseksi anatomi (lobektomi atau pneumonektomi) biasanya dilakukan untuk aspergilloma sederhana dengan ukuran besar yang menempati hampir seluruh lobus atau untuk aspergilloma kompleks [12].



Gambar 11. Tindakan lobektomi untuk konfirmasi histopatologi (Tanda panah menunjukkan lesi Aspergilloma). Dikutip dari [7]

Kavernostomi dan Torakoplasti terbatas

Tindakan kavernostomi dan torakoplasti ini diperuntukkan pada pasien aspergilloma kompleks yang berisiko tinggi. Tindakan ini dilakukan pada pasien yang secara fungsional tidak dapat mentolerir reseksi anatomi. Tujuan dari operasi kavernostomi dan torakoplasti terbatas ini adalah untuk mengangkat lesi aspergilloma dengan menutup rongga bronkiolus yang kolaps dengan menghubungkannya melalui apikolisis kemudian melakukan torakoplasti terbatas untuk menghilangkan ruangan yang dihasilkan tersebut [12],[22].

Peran *Video Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS)* pada Aspergilloma paru

Video Assisted Thoracoscopic Surgery (VATS) diindikasikan untuk Aspergilloma paru sederhana tanpa fibrosis paru atau kerusakan pleura yang berat dan parenkim paru disekitarnya masih sehat serta tidak adanya kelenjar getah bening di dekat pembuluh darah. Beberapa peneliti menganjurkan VATS karena memberikan beberapa keuntungan bagi pasien dengan mengurangi komplikasi paska operasi seperti mengurangi nyeri dada, memungkinkan pemulihan yang cepat dan durasi rawatan di rumah sakit menjadi singkat [8].

Komplikasi Paska Operasi

Komplikasi paska operasi dapat diminimalisir dengan melakukan pemeriksaan yang cermat. Anemia sekunder akibat hemoptisis berulang mungkin memerlukan transfusi darah pra operasi dan bila ada infeksi dapat ditangani dengan pemberian antibiotik. Pasien yang dipersiapkan untuk pembedahan harus dijelaskan prosedur pembedahan dan berbagai kemungkinan komplikasi yang terjadi setelah intervensi serta tindak lanjut fisioterapi pernapasan yang bermanfaat. Komplikasi perdarahan paska pembedahan aspergilloma paru dikaitkan akibat adanya perlengketan pleura yang berat dan kalsifikasi kelenjar getah bening yang membuat diseksi elemen bronkus dan pembuluh darah menjadi sulit [8].

SIMPULAN

Indonesia masih menghadapi tingginya kasus tuberkulosis (TB) dengan permasalahan tambahan, seperti infeksi jamur terutama aspergilosis pada pasien TB paru. *Aspergillus fumigatus* merupakan jenis jamur paling umum yang terlibat, khususnya dalam bentuk klinis aspergilloma paru. Diperlukan tatalaksana aspergilloma paru mulai dari pendekatan non operatif dan operatif.

DAFTAR RUJUKAN

- [1] World Health Organization (WHO), "TBC," Geneva, Nov. 2023.
- [2] Kemenkes RI, "Kasus TBC Tinggi Karena Perbaikan Sistem Deteksi dan Pelaporan," Jakarta, Jan. 2024.

- [3] Z. Li, G. Lu, and G. Meng, "Pathogenic Fungal Infection in the Lung," *Front Immunol*, vol. 10, Jul. 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.01524.
- [4] A. Rozaliyani, A. Jusuf, Z. S. Priyanti, E. Burhan, and D. Handayani, "Infeksi Jamur Paru di Indonesia-Situasi saat Ini dan Tantangan di Masa Depan," *J Respir Indo*, no. 39, pp. 210–14, 2019.
- [5] R. Wahyuningsih *et al.*, "Serious fungal disease incidence and prevalence in Indonesia," *Mycoses*, vol. 64, no. 10, pp. 1203–1212, Oct. 2021, doi: 10.1111/myc.13304.
- [6] K. H. Hasibuan and K. H. Hasibuan, "Tatalaksana Aspergilloma pada bekas TB paru," *Human Care Journal*, vol. 6, no. 3, p. 491, Sep. 2021, doi: 10.32883/hcj.v6i3.1274.
- [7] S. Soedarsono and E. T. W. Widoretno, "Aspergilloma pada Tuberkulosis Paru," *Jurnal Respirasi*, vol. 3, no. 2, p. 58, Apr. 2019, doi: 10.20473/jr.v3-I.2.2017.58-65.
- [8] M. Lang, A. L. Lang, N. Chauhan, and A. Gill, "Non-surgical treatment options for pulmonary aspergilloma," *Respir Med*, vol. 164, p. 105903, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.rmed.2020.105903.
- [9] W. Soewondo, C. S. Kusumaningrum, M. Hanafi, A. Adiputri, and P. K. Hayuningrat, "Co-existing active pulmonary tuberculosis with aspergilloma in a diabetic patient: A rare case report," *Radiol Case Rep*, vol. 17, no. 4, pp. 1136–1142, Apr. 2022, doi: 10.1016/j.radcr.2021.12.064.
- [10] C. Kosmidis and D. W. Denning, "The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis," *Thorax*, vol. 70, no. 3, pp. 270–277, Mar. 2015, doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206291.
- [11] Chakraborty R.K and Krishna M.B, "Aspergilloma," 2022.
- [12] L. Moodley, P. Jehron, and D. Keertan, "Aspergilloma and the surgeon," *J Thorac Dis*, vol. 6, no. 3, pp. 202–209, 2014.
- [13] D.-N. Su, C. Qiu, P.-X. Lu, S.-P. Wu, and G.-X. Cheng, "Clinical Typing of Pulmonary Aspergillosis," in *Pulmonary Aspergillosis*, Singapore: Springer Singapore, 2019, pp. 17–19. doi: 10.1007/978-981-13-3435-1_7.
- [14] S. Singh, R. Kanaujia, and S. M. Rudramurthy, "Immunopathogenesis of Aspergillosis," in *The Genus Aspergillus - Pathogenicity, Mycotoxin Production and Industrial Applications*, IntechOpen, 2022. doi: 10.5772/intechopen.98782.
- [15] A. Russo, G. Tiseo, M. Falcone, and F. Menichetti, "Pulmonary Aspergillosis: An Evolving Challenge for Diagnosis and Treatment," *Infect Dis Ther*, vol. 9, no. 3, pp. 511–524, Sep. 2020, doi: 10.1007/s40121-020-00315-4.
- [16] H. Harmouchi, R. Sani, I. Issoufou, M. Lakranbi, Y. Ouadnoui, and M. Smahi, "Pulmonary aspergilloma: from classification to management," *Asian Cardiovasc Thorac Ann*, vol. 28, no. 1, pp. 33–38, Jan. 2020, doi: 10.1177/0218492319895113.
- [17] Karbito and S. Maisaroh, "Prevalensi dan Faktor Risiko Infeksi TB Laten pada Anggota Keluarga Kontak Serumah dengan Pasien TB Aktif," *Jurnal Kesehatan Lingkungan Indonesia*, vol. 22, no. 3, pp. 351–358, Oct. 2023, doi: 10.14710/jkli.22.3.351-358.
- [18] M. Senja, I. Medison, and R. Russilawati, "Aspergilloma Paru; Sebuah Laporan Kasus," *Jurnal Kedokteran YARSI*, vol. 28, no. 2, pp. 032–040, Aug. 2020, doi: 10.33476/jky.v28i2.1421.
- [19] A. Rozaliyani *et al.*, "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*, vol. 6, no. 4, p. 318, Nov. 2020, doi: 10.3390/jof6040318.
- [20] A. Bashir *et al.*, "Pulmonary aspergilloma," *QJM: An International Journal of Medicine*, vol. 113, no. 11, pp. 821–822, Nov. 2020, doi: 10.1093/qjmed/hcaa032.
- [21] T. F. Patterson *et al.*, "Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America," *Clinical Infectious Diseases*, vol. 63, no. 4, pp. e1–e60, Aug. 2016, doi: 10.1093/cid/ciw326.
- [22] C. Petreanu *et al.*, "Monaldi cavernostomy for lung aspergillosis: A case report," *Exp Ther Med*, vol. 22, no. 3, p. 957, Jul. 2021, doi: 10.3892/etm.2021.10389.