

Predisposisi, Patogenesis, dan Tatalaksana Pneumonia Fungal

Predisposition, Pathogenesis, and Management of Fungal Pneumonia

Suriana Dwi Sartika^{1)*}

¹⁾Fakultas Kedokteran, Universitas Bosowa

ABSTRAK

Pneumonia fungal merupakan jenis infeksi paru yang sering didapatkan pada kondisi *immunocompromised* ataupun imunodefisiensi. Pneumonia fungal atau mikosis paru yang sering dilaporkan adalah aspegilosis, kandidosis, kriptokokus, dan histoplasmosis. Infeksi jamur termasuk pneumoni fungal memberikan angka morbiditas dan mortalitas yang cukup tinggi pada pasien dengan gangguan sistem imun. Hal ini dapat disebabkan oleh karena jamur sebagai penyebab infeksi paru masih kurang menjadi perhatian begitupula dalam pemberian terapi profilaksis. Oleh karena itu, kami melakukan *review* beberapa literatur termasuk jurnal serta konsensus terkait tatalaksana yang tepat mulai dari pencegahan hingga pengobatan pneumonia fungal.

Kata kunci: pneumonia fungal, faktor resiko, tatalaksana

ABSTRACT

Fungal pneumonia is a type of lung infection that is often found in immunocompromised or immunodeficiency conditions. Fungal pneumonia or pulmonary mycoses that are often reported are aspegilosis, candidosis, cryptococcus, and histoplasmosis. Fungal infections, including fungal pneumonia, provide a high rate of morbidity and mortality in patients with impaired immune systems. This can be caused by fungi as a cause of lung infection is still less of a concern as well as in the provision of prophylactic therapy. Therefore, we reviewed several literatures including journals and consensus regarding appropriate management from prevention to treatment of fungal pneumonia.

Keywords: fungal pneumonia, risk factors, management

PENDAHULUAN

Saluran pernapasan manusia berfungsi sebagai jalur utama masuknya sebagian besar patogen jamur. Pneumonia fungal sering merupakan masalah bagi dokter dalam

* *Korespondensi:*
email: drsurianadwi@gmail.com

diagnosisnya yang sering ditegakkan di akhir perjalanan penyakit. Pada umumnya, dipertimbangkan fungal sebagai penyebab pneumonia jika pasien tidak memberikan respon pengobatan terhadap pneumonia bakteri (Laurie P, 2003).

Pneumonia fungal adalah infeksi paru akibat jamur patogen atau oportunistik. Jamur patogen dapat bersifat endemik dan non endemik. Jamur endemik yaitu histoplasmosis, blastomikosis, koksidioidomikosis dan parakoksidioidomikosis sedangkan jamur non endemik yaitu kriptokokus. Sedangkan jamur oportunistik yaitu aspergillosis, kandidosis, nokardiosis, dan mukormikosis. Infeksi jamur oportunistik umumnya didapatkan pada pasien dengan defisiensi sistem imun dibandingkan dengan infeksi jamur patogen. Blastomikosis, parakoksidioidomikosis, koksidioidomikosis belum pernah dilaporkan di Indonesia (Tanjung A, 2014).

Mikosis paru yang paling sering dilaporkan adalah aspergillosis, kandidosis, kriptokokus, dan histoplasmosis. Walaupun sebagian besar infeksi pada pasien imunokompeten dapat sembuh sendiri, namun beberapa pasien dapat berkembang menjadi pneumonitis berat serta berbagai bentuk infeksi paru kronis (Muller N et al., 2007). Infeksi jamur merupakan salah satu penyebab kematian cukup tinggi pada kondisi gangguan sistem imun dengan angka kejadian berkisar antara 12-17 per 100.000 populasi (Barnes, 2008).

FAKTOR PREDISPOSISI

Faktor risiko pneumonia fungal adalah berbagai keadaan yang mempermudah mengalami infeksi jamur pada paru. Identifikasi faktor risiko merupakan langkah penting dalam pencegahan penyakit tersebut. Beberapa faktor risiko yang sering dilaporkan antara lain kolonisasi jamur, penggunaan jangka panjang anti mikroba spektrum luas, kortikosteroid sistemik, obat sitostatika, serta alat-alat kesehatan invasif (Rozalina A et al., 2017) Paparan partikel jamur di saluran nafas dapat menimbulkan kolonisasi jamur yang berpotensi mengakibatkan sensitasi dan atau infeksi pada keadaan tertentu. Kolonisasi *aspergillus* pada pasien keganasan darah atau pasien ICU merupakan faktor resiko aspergillus invasif (Rozalina A et al., 2017).

Beberapa tahun terakhir telah terjadi peningkatan penggunaan obat biologis immunosupresan pada kondisi inflamasi. Akhirnya, terjadi implementasi luas terhadap penggunaan profilaksis antimikroba pada pasien dengan immunosupresan termasuk penggunaan profilaksis antifungal, antiviral, serta penggunaan luas fluorokuinolon untuk bakteri gram negatif. Penggunaan antimikroba jangka panjang mengakibatkan terganggunya keseimbangan flora normal dalam tubuh. (Limper, 2010). Hal ini kemudian akan memicu pertumbuhan jamur secara berlebihan. Pemberian antimikroba profilaksis pada pasien immunokompromis telah meningkatkan risiko kolonisasi spesies jamur lebih resisten serta meningkatnya kemungkinan infeksi jamur lebih sulit diatasi. Penggunaan kortikosteroid sistemik jangka panjang juga menjadi faktor risiko terjadinya mikosis paru. Steroid mengganggu distribusi dan fungsi neutrofil serta makrofag. Selain itu, penggunaan steroid secara langsung menstimulasi pertumbuhan *Aspergillus fumigatus*. Sekitar 50% kasus Aspergillosis invasif di ICU terjadi pada pasien PPOK yang mendapat terapi kortikosteroid jangka panjang (Rozalina A et al., 2017).

Pada pasien kanker, infeksi fatal yang disebabkan oleh jamur sekitar 33%. Kondisi predisposisi yang paling banyak terjadi pada pasien kanker adalah granulositopenia yang terjadi selama kemoterapi. Risiko infeksi akan semakin besar seiring penurunan granulosit (Fishman J, 2008). Infeksi HIV yang tidak terkontrol dapat memberikan dampak terhadap pertahanan tubuh sehingga meningkatkan risiko infeksi jamur. Infeksi HIV menekan jumlah dan fungsi limfosit CD4+ yang berperan dalam imunitas melawan beberapa patogen. Risiko infeksi jamur yang serius seperti infeksi kriptokokus berhubungan dengan kadar CD4 dibawah 200 sel/ μ L. Strain HIV dapat menginfeksi komponen seluler dari sistem imunitas, terutama makrofag, dan kemudian mengganggu pola pengenalan reseptor terhadap antigen jamur sehingga menurunkan kemampuan untuk memfagositosis dan membunuh mikroorganisme (Huang & Crothers, 2009).

Risiko pneumonia fungal juga terjadi pada pasien yang menjalani transplantasi sumsum tulang ataupun organ padat dengan insidens 5-50% kasus. (Limper, 2010). Beberapa studi menunjukkan bahwa 5-42% pasien transplantasi hati mendapatkan paling tidak satu infeksi jamur. Spesies kandida merupakan yang paling sering didapatkan diikuti dengan aspergillosis. Angka mortalitas infeksi jamur pada pasien transplantasi hati adalah 25 – 69% (Liu et al., 2011).

Pada pasien transplantasi sumsum tulang, aspergillosis merupakan infeksi primer yang paling banyak didapatkan. Studi yang dilakukan oleh Aazim dkk pada tahun 2013 menunjukkan aspergillosis merupakan organism terbanyak penyebab infeksi jamur pada pasien transplantasi sumsum tulang yaitu sebesar 47% dan diikuti dengan candida sebesar 43%. Pada studi ini dilaporkan bahwa aspergillosis terjadi pada 100 hari setelah transplantasi sumsum tulang (Omer et al., 2013).

Tabel 1. Faktor Risiko Infeksi Jamur Invasif Pada Pasien Kritis (Olaechea et al., 2013)

Risiko tinggi	Risiko sedang	Risiko rendah
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropenia (<500 mm³) • Keganasan hematologi • Transplantasi sumsum tulang • Transplantasi paru tanpa profilaksis 	<ul style="list-style-type: none"> • Terapi steroid jangka panjang sebelum perawatan ICU • PPOK • Sirosis hepatitis • Keganasan organ padat • Infeksi HIV • Terapi sistemik dengan immunosupresi 	<ul style="list-style-type: none"> • Luka bakar berat • Transplantasi organ padat • Malnutrisi • Perawatan ICU jangka panjang (>21 hari) • Post pembedahan jantung • Sindrom disfungsi organ (paralisis imun) • Influenza A (infeksi H1N1)

PATOGENESIS PNEUMONIA FUNGAL

Mekanisme pertahanan tubuh terhadap jamur ada dua macam yaitu respon imun adaptif dan alamiah. Pada system saluran nafas, mekanisme ini juga berperan guna

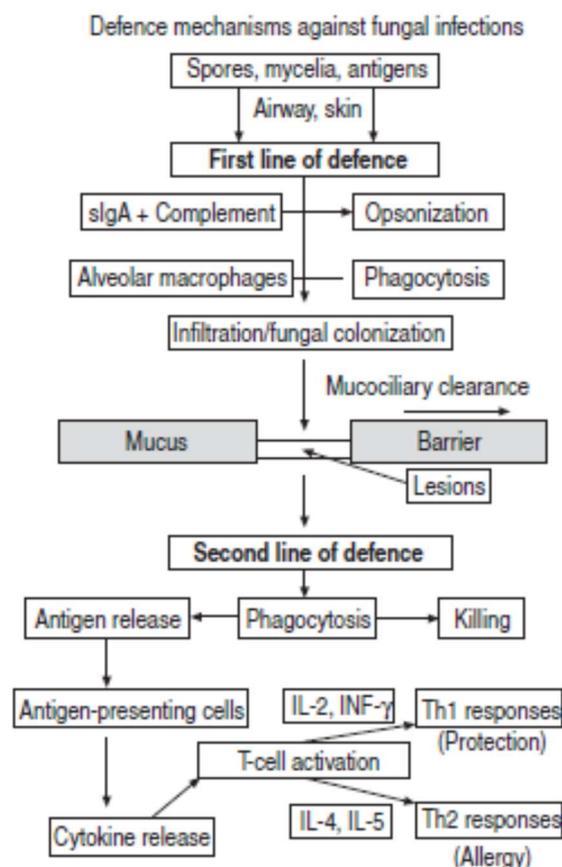
mencegah masuknya jamur dan menyebabkan infeksi pada sistem pernafasan. (Blanco & Garcia, 2008) Pada kondisi imunitas yang baik maka sebagian besar konidia masuk ke saluran nafas dapat dieliminasi oleh gerakan silia epitel pseudokolumnar kompleks. Konidia memiliki kemampuan untuk menghindari gerakan silia epitel dengan memproduksi protein tertentu serta memfasilitasi internalisasi konidia pada sel endotel dan epitel (Cramer & Blaser, 2002).

Makrofag alveolar berperan sebagai sel dalam pertahanan pertama terhadap spora jamur yang terhisap. Makrofag secara selektif memberikan proteksi terhadap spora jamur yang terhisap yang lolos dari klirens mukosiliar. Tahap pengenalan makrofag terhadap konidia yaitu melalui struktur *Pathogen Associated Molecular Patterns (PAMPS)* yang tidak dimiliki organisme lain. Makrofag akan mengenali struktur PAMPS melalui *Pattern Recognition Receptors (PPRs)* yang spesifik. Pengenalan ini akan menginduksi sistem imun sehingga terjadi fagositosis. Setelah fagositosis, makrofag alveolar mengeluarkan sitokin pro inflamasi seperti IL-1, IL-6, IFN- γ , dan TNF- α . Sitokin ini menambah kemampuan fagosit melalui peningkatan produksi radikal bebas. Konidia yang lolos dalam pertahanan pertama akan tumbuh menjadi bentuk hifa. Granulosit neutrofilik memberikan perlindungan terhadap hifa. Adhesi sel ini dengan hifa akan menyebabkan pengeluaran radikal bebas yang toksik dan kation peptida yang menyebabkan kerusakan hifa. Oleh karena itu, neutropenia merupakan faktor predisposisi yang kuat dalam infeksi jamur paru (Cramer & Blaser, 2002).

Bentuk morfologi hifa memiliki karakteristik khas yang mampu menginduksi terjadinya infeksi kronis. Bentuk hifa mampu memproduksi kolagenase, protease, dan elastase yang berperan penting dalam destruksi matriks ekstraseluler secara langsung. Bentuk morfologi hifa juga mampu melekat pada matriks ekstraseluler. Kedua hal inilah yang akan memfasilitasi terjadinya infeksi yang kronis dan progresif dimana proses *remodelling* akan diikuti dengan kerusakan jaringan kembali (Cramer & Blaser, 2002).

Adanya kontribusi imunitas humoral dan seluler dalam mekanisme pertahanan terhadap infeksi jamur masih kontroversial. Imunitas seluler telah menjelaskan memberikan perlindungan terhadap infeksi jamur (Blanco & Garcia, 2008). Imunitas humoral sulit menjelaskan adanya peranan antibodi terhadap proteksi terhadap infeksi jamur. Sehingga disimpulkan bahwa CMI merupakan efektor imunitas spesifik utama terhadap jamur sedangkan imunitas humoral kurang atau tidak memiliki peran (Bratawijaya K & Rengganis, 2009).

Pneumonia fungal dalam patomekanismenya dibagi menjadi dua kelompok yaitu defek fungsi sel T dan defek fungsi fagosit. Imunitas spesifik harus dilibatkan untuk mengendalikan infeksi. Makrofag harus menelan spora dan menyajikan antigen spesifik ke sel T. Sel T harus mereplikasi dan "mempersenjatai" makrofag lainnya yang dapat memperlambat pertumbuhan jamur dan menyerang dinding granuloma. Pasien dengan gangguan fungsi sel T memiliki risiko untuk infeksi yang progresif. Penyakit yang disebabkan oleh defek sel T yaitu histoplasmosis, blastomikosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, dan kriptokokosis. Kelompok yang memiliki potensi tinggi untuk menyebabkan infeksi berat yaitu pada orang yang terinfeksi HIV dan kondisi lain yang menyebabkan defek sel T, termasuk transplantasi organ, pasien yang mendapat glukokortikoid atau terapi imunosupresif, serta keganasan (Davies, 1994).



Gambar 1. Mekanisme pertahanan terhadap infeksi jamur (Crameri & Blaser, 2002)

Kedua adalah penyakit yang disebabkan defek sel fagosit. Penyakit yang disebabkan oleh fagosit adalah aspergillosis, mucormycosis, dan candidiasis . Pada aspergillosis dan mucormycosis, spora terinhalasi dengan tingkat virulensi rendah dan hampir tidak dapat menginfeksi host normal(Davies, 1994). Fungsi fagositosis yang baik merupakan proteksi yang utama walaupun tanpa imunitas seluler yang spesifik. Risiko infeksi nya adalah neutropenia berkepanjangan dan penggunaan kortikosteroid jangka panjang (menyebabkan penekanan fagosit dan fungsi sel T). Kandidiasis merupakan organism yang tidak masuk melalui inhalasi melainkan merupakan flora normal pada faring dan gastrointestinal. Fungsi fagosit yang normal dan kulit yang intak serta barrier mukosa yang adekuat akan menghindari terjadinya infeksi yang lebih jauh. Penyakit paru akibat kandidia biasanya disebabkan oleh penyebaran hematogen ke paru ataupun akibat aspirasi (Davies S et al., 2000).

Tabel 2. Klasifikasi penyakit jamur paru berdasarkan gangguan pertahanan host (Davies, 1994)

Defek fungsi sel T <ul style="list-style-type: none"> • Histoplasmosis • Blastomycosis • Coccidioidomycosis
--

<ul style="list-style-type: none"> • Paracoccidioidomycosis • Cryptococcosis
Defek fungsi fagosit <ul style="list-style-type: none"> • Aspergillosis • Mucormycosis • Candidiasis

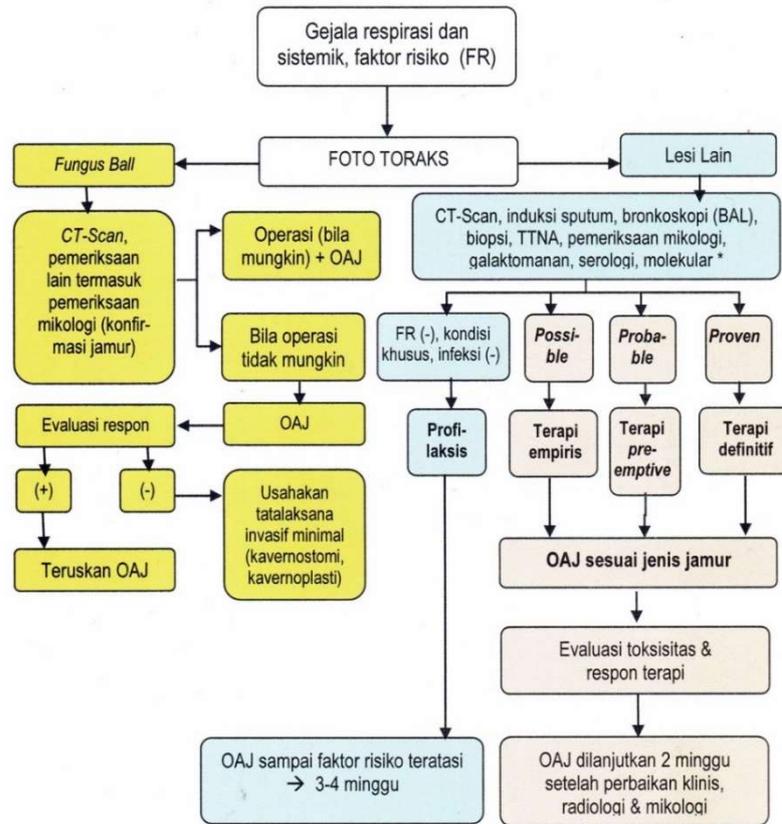
TATALAKSANA PNEUMONIA FUNGAL

Pada sebagian besar kasus, terapi infeksi paru akibat jamur berdasarkan jamur penyebabnya, tingkat keparahan, dan kondisi klinis setiap pasien. Terdapat beberapa kelompok anti jamur yang dapat diberikan untuk infeksi paru termasuk polyenes, azoles, dan echinocandins. Polyenes bekerja dengan cara merusak membran sel jamur dengan cara berikatan dengan ergosterol sehingga permeabilitas selular meningkat dan terjadi kebocoran sel yang berakibat kematian jamur. Golongan polyenes yang tersedia adalah amphotericin B deoxycholate (amphotericin B) dan nistatin (Rozalina A et al., 2017)

Golongan lain adalah golongan azole. Cara kerja golongan ini adalah mengganggu sintesis ergosterol melalui penghambatan enzim lanosterol 14- α demetilase yang berperan mengubah lanosterol menjadi ergosterol sehingga terjadi gangguan struktur dan fungsi normal membran sel. Yang termasuk dalam golongan ini adalah ketokonazole, itraconazole, fluconazole, voriconazole, dan posaconazole. Echinocandins merupakan kelompok antifungal yang mengganggu dinding sel jamur melalui penghambatan 1,3 β glucan synthase complex. Kelompok echinocandin termasuk caspofungin, micafungin, dan anidulafungin (Rozalina A et al., 2017).

Obat anti jamur dapat diberikan sebagai terapi profilaksis, empiris, pre-emptive (targeted prophylaxis), dan definitif (Rozalina A et al., 2017).

- Terapi profilaksis yaitu pemberian obat anti jamur dengan tujuan mencegah timbulnya infeksi jamur. Terapi profilaksis diberikan pada awal periode resiko tinggi terkena infeksi, misalnya pasien menerima transplantasi organ atau sumsum tulang.
- Terapi empiris yaitu pemberian obat anti jamur pada pasien dengan faktor resiko tertentu disertai tanda infeksi yang etiologinya belum diketahui dan tidak membaik setelah terapi antibiotik adekuat selama 3-7 hari. Terapi empiris biasanya diberikan pada pasien dengan diagnosis possible.
- Terapi pre-emptive (targeted prophylaxis) yaitu pemberian obat anti jamur pada pasien dengan faktor resiko tertentu disertai gejala klinis, hasil pemeriksaan radiologi atau laboratorium, yang mencurigakan infeksi jamur. Terapi pre-emptive diberikan pada pasien dengan diagnosis probable.
- Terapi definitif yaitu pemberian obat anti jamur kepada pasien yang terbukti menderita infeksi jamur. Terapi ini merupakan cara paling akurat tetapi memerlukan waktu tertentu sehingga diantisipasi dengan cermat untuk menghindari keterlambatan tata laksana.



Gambar 2. Algoritma penatalaksanaan mikosis paru (Rozalina A et al., 2017)

a. Tatalaksana Histoplasmosis

Kasus histoplasmosis yang progresif pada pasien sehat jarang terjadi sehingga rekomendasi terapi pada pasien imunokompeten hanya berdasarkan opini para ahli. Pada pasien asimtomatik dengan derajat paparan rendah tidak membutuhkan terapi. Pada pasien simptomatik dan telah menjalani observasi selama 3 minggu namun tidak ada perbaikan maka direkomendasikan diberikan itraconazole 200 mg 2x seminggu selama 12 minggu. Pada pasien dengan infeksi mengancam nyawa contohnya gangguan pertukaran udara, toksisitas berat, dan progresif penyakit cepat, maka pilihannya amphotericin B deoxycholate (0,7 mg/kgBB) atau amphotericin (5mg/kgBB) pada pasien sakit berat. Pada pasien imunokompromis, histoplasmosis progresif diberikan amphotericin B (0,7-1,0 mg/kgBB/hari hingga perbaikan klinis dengan dosis maksimal 2gram) atau amphotericin (3-5 mg/kgBB/hari). Pasien dengan kondisi ringan atau sedang dapat diberikan itraconazole dengan dosis awal 200 mg 3x sehari selama 3 hari dilanjutkan 200 mg 2x sehari selama 12 bulan.¹⁹

b. Tatalaksana kriptokokkus

Penyebab kriptokokkus terbanyak adalah *cryptococcus neoformans*. *C.neoformans* umumnya terdapat pada pejamu imunokompromis dan pasien dengan AIDS. Penyakit paru akibat kriptokokkus dapat terjadi pada pasien imunokompeten dan imunokompromis. Pada

pasien imunokompeten, kriptokokkus asimtomatik dan simtomatik tidak memerlukan terapi spesifik. Walaupun kriptokokkus dapat sembuh spontan, sulit dibedakan pasien yang imunokompeten ataupun immunosupresi di kemudian hari sehingga dianjurkan jika dilakukan pengobatan dengan fluconazole dan evaluasi ketat dilakukan selama 1 tahun. Terapi fluconazole diberikan 400 mg sehari dan dosis diturunkan hingga 200 mg sehari. Terapi diberikan selama 6 bulan dan dapat diperpanjang khususnya pada *C.gatii* (Limper, 2010).

Pasien dengan defek fungsi sel T, seperti pada infeksi HIV yang memiliki CD4 < 100/ μ l, keganasan hematologi, kondisi immunosupresi akibat agen kemoterapi atau antibodi monoclonal, pasien yang menerima kortikosteroid atau transplantasi organ, pasien dengan penyakit inflamasi seperti sarcoidosis, dan diabetes melitus, merupakan faktor predisposisi untuk infeksi kriptokokkus. Terapi yang diberikan adalah fluconazole 400 mg sehari atau itraconazole 400 mg sehari selama 6-12 bulan diikuti dengan profilaksis sekunder. Profilaksis sekunder diberikan pada penderita HIV dan dapat dihentikan jika CD4 > 200/ μ l (Limper, 2010).

c. Tatalaksana aspergillosis

Aspergillosis dapat terjadi dalam bentuk aspergillosis invasif, aspergillosis bronkopulmonal alergi, aspergilloma, dan *chronic necrotizing aspergillosis*. Manifestasi klinis ini memiliki terapi farmakologis yang berbeda. Pada kasus aspergillosis invasif direkomendasikan pemberian voriconazole atau amphotericin B. Pada pasien dengan aspergillosis invasif yang gagal dengan terapi awal dapat diberikan caspofungin atau posaconazole. Pada kasus aspergillosis bronkopulmonari alergi diberikan kortikosteroid (Limper, 2010).¹⁹

Pada kasus *chronic necrotizing aspergillosis* ringan hingga sedang, direkomendasikan voriconazole (200 mg setiap 12 jam) atau itraconazole (400 – 600 mg sehari) hingga terjadi perbaikan klinis dan radiologi. Jika kondisi klinis berat, direkomendasikan menggunakan amphotericin B atau voriconazole intravena (Limper, 2010).

d. Tatalaksana candidiasis

Kasus invasif candida pada parenkim paru dapat menimbulkan pneumonia candida, namun hal ini merupakan kasus yang jarang. Pneumonia candida dapat terbagi menjadi dua kelompok yaitu pneumonia primer yang berasal dari aspirasi candida dari orofaring dan pneumonia sekunder yang berasal dari penyebaran hematogen khususnya pada pasien immunokompromis. Pneumonia sekunder adalah yang lebih sering ditemukan. Belum ada data klinis mengenai tatalaksana kondisi ini. Direkomendasi penggunaan obat anti jamur lain selain fluconazole pada rumah sakit dengan angka resisten tinggi terhadap flukonazole, termasuk penggunaan flukonazole sebagai profilaksis. Pada pasien candidemia yang tidak mendapatkan terapi flukonazole sebelumnya, direkomendasikan flukonazole (400 mg/hari atau 6 mg/kgBB/hari) atau caspofungin (70 mg loading dosis hari 1 kemudian 50 mg/kgBB/hari) atau micafungin (100 mg/hari) (Limper, 2010).

KESIMPULAN

Pneumonia fungal adalah proses infeksi di paru yang disebabkan oleh satu atau lebih jamur endemik atau oportunistik. Kondisi imukompromis dan immunosupresi merupakan faktor predisposisi terjadinya pneumonia fungal. Kondisi imukompromis seperti penggunaan kortikosteroid, penggunaan obat-obatan immunosupresi, sirosis, gangguan ginjal, penyakit paru obstruktif kronik, dan diabetes melitus. Kondisi immunosupresi seperti neutropenia, keganasan hematologi, transplantasi, ataupun kemoterapi. Imunitas seluler merupakan efektor imunitas spesifik untuk jamur. Pneumonia fungal dapat terjadi akibat defek sel T ataupun fagosit. Terdapat beberapa kelompok anti fungal yang dapat diberikan untuk infeksi paru termasuk polyenes, azoles, dan echinocandins.

DAFTAR PUSTAKA

- Barnes, R. A. (2008). Early diagnosis of fungal infection in immunocompromised patients. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 61(SUPPL. 1), 3–6. <https://doi.org/10.1093/jac/dkm424>
- Blanco, J. L., & Garcia, M. E. (2008). Immune response to fungal infections. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 125(1–2), 47–70. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2008.04.020>
- Bratawijaya K, & Rengganis. (2009). *Imunologi Dasar*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Cramer, R., & Blaser, K. (2002). Allergy and immunity to fungal infections and colonization. *European Respiratory Journal*, 19(1), 151–157. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00229102>
- Davies, S. F. (1994). Fungal pneumonia. *Medical Clinics of North America*, 78(5), 1049–1065. [https://doi.org/10.1016/S0025-7125\(16\)30119-5](https://doi.org/10.1016/S0025-7125(16)30119-5)
- Davies S, Knox XS, & Sarosa GA. (2000). Fungal Infections. In *Murray & Nadel Textbook of Respiratory Medicine* (pp. 1044–1050). Elsevier.
- Fishman J. (2008). Pulmonary Infection in Immunocompromised Host. In *Fishman Pulmonary Disease and Disorders* (pp. 2203–2219). Mc Graw Hill.
- Huang, L., & Crothers, K. (2009). HIV-associated opportunistic pneumonias. In *Respirology* (Vol. 14, Issue 4, pp. 474–485). <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01534.x>
- Laurie P. (2003). Fungal Pneumonia. In *Current Diagnosis & Treatment in Pulmonary Medicine* (2nd ed., Vol. 5, pp. 385–340). Mc Graw Hill.
- Limper, A. H. (2010). The changing spectrum of fungal infections in pulmonary and critical care practice: Clinical approach to diagnosis. In *Proceedings of the American Thoracic Society* (Vol. 7, Issue 3, pp. 163–168). <https://doi.org/10.1513/pats.200906-049AL>

- Liu, X., Ling, Z., Li, L., & Ruan, B. (2011). Invasive fungal infections in liver transplantation. In *International Journal of Infectious Diseases* (Vol. 15, Issue 5). <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.01.005>
- Muller N, Franquet T, & Lee KS. (2007). Fungal and Parasitic Infection. In *Imaging of Pulmonary Infections* (2nd ed., Vol. 2, pp. 115–120). Lippincott William & Wilkins.
- Olaechea, P., Álvarez-Lerma, F., Blanquer, J., & Zaragoza, R. (2013). *Epidemiology, diagnosis and treatment of fungal respiratory infections in the critically ill patient* Article in *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia · Community infections View project*. <https://www.researchgate.net/publication/244481660>
- Omer, A. K., Ziakas, P. D., Anagnostou, T., Coughlin, E., Kourkoumpetis, T., McAfee, S. L., Dey, B. R., Attar, E., Chen, Y. bin, Spitzer, T. R., Mylonakis, E., & Ballen, K. K. (2013). Risk factors for invasive fungal disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A single center experience. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 19(8), 1190–1196. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.05.018>
- Rozalina A, Anwar Y, & Diah H. (2017). *Pedoman Nasional untuk Diagnosis dan Penatalaksanaan Mikosis Paru di Indonesia*. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia.
- Tanjung A. (2014). Penyakit Paru karena Jamur. In *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam* (6th ed., Vol. 1, pp. 2267–2273). Interna Publishing.