

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Aspergillosis

1. Definisi

Aspergillosis merupakan salah satu infeksi yang menyerang paru-paru. Jamur dari genus *Aspergillus* adalah patogen utama penyebab penyakit aspergillosis (Hidayatullah, 2018). Penyakit aspergillosis dikenal juga sebagai *Brooder Pneumonia*, *mycotic pneumonia*, atau *pneumomycosis*. Jenis penyakit dan tingkat keparahannya tergantung dari kondisi tubuh dari hospes dan spesies *Aspergillus* yang diduga sebagai agen penyebab aspergillosis. *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus nidulans* dan *Aspergillus terreus* merupakan jenis jamur *Aspergillus sp.* yang menjadi patogen penyebab aspergillosis (Hasanah. 2017).

2. Patogenitas

Ada empat tipe utama penyakit aspergillosis yaitu: a). *Alergi bronchopulmonary Aspergillosis* (ABPA) merupakan aspergillosis paling ringan dan umumnya dialami oleh penderita asma atau fibrosis kistik. Kondisi ini biasanya merupakan respon tubuh terhadap *Aspergillus*; b). *Aspergilloma* adalah penyakit yang disebabkan karena terbentuknya bola jamur di rongga paru-paru. Pada awalnya *aspergilloma* jinak mungkin tidak menunjukkan gejala apapun. Namun, kondisi tersebut dapat memburuk seiring berjalannya waktu dan dapat menimbulkan kelelahan, berat badan menyusut, batuk darah dan sesak napas; c). *Cronis Necrotizing Aspergillosis* (CNA) adalah infeksi kronis paru-paru yang penyebarannya lambat. Orang dengan penyakit paru-paru atau sistem imunitas

tubuh yang buruk biasanya menderita penyakit ini; d). *Invasive Pulmonary Aspergillosis* (IPA) merupakan infeksi umum yang menyerang orang dengan imunitas tubuh yang buruk dan merupakan jenis aspergillosis yang paling berbahaya karena infeksi dapat menyebar dengan cepat ke seluruh tubuh (Sulisthia. 2014).

3. Tanda dan gejala

Gejala yang timbul akan bervariasi tergantung jenis aspergillosis yang diderita. Gejala lain juga dapat timbul jika infeksi menyebar ke luar paru-paru. Hal ini dapat menyebabkan gejala pada sebagian besar organ. Manifestasi klinis dan tingkat keparahan dari aspergillosis tergantung pada status kekebalan tubuh penderita. Imunitas tubuh yang kuat merupakan perlindungan yang terbaik bagi penderita (Hasanah. 2017).

Aspergillosis menimbulkan tanda dan gejala yang beragam seperti terjadinya reaksi alergi, adanya kumpulan serat jamur serta infeksi. Gejala aspergillosis biasanya mirip dengan kondisi tuberkulosis (Hasanah. 2017). Reaksi alergi akan timbul pada beberapa penderita asma jika terinfeksi jamur *Aspergillus*. Paru-paru yang berongga memungkinkan adanya penumpukan serat jamur, kondisi ini biasanya terdapat pada penderita penyakit paru-paru serius seperti emfisema, sarcoidosis dan tuberkulosis. Jenis aspergillosis ini disebut dengan *aspergilloma*. *Aspergilloma* umumnya ditemukan pada pasien paska tuberkulosis paru. Kebanyakan penelitian melaporkan bahwa rongga paru pada *aspergilloma* disebabkan oleh tuberkulosis (Senja et al., 2020).

Bentuk aspergillosis yang paling berbahaya adalah aspergillosis paru invasif. Hal ini dikarenakan infeksi menyebar dengan pesat ke seluruh tubuh yang dimulai

dari paru-paru, penyakit ini dapat menyebar melalui aliran darah ke berbagai organ termasuk otak, jantung, ginjal, dan kulit. Aspergillosis paru invasif sering diderita oleh individu dengan imunitas tubuh yang buruk. Tanda dan gejalanya bervariasi tergantung pada organ yang terinfeksi, tetapi umumnya seperti demam, menggigil, batuk berdarah, pendarahan paru-paru yang parah, kesulitan bernapas, nyeri dada dan sendi, mimisan, pembengkakan di satu sisi wajah, dan terjadinya lesi kulit (Hasanah. 2017).

4. Penyebab

Jamur *Aspergillus sp.* merupakan patogen penyebab aspergillosis. Jamur ini juga dapat tumbuh secara saprofit pada tanaman yang membusuk dan juga ditemukan pada tanah, debu organik, air. Spora jamur *Aspergillus sp* dapat tumbuh di ruangan yang menggunakan AC, pipa pemanas, makanan dan rempah-rempah tertentu. Karena ukurannya sangat kecil dan ringan, spora jamur *Aspergillus sp* mudah tersebar di udara dan dapat dengan mudah mencemari makanan (Hasanah. 2017).

Aspergillosis termasuk penyakit yang tidak menular. Orang dengan imunitas tubuh yang baik biasanya tidak mengalami masalah dengan paparan jamur *Aspergillus*. Ketika seseorang dengan imunitas tubuh yang baik dan menghirup spora jamur maka, sel-sel dalam tubuh akan menyerang dan menghancurkan spora jamur. Namun, pada orang dengan imunitas tubuh yang buruk, imunitas tubuh mereka hanya memiliki sedikit sel untuk melawan spora jamur, yang memungkinkan *Aspergillus* untuk membajak sistem, menyerang paru-paru atau area tubuh lain (Hasanah. 2017).

5. Faktor risiko

Kondisi kesehatan secara menyeluruh berkaitan dengan faktor risiko terkena aspergillosis. Faktor umum yang meningkatkan kemungkinan terkena infeksi yakni: a. Melemahnya daya tahan tubuh; b. Sedikitnya jumlah sel darah putih. c. *Pulmonary cavities*, individu yang telah sedang mengalami *pulmonary cavities* memiliki risiko lebih rentan terinfeksi *aspergilloma* (Hasanah. 2017).

6. Diagnosis

Menegakkan diagnosis infeksi yang dikarenakan oleh jamur *Aspergillus* sulit dilakukan. Menurut Agarwal, et al (2013) dokter akan melakukan beberapa tindakan guna menegakkan diagnosis aspergillosis, seperti :

a. Tes rontgen dada/ct scan

Tes ini dilakukan untuk mengungkapkan massa jamur (*aspergilloma*), serta tanda-tanda khas dari aspergillosis bronkopulmonalis alergi dan invasif.

b. Tes sekresi pernapasan

Pada pemeriksaan ini akan dilakukan pewarnaan pada sampel sputum dengan tujuan mengidentifikasi adanya miselium jamur *Aspergillus*. Untuk memastikan diagnosis, sampel ini kemudian diletakkan ditempat yang mendukung pertumbuhan jamur.

c. Biopsi

Tindakan biopsi mungkin dilakukan dengan cara mengambil sampel jaringan paru-paru atau sinus kemudian akan diperiksa di bawah mikroskop jika diperlukan guna mendiagnosis aspergillosis invasif.

d. Tes darah dan jaringan

Alergi bronchopulmonary Aspergillosis (ABPA) dapat dipastikan dengan melakukan tes kulit, dahak dan air liur. Tahapan melakukan tes kulit yakni antigen *Aspergillus* disuntikkan ke kulit lengan. Ketika antibodi terhadap jamur ditemukan dalam darah, kulit menjadi kaku dan timbul benjolan. Tes darah dapat mengindikasikan tingkat antibodi spesifik yang menyebabkan alergi.

7. Pengobatan

Pengobatan aspergillosis bervariasi sesuai dengan jenis infeksi yang diderita pasien. Dokter dapat melakukan beberapa tahapan pengobatan, yaitu (Hasanah, 2017) :

a. Observasi

Aspergilloma terisolasi umumnya tidak memerlukan pengobatan, dan obat-obatan tidak berhasil menyembuhkan infeksi jamur ini. Rontgen dada mungkin diperlukan dalam proses pengobatan *aspergilloma*. Obat anti jamur mungkin disarankan jika penyakitnya terus berlanjut.

b. Obat anti jamur

Aspergillosis paru invasif biasanya diobati dengan obat anti jamur. Selama bertahun-tahun, amfoterisin B adalah obat yang paling umum digunakan. Vorikonazol atau Vfend adalah obat anti jamur yang sering dipilih penderita infeksi jamur karena efektivitasnya tinggi dan menimbulkan efek samping yang lebih sedikit dari obat anti jamur lainnya. Namun, obat anti jamur apapun dapat memberikan efek samping berbahaya seperti kerusakan hati atau ginjal.

c. Obat kortikosteroid oral

Tujuan pengobatan ABPA (*Alergi bronchopulmonary Aspergillosis*) adalah untuk mengendalikan dan mencegah kemajuan penyakit serta komplikasi yang mungkin timbul seperti memperparah asma dan memburuknya *cystic fibrosis*. Penggunaan kortikosteroid oral memang menjadi pilihan utama dalam pengobatan ABPA. Meskipun obat anti jamur tidak secara langsung membantu pengobatan ABPA, tetapi dapat digunakan secara bersamaan dengan kortikosteroid untuk mengurangi dosis steroid dan meningkatkan kinerja paru-paru.

d. Operasi

Ketika pendarahan di paru-paru terjadi, pengobatan pertama yang dijalani adalah operasi untuk memperkecil masa jamur karena penggunaan obat anti jamur tidak mampu mengobati aspergillosis yang parah. Karena tindakan operasi memiliki risiko yang tinggi, dokter menyarankan embolisasi sebagai pengobatan alternatif jangka pendek. Embolisasi dilakukan oleh ahli radiologi dengan memasukkan kateter kecil ke dalam arteri dan kemudian menyuntikkan zat untuk menyumbat arteri. Walaupun prosedur ini dapat mencegah pendarahan yang signifikan, namun tidak menutup kemungkinan jika pendarahan bisa terjadi kembali.

8. Pencegahan

Untuk mengurangi paparan jamur *Aspergillus sp.* orang dengan imunitas tubuh yang buruk atau penderita penyakit paru-paru yang parah dapat melakukan beberapa tindakan seperti : 1. Memakai masker saat berada di lingkungan yang berdebu; 2. Aktivitas yang melibatkan kontak langsung dengan tanah atau debu harus dihindari; 3. Gunakan metode untuk meningkatkan kualitas udara seperti

filter HEPA; 4. Jika dianggap perlu dapat meminum obat anti jamur profilaksis; 5. Luka di kulit dibersihkan menggunakan sabun dan air (Cleveland, 2023).

B. *Aspergillus sp.*

Aspergillus termasuk ke dalam mikroorganisme eukariotik yang saat ini penyebarannya sangat luas di alam. *Aspergillus* merupakan salah satu jenis kapang yang mencemari berbagai substrat di daerah tropis maupun subtropis. Ada beberapa mikotoksin yang dihasilkan oleh jamur *Aspergillus* salah satunya adalah aflatoksin. Aflatoksin merupakan jenis toksin yang memiliki sifat karsinogenik dan hepatotoksik. Aflatoksin dapat menginfeksi manusia jika mengkonsumsi makanan yang telah terkontaminasi (Mizana et al., 2016).

Koloni *Aspergillus sp.* akan memiliki permukaan serat datar yang halus seperti beludru pada suhu 37°C dan akan memiliki warna koloni yang berbeda-beda sesuai dengan spesiesnya dan hifa mengandung konidiofor (Irianto 2014). Konidiospora terdapat pada vesikel yang ditutupi oleh lapisan palisade seperti lapisan sel metula (*subtending*) atau uniseriate (*phialides*) yang membawa potongan *phialides*. Konidia bersel tunggal, berdinding kasar atau mulus, berpigmen, diproduksi dalam rantai kering panjang yang mungkin diverge atau digabungkan dalam sebuah kolom (Kidd et al., 2016).

Identifikasi jamur *Aspergillus sp.* dapat dilakukan secara makroskopis dan mikroskopis. Karakteristik morfologi makroskopis meliputi warna, tetesan eksudat, tekstur, dan produksi pigmen yang larut oleh jamur di media formasi sklerotia dan warna *reverse side*. Sedangkan, karakteristik morfologi mikroskopis diamati dibawah mikroskop dengan mengamati bentuk dan diameter vesikel, seriasi, kepala konidia, ukuran konidia serta ukuran sclerotia (Thilagam et al., 2016).

Ada beberapa spesies *Aspergillus sp.* yaitu :

1. *Aspergillus fumigatus*

Secara makroskopis *Aspergillus fumigatus* memiliki karakteristik yakni berbentuk bulat dengan tepi rata, berwarna hijau dan warna balik putih, tekstur datar beludru. (Fathoni,dkk. 2017). Namun, jika dilihat secara mikroskopis *Aspergillus fumigatus* memiliki rantai oval kecil, konidia yang melekat pada ujung satu atau dua baris sterigmata yang melingkar teratur pada permukaan ujung konidiofor disebut dengan vesikel. Vesikel bulat dengan diameter 15-25 μm . Panjang kepala konidial berkisar 100-200 μm dengan lebar 50-60 μm . Sedangkan, panjang konidiofor hialin berkisar 150-300 μm dengan lebar 3-5 μm , konidia berbentuk lobus, sterigmata uniseriate (Afzal et al., 2013).



Gambar 1 *Aspergillus fumigatus* secara makroskopis dan mikroskopis

Sumber : (Afzal et al., 2013)

2. *Aspergillus niger*

Aspergillus niger memang salah satu spesies *Aspergillus* yang paling umum ditemui di lingkungan sekitar kita. Secara alami jamur ini terdapat di tanah dan di luar ruangan. Jamur ini dikenal dapat menimbulkan penyakit jamur hitam pada buah dan sayuran seperti anggur, bawang merah, dan kacang tanah. Namun, pada manusia *Aspergillus niger* dapat menyebabkan aspergillosis. Orang yang bekerja di bidang hortikultura atau sering terpapar debu gambut yang mengandung spora *Aspergillus* memiliki risiko tinggi terkena aspergilosis (Refai,dkk. 2014).

Pengamatan secara makroskopis koloni *Aspergillus niger* mempunyai permukaan koloni warna hitam, warna balik koloni krem dengan tepi koloni yang tidak beraturan dan tampak seperti beludru. Secara mikroskopis koloni *Aspergillus niger* memiliki metula berwarna hialin hingga kecoklatan, konidia dan vesikula berbentuk bulat hingga semi bulat (Fathoni, dkk. 2017).



Gambar 2 *Aspergillus niger* secara makroskopis
Sumber : (Refai,dkk. 2014)

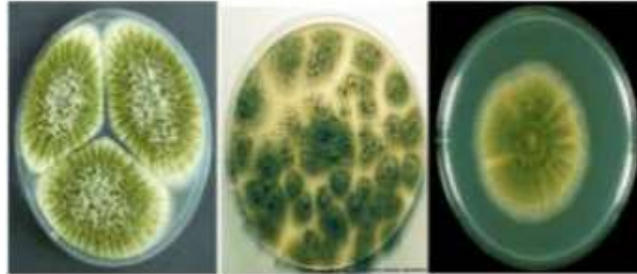


Gambar 3 *Aspergillus niger* secara mikroskopis
Sumber : (Budiarti,dkk. 2013)

3. *Aspergillus flavus*

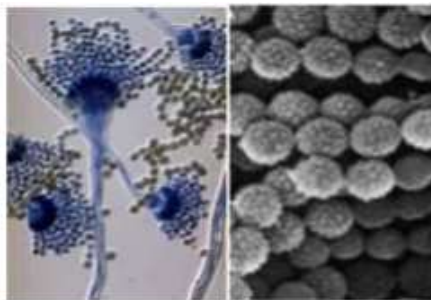
Ciri-ciri makroskopis *Aspergillus flavus* yakni tekstur beludru, koloni kuning hingga hijau atau coklat kekuningan hingga coklat kemerahan. Pada agar *Czapek dox*, koloni akan berbentuk seperti butiran, datar, seringkali beralur radial. Pada awalnya koloni berwarna kuning, tetapi seiring bertambahnya usia koloni akan berubah semakin terang sampai menjadi kuning tua sampai kehijauan. Ciri khas *Aspergillus flavus* yang dapat dibedakan di bawah mikroskop yakni kepala konidia yang biasanya terlihat memancar dengan diameter 300-400 μm . Kepala konidia ini akan membelah guna membuat kolom yang lebar, berbentuk globosa dan

subglobosa. Konidiofor tidak berwarna dan panjangnya bervariasi (Refai,dkk. 2014).



Gambar 4 *Aspergillus flavus* secara makroskopis

Sumber : (Refai,dkk. 2014)



Gambar 5 *Aspergillus flavus* secara mikroskopis

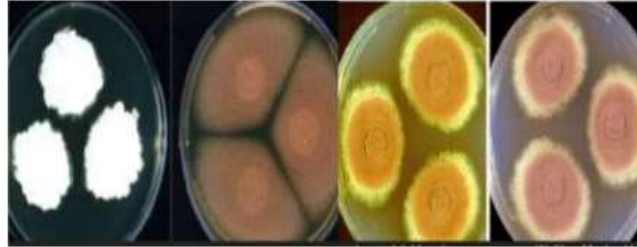
Sumber : (Refai,dkk. 2014)

4. *Aspergillus terreus*

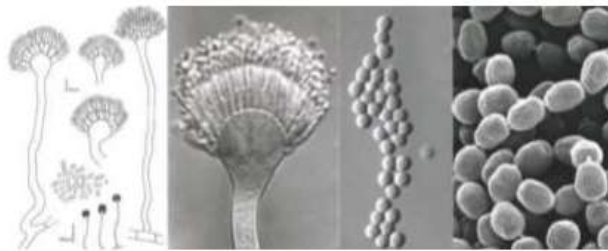
Di industri fermentasi *Aspergillus terreus* digunakan untuk menghasilkan asam itakonat dan asam itatarat serta enzim. *Aspergillus terreus* juga menghasilkan berbagai metabolit sekunder yang bermanfaat untuk manusia seperti *lovastatin*, obat penurun kolesterol, metabolit *antitumor terrein*, *quadron* dan *asterriquinone*, *inhibitor asetilkolinesterase* seperti *teritre B* dan *terreulactone*, *butyrolactones*, dan *siklosporin*. Namun, jamur ini juga dapat menjadi patogen berbahaya yang sering menimbulkan infeksi pada manusia (Refai,dkk. 2014).

Secara makroskopis, *Aspergillus terreus* memiliki koloni berwarna krem, dan bertekstur beludru. Sedangkan secara mikroskopis, *Aspergillus terreus* memiliki hifa yang berseptat dan berhialin, kepala konidia biserial dan kolumnar.

Konidiofor berdinding halus dan berhialin dengan panjang 70-300 μm , dan memiliki konidia kecil sekitar 2-2,5 μm , bulat, dan halus (Refai,dkk. 2014).



Gambar 6 *Aspergillus terreus* secara makroskopis
Sumber : (Refai,dkk. 2014)



Gambar 7 *Aspergillus terreus* secara mikroskopis
Sumber : (Refai,dkk. 2014)

C. Diagnosis Pemeriksaan Laboratorium Jamur

1. Pemeriksaan mikroskopis

Pemeriksaan mikroskopis bisa dilakukan secara langsung dari sampel yang akan diuji seperti sputum dan kerokan kulit. Dari sampel tersebut akan dibuat sediaan yang kemudian sediaan tersebut akan diamati dibawah mikroskop. Identifikasi jamur pada sampel yang diuji akan mudah dilakukan apabila jamur tersebut memiliki morfologi yang khas (Elliott dkk., 2013).

Pemeriksaan mikroskopis lebih sering digunakan untuk mendiagnosis infeksi jamur karena tahapannya mudah, efisien waktu dan biayanya terjangkau. Waktu yang diperlukan untuk mendeteksi struktur hifa atau ragi secara mikroskopis yakni kurang dari satu jam. Ada beberapa jenis larutan yang biasanya digunakan dalam melakukan pemeriksaan mikroskopis yaitu : KOH, pewarnaan gram atau *calcofluor*

white, LCB. Tetapi pemeriksaan mikroskopis ini kurang sensitif dibandingkan dengan metode kultur (Murray,dkk. 2016).

2. Kultur (biakan)

Pada metode kultur, jamur akan ditumbuhkan dalam sebuah media dalam waktu dan suhu tertentu. Pada metode ini medium yang digunakan adalah medium selektif yang mengandung antibiotik misalnya SDA (*Sabouraud Dextrose Agar*). Pada tahun 1890 Raymond JA Sabouraud yang merupakan seorang dokter kulit asal Perancis mengembangkan media SDA sebagai media pertumbuhan jamur. Pada saat itu media ini digunakan untuk mendorong pertumbuhan jamur yang menginfeksi rambut, kuku, dan kulit yang secara kolektif dianggap sebagai dermatofit. Pemeriksaan media sabouraud ini berfokus pada bakteri dan jamur yang menyebabkan lesi pada kulit (Permana. 2018).

Sabouraud agar diciptakan untuk mendukung penelitian mengenai dermatofit yang membutuhkan periode inkubasi yang relatif lama. Berdasarkan konsistensinya media *Sabouraud Dextrose Agar* merupakan media padat yang disimpan dalam cawan petri (*plate*). Media ini bersifat selektif yang digunakan dengan tujuan menumbuhkan jamur dan menghambat pertumbuhan bakteri. Komponen penyusun media SDA berasal dari bahan sintesis. Media SDA berfungsi untuk mengisolasi mikroorganisme menjadi kultur murni, memeriksa sifat fisiologis, memanipulasi komposisi media kultur, menghitung jumlah mikroba. Pada umumnya media SDA ini digunakan untuk media pertumbuhan jamur *Aspergillus*. Pada media ini jamur akan tumbuh secara optimal di suhu 25-30°C selama 3x24 jam atau 72 jam (Permana. 2018).

3. Serologi

Uji serologi memerlukan antibodi di dalam serum untuk mendeteksi mikroorganisme tertentu (Dalimunthe, dkk, 2017). Uji serologi juga dapat digunakan untuk mendiagnosis infeksi jamur seperti *Aspergillosis* dan *Candidiasis*. Tetapi uji serologi ini kurang sensitif dan spesifik dalam mendiagnosis infeksi jamur (Elliott dkk., 2013).

4. PCR

Polymerase Chain Reaction (PCR) adalah teknik enzimatik yang dimanfaatkan untuk amplifikasi DNA secara in vitro. Ada beberapa komponen penting yang diperlukan dalam proses PCR seperti *Oligonukleotida primer*, *Deoksiribonukleotida trifosfat (dNTP)*, Enzim DNA Polimerase, buffer, dan DNA cetakan. Pemeriksaan PCR menggunakan instrumen termosiklus dan dapat digunakan secara cepat untuk mendiagnosis jamur. Asam nukleat jamur dapat dideteksi melalui PCR, yang merupakan metode diagnostik terbaik karena memiliki potensial yang lebih sensitif daripada metode kultur dengan beragam spesimen (Thirsty dan Siregar, 2016).