

## Laporan Kasus

# Abses Otak *Aspergillus* pada Pasien Imunokompeten

## *Aspergillus Brain Abscess in an Immunocompetent Patient*

**Maria Gabriella S<sup>1</sup>, Kartika Maharani<sup>1</sup>, Darma Imran<sup>1</sup>, Riwanti Estiasari<sup>1</sup>, Robiatul Adawiyah<sup>2</sup>,  
Ande Fachniadin<sup>3</sup>, Mulyati Tugiran<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>2</sup>Program Studi Spesialis Parasitologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Bedah Saraf Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada Maria Gabriella S; m.94by@yahoo.com

Editor Akademik: dr. Maula Nuruddin Gaharu, Sp.S

Hak Cipta © 2022 Maria Gabriella S dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

### ABSTRACT

*Central nervous system (CNS) aspergillosis has become frequent in recent decades, especially in immunocompromised conditions and after COVID-19 infection. CNS aspergillosis is extremely rare and presents atypical symptoms in immunocompetent patients, often misdiagnosed as a tumor or bacterial abscess. As well as being challenging to diagnose, starting and maintaining treatment complicates management. A 36-year-old woman, HIV negative, came with complaints of chronic headaches and blurry vision for six months. Brain MRI shows multiple frontal lobe lesions bilaterally with diffuse edema, suggesting malignancy. A craniotomy to remove the tumor was performed and found *Aspergillus sp.* from the histopathology workup. Voriconazole was given intravenously for two weeks, followed by itraconazole for six months. There was a clinical improvement after antifungal therapy, and the patient could return to normal activities at six months follow-up. *Aspergillus brain abscess is rare in immunocompetent patients and is often suspected of other diseases. In addition to operative procedures, long-term antifungal treatment is a significant part of therapy for infection eradication. Early suspicion and awareness of invasive fungal infection of the CNS are crucial to improving the outcome.**

**Keywords:** *Aspergillus, central nervous system infection, antifungal*

### ABSTRAK

Aspergilosis sistem saraf pusat (SSP) pada beberapa dekade terakhir menjadi kasus yang sering ditemui, terutama pada kondisi imunokompromais, dan pasca infeksi covid-19. Aspergilosis SSP sangat jarang terjadi dan memiliki gejala yang atipikal pada pasien imunokompeten, sehingga sering mengalami kesalahan diagnosis sebagai tumor atau abses bakterial. Selain sulit untuk menegakkan diagnosisnya, tantangan untuk memulai dan mempertahankan pengobatan juga membuat tatalaksana menjadi rumit. Seorang wanita berusia 36 tahun, HIV negatif datang dengan keluhan nyeri kepala kronik dan pengelihatn buram selama enam bulan. MRI otak menunjukkan lesi multipel di lobus frontal bilateral dengan edema difus, sugestif sebuah keganasan. Kraniotomi untuk mengangkat tumor dilakukan dan ditemukan *Aspergillus sp.* dari histopatologi. Vorikonazol diberikan secara intravena selama dua minggu dan diikuti itrakonazol selama enam bulan. Terdapat perbaikan klinis setelah terapi antifungal, dan pasien dapat kembali ke aktivitas normal pada *follow up* enam bulan. Abses otak aspergillus sangat jarang ditemui pada pasien imunokompeten dan sering diduga sebagai penyakit lain. Selain prosedur operatif, pengobatan antifungal jangka panjang juga merupakan bagian utama dalam terapi untuk eradikasi infeksi. Kecurigaan dan kewaspadaan dini terhadap infeksi fungal invasif pada SSP merupakan kunci untuk memperbaiki keluarannya.

**Kata Kunci:** *Aspergillus, infeksi sistem saraf pusat, antifungal*

## 1. Pendahuluan

Infeksi jamur di sistem saraf pusat (SSP) pada beberapa dekade terakhir sering ditemui karena meningkatnya populasi yang berisiko serta meningkatnya kesadaran dan modalitas diagnostik yang baik.<sup>[1]</sup> Populasi yang dimaksud antara lain pasien HIV, dalam terapi immunosupresan, pasien yang mendapatkan transplantasi organ, dan sebagainya. Kasus ini sangat sulit untuk diobati dan memiliki angka kematian yang sangat tinggi yaitu mencapai 90%.<sup>[2]</sup> Infeksi jamur intrakranial sangat jarang terjadi di pasien immunokompeten, sehingga sering didiagnosis sebagai tumor atau infeksi bakteri.<sup>[3]</sup>

Selain status imunitas pasien, invasi jamur ke SSP juga dipengaruhi oleh virulensi dari jenis jamur.<sup>[4]</sup> Aspergilosis otak memiliki angka prevalensi keseluruhan 7% dan dapat meningkat hingga 20 - 40% pada populasi berisiko tinggi.<sup>[5]</sup>

Infeksi jamur harus menjadi salah satu diagnosis banding yang dipikirkan untuk semua kecurigaan kasus infeksi otak. Gejala neurologis yang muncul sangat tidak spesifik sehingga pemeriksaan penunjang berperan besar dalam membantu diagnosis.<sup>[6]</sup> Kunci keberhasilan terapi terletak pada seberapa cepat terapi antifungal diinisiasi dan pembedahan. Kami melaporkan kasus abses otak aspergillus pada seorang wanita immunokompeten dengan diagnosis awal tumor otak.

## 2. Kasus

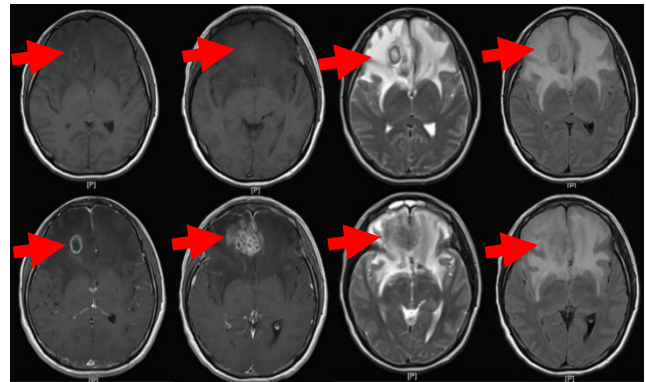
Pasien wanita usia 36 tahun, seorang ibu rumah tangga, datang dengan keluhan nyeri kepala yang memberat sejak 6 bulan sebelum masuk rumah sakit. Nyeri awalnya dirasakan dengan *numeric rating scale* (NRS) 5 - 6 di seluruh kepala, tidak membaik dengan minum obat. Keluhan demam disangkal.

Dua bulan kemudian, pasien mengatakan kelopak mata kanan turun dan pandangan mata kanan mulai buram. Penciuman hidung kanan pasien juga berkurang. Gangguan penglihatan mata kanan makin memberat diikuti gejala serupa pada mata kiri. Pasien berobat, dilakukan CT *scan* orbita, didapatkan ada massa otak yang dicurigai sebagai tumor otak. Pasien lalu dirujuk ke suatu rumah sakit pusat rujukan nasional. Tidak didapatkan adanya riwayat diabetes melitus, penyakit autoimun, kondisi keganasan, konsumsi obat-obatan immunosupresan, maupun riwayat infeksi Covid-19.

Saat pemeriksaan di rumah sakit, pasien sadar penuh, tanda vital stabil. Pada pemeriksaan neurologis, didapatkan ketajaman penglihatan mata kanan (OD) *no light perception* (NLP), mata kiri (OS) 2/60 *bedside*, dan funduskopi menunjukkan adanya papilledema bilateral. Anosmia bilateral juga ditemukan pada pasien. Pemeriksaan anti-HIV nonreaktif, hitung sel CD4 328 sel/ $\mu$ l.

Pasien didiagnosis dengan lesi desak ruang otak curiga tumor dengan diagnosis banding infeksi. Pada MRI kepala kontras terlihat lesi multipel dengan edema perifokal terutama di lobus frontal bilateral yang menekan nervus optikus bilateral. Gambaran ini dapat sesuai dengan tuberkuloma atau abses otak (Gambar 1). Pasien lalu menjalani operasi kraniotomi pengangkatan tumor. Tampak gambaran peradangan kronik dengan pembentukan abses dan hifa jamur, dan tidak ditemukan massa tumor (Gambar 2).

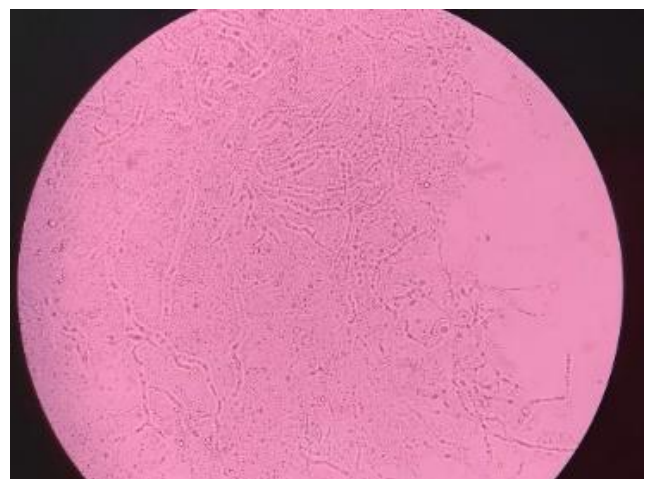
Pemeriksaan pascaoperasi, keluhan mata buram dan nyeri kepala membaik. Pasien sadar penuh, didapatkan ketajaman penglihatan OD 1/60 dan OS 2/60, serta paresis nervus okulomotorius parsial. Pada funduskopi tampak papilledema bilateral dengan tanda awal atrofi papil mata kanan. Hasil pemeriksaan histopatologi jaringan di laboratorium parasitologi ditemukan adanya hifa sejati yang radial dan bercabang dikotom, dengan kesimpulan dugaan hifa *Aspergillus sp.*, namun belum dapat menyingkirkan kemungkinan jamur lain (Gambar 3). Pemeriksaan galaktomanan serum negatif.



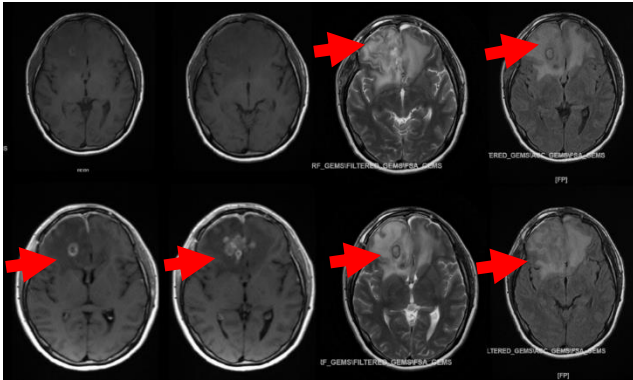
Gambar 1. Tampak gambaran abses dengan edema perifokal di lobus frontal pada MRI pre operasi.



Gambar 2. Gambaran makroskopik intra operatif.  
Sumber: Departemen Bedah Saraf FKUI RSCM (2022).



Gambar 3. Pulasan langsung dengan pewarnaan KOH dan perbesaran 40 x 10 tampak hifa sejati, radial, bercabang dikotom, dugaan *Aspergillus sp.*  
Sumber: Departemen Parasitologi FKUI RSCM (2022).



Gambar 4. MRI Kepala kontras setelah 1 bulan pasca operasi masih tampak abses disertai edema perifokal.

Pasien didiagnosis dengan abses otak aspergillus dan mendapatkan pengobatan vorikonazol 2x200mg intravena selama 14 hari. Pada awal terapi, pasien juga mendapatkan deksametason 20 mg intravena turun perlahan untuk keluhan nyeri kepala akibat edema otak yang cukup luas. Hasil kultur parasitologi didapatkan *Aspergillus fumigatus* yang sensitif terhadap amfoterisin B, itrakonazol, ketokonazol, dan vorikonazol tetapi resisten terhadap flukonazol.

Pada perkembangan selanjutnya, nyeri kepala jauh membaik tetapi ketajaman penglihatan kedua mata masih sama dengan sesudah operasi. Pasien diperbolehkan rawat jalan dengan melanjutkan terapi itrakonazol 800 mg per oral. Pada pencitraan otak ulang 1 bulan kemudian, masih tampak abses disertai adanya empiema subdural frontal kanan dengan edema vasogenik luas (Gambar 4). Pasien dirawat kembali untuk mendapatkan antifungal lanjutan berupa isavuconazol 1x 200 mg intravena selama 14 hari. Kondisi pasien semakin membaik dan pada pemantauan 6 bulan kemudian, pasien dapat kembali menjalani aktivitas sehari-hari (*Modified Rankin Scale* 1) dengan perbaikan ketajaman penglihatan OD 2/60 dan OS >3/60.

### 3. Pembahasan

Aspergilosis sistem saraf pusat (SSP) pada pasien imunokompromais paling sering berhubungan dengan spesies *Aspergillus fumigatus*, dan diikuti dengan spesies lain seperti *A. flavus*, *A. terreus*, *A. Niger*. Insidens aspergilosis SSP juga meningkat pada pasien imunokompeten.<sup>[7]</sup> Faktor risiko yang paling sering ditemukan ialah keganasan hematologi dan diabetes, diikuti dengan riwayat trauma kepala, dan HIV. Median usia penderita aspergilosis SSP adalah 51 tahun dan kebanyakan dilaporkan dalam kelompok ras Asia.<sup>[7]</sup> Di dalam kelompok pasien imunokompeten dengan aspergilosis SSP, gejala klinis terbanyak adalah nyeri kepala (55%) dan gangguan penglihatan (32.4%) yang diikuti dengan gangguan motorik, demam, dan kejang.<sup>[8]</sup> Di dalam sebagian kecil pasien tidak ditemukan gejala neurologis dan hanya datang dengan gejala konstusional seperti mialgia, penurunan nafsu makan, dan penurunan berat badan.<sup>[7]</sup> *Aspergillus* mampu menyebabkan spektrum penyakit yang luas dan sangat dipengaruhi status imun *host*.<sup>[9]</sup>

*Aspergillus sp.* dapat ditemukan di tanah, air, debris organik, dan bangkai.<sup>[6]</sup> Konidia *A. fumigatus* tersebar banyak di udara dan dapat terhirup ke dalam paru. Jamur ini kemudian dapat secara langsung menginvasi dinding pembuluh darah dan menyebar ke jaringan otak.<sup>[10]</sup> Meskipun otak dan ruang subaraknoid diproteksi oleh sawar darah otak, namun dalam kondisi tertentu, patogen jamur dapat menerobos sistem pertahanan ini. Di dalam laporan-laporan kasus sebelumnya, sumber infeksi aspergillus paling umum pada pasien imunokompeten meliputi sinus paranasal, paru-paru, dan saluran cerna.<sup>[10]</sup> Invasi ke meningen biasanya terjadi melalui sinus kaverosus, regio retro-orbita, dan area frontotemporal.<sup>[8]</sup>

Gambaran MRI otak pasien ini yang berupa lesi multipel membuatnya didiagnosis banding tuberkuloma dan pseudoabses terlebih dahulu. Berdasarkan kepustakaan, aspergilosis intrakranial pada sekuens T1 dapat menunjukkan adanya gambaran lesi hipointens mutipel, dan tidak spesifik pada satu bagian otak. Pada sekuens T1 prekontras, dapat ditemukan gambaran tepi lesi yang hiperintens dan hal ini berhubungan dengan adanya kandungan besi, mangan, atau methemoglobin. *Blooming artifacts* akibat produk darah pada daerah perifer lesi juga dapat ditemukan pada sekuens T2. Edema vasogenik terlihat di sekitar lesi dan berkaitan dengan gejala peningkatan tekanan intrakranial yang ditimbulkannya.<sup>[11]</sup>

Pada pasien ini tidak dilakukan pemeriksaan MRS, namun demikian, pada literatur disebutkan pemeriksaan *Magnetic Resonance Spectroscopy* (MRS) menunjukkan sedikit peningkatan *choline* (Ch) dan penurunan *N-Acetyl Aspartate* (NAA). Peningkatan laktat ditemukan pada 90% kasus sedangkan lipid dan asam amino sekitar 50%. *Multiple peaks* beresonansi antara 3,6 dan 3,8 ppm merupakan hal yang umum dan dapat menunjukkan gambaran puncak trehalosa yang mendukung dugaan infeksi jamur.<sup>[12]</sup>

Gambaran histopatologi spesimen otak pasien memperlihatkan hifa sejati yang radial dan bercabang dikotom. Di dalam literatur, pemeriksaan mikroskopis aspergillus dengan pewarnaan *hematoxylin-eosin* akan memperlihatkan granuloma yang terbungkus oleh dinding sel dengan banyak area nekrosis sentral di dalam jaringan ikat fibrokolagen. Pewarnaan *periodic acid-shiff and Grocott methanamin silver* akan memperlihatkan banyak hifa bersepta. Pada pewarnaan *Perl* untuk besi, dapat ditemukan deposit besi di area inflamasi granulomatosa yang aktif.<sup>[13]</sup>

Pemintaan pemeriksaan galaktomanan saat ini mengalami peningkatan karena dinilai dapat mempercepat diagnosis aspergilosis dan sering menjadi dasar untuk memulai terapi. Galaktomanan merupakan komponen dinding sel aspergillus yang dilepaskan ke lingkungan sekitarnya saat terjadi pertumbuhan jamur atau invasi jaringan. Pemeriksaan antigen serum galaktomanan secara luas digunakan untuk mendiagnosis aspergilosis paru invasif.<sup>[14]</sup> Sensitivitas pemeriksaan galaktomanan sekitar 0,71 dan spesifisitasnya 0,89.<sup>[13]</sup> Perlu diingat bahwa serum galaktomanan aspergillus bisa bereaksi silang dengan spesies jamur lain yang memiliki galaktomanan di dinding selnya seperti histoplasma, penicillium, dan blastomyces.<sup>[15]</sup>

Pada pasien ini, hasil pemeriksaan galaktomanan serum negatif, namun hal ini tidak dapat menyingkirkan diagnosis aspergilosis SSP. Kami menduga bahwa hasil negatif palsu ini dikarenakan pemeriksaan dilakukan pada hari ketiga setelah terapi antifungal. Sensitivitas pemeriksaan serum galaktomanan dapat berkurang secara signifikan pada kasus diberikannya terapi antifungal.<sup>[16]</sup> Selain itu, pasien juga imunokompeten dan tidak ada penyebaran infeksi di tempat lain selain intrakranial, dimana beberapa hal yang mempengaruhi hasil negatif palsu, antara lain adanya diseminasi penyakit sistemik, keganasan hematologi dan atau pasien neutropenia memiliki sensitivitas serum galaktomanan yang lebih baik dibandingkan pasien dengan kondisi imunokompeten.<sup>[17]</sup> Serum galaktomanan dapat ditemukan positif bervariasi sekitar 60 hari sebelum sampai 50 hari sesudah ditemukannya bukti infeksi aspergilosis (CT scan, radiologi, tanda klinis).<sup>[18]</sup>

Pengobatan aspergilosis invasif membutuhkan terapi antifungal jangka panjang, terutama yang mengenai SSP. Meskipun amfoterisin B merupakan terapi konvensional untuk aspergilosis invasif pada beberapa dekade karena bersifat sangat fungisidal, obat ini juga dikaitkan dengan efek hepatotoksik dan nefrotoksik.<sup>[7]</sup>

Vorikonazol mempunyai daya penetrasi yang baik terhadap sawar darah otak sehingga vorikonazol menjadi terapi pilihan untuk aspergilosis intrakranial.<sup>[19,20]</sup> Literatur menunjukkan mayoritas pasien yang mendapatkan vorikonazol sebagai pilihan



pertama pengobatan mengalami perbaikan.<sup>[7]</sup> Pada sebuah penelitian dari 123 kasus dengan aspergilosis SSP, didapatkan mortalitas pada kelompok monoterapi amfoterisin B lebih tinggi dibandingkan monoterapi vorikonazol (63 vs 35%).<sup>[20]</sup> Vorikonazol menghambat biosintesis ergosterol yang merupakan komponen penting membran sel jamur sehingga mengganggu pertumbuhannya.<sup>[21]</sup> Vorikonazol dapat diberikan secara intravena maupun per oral. Dosis *loading* diperlukan untuk kedua rute ini. Dosis obat pasien dewasa mengikuti berat badan, untuk pasien dengan berat badan 40 kg mendapatkan 400 mg dua kali sehari pada hari pertama, dilanjutkan dengan dua kali 200 mg, untuk pasien dengan berat badan di bawah 40 kg mendapatkan dua kali 200 mg pada hari pertama dilanjutkan dengan dua kali 100 mg diteruskan hingga 6 bulan.<sup>[22]</sup>

Pasien dipertimbangkan diberikan regimen pilihan kedua karena pada MRI evaluasi masih didapatkan adanya abses dimana terapi lini dua yaitu amfoterisin B berdasarkan rekomendasi *guideline* IDSA.<sup>[23]</sup> Namun di rumah sakit kami tidak tersedia regimen tersebut sehingga akhirnya pasien ini diberikan isavuconazol. Pada sebuah penelitian, didapatkan angka mortalitas pasien yang diterapi dengan isavuconazol dibandingkan vorikonazol (19% dibandingkan 20%), sehingga terapi isavuconazol setara dibandingkan vorikonazol.<sup>[24]</sup> Isavuconazol digunakan dengan dosis 200 mg IV tiga kali sehari pada hari 1 dan 2, diikuti dengan 200 mg per oral atau IV satu kali sehari untuk dosis *maintenance*, durasi dari terapi mengikuti klinis.<sup>[24]</sup>

Tatalaksana aspergilosis SSP hanya dengan obat antifungal memberikan hasil yang kurang memuaskan. Hal ini disebabkan karena buruknya penetrasi obat antifungal. Intervensi operasi dikombinasikan dengan terapi antifungal akan menciptakan efek *fungal clearance* yang jauh lebih baik daripada terapi antifungal saja.<sup>[10]</sup>

Kesintasan pasien aspergilosis SSP dipengaruhi oleh beberapa faktor tetapi status imunitas merupakan hal yang krusial untuk menentukan keluaran klinis. Terlepas dari tatalaksana yang adekuat, mortalitas aspergilosis SSP tetap tinggi dan bervariasi mulai dari 40 - 80% meskipun dalam kelompok pasien imunokompeten.<sup>[25]</sup> Berdasarkan laporan ini, kecurigaan adanya infeksi jamur invasif SSP seperti aspergilosis, harus tetap menjadi salah satu diagnosis yang dipikirkan para klinisi pada kasus lesi desak ruang otak kronik pada pasien imunokompeten.

## 4. Kesimpulan

Infeksi jamur SSP jarang ditemukan pada individu imunokompeten, sehingga seringkali dicurigai sebagai kondisi lain. Infeksi jamur invasif memiliki mortalitas yang tinggi bila tidak segera ditangani. Dengan gejala klinis yang luas dan bervariasi, perlu suatu tingkat kecurigaan yang tinggi untuk mendiagnosis penyakit infeksi jamur SSP terutama pada pasien dengan gejala dan tanda infeksi kronik dengan lesi desak ruang intrakranial. Tak jarang diagnosis harus menunggu biopsi dan hasil analisis jaringan. Tatalaksana terbaik meliputi kombinasi pembedahan dan pemberian obat antifungal vorikonazol sedini mungkin. Walaupun mortalitasnya tinggi, tatalaksana segera merupakan kunci untuk memperoleh keluaran pasien yang lebih baik.

## 5. Daftar Pustaka

- [1] Sundaram C, Murthy JMK. Intracranial Aspergillus Granuloma. *Pathology Research International* 2011; 2011: 1-5.
- [2] Lee JC, Lim DJ, Ha SK, Kim SD, Kim SH. Fatal case of cerebral aspergillosis: A case report and literature review. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 2012; 52: 420-422.
- [3] Ashley ED. Antifungal drugs: Special problems treating central nervous system infections. *Journal of Fungi* 2019; 5: 1-8.
- [4] Góralaska K, Blaszkowska J, Dzikowicz M. Neuroinfections caused by fungi. *Infection* 2018; 46: 443-459.
- [5] Amanati A, Lotfi M, Masoudi MS, Jafarian H, Ghasemi F, Bozorgi H, dkk.. Cerebral and pulmonary aspergillosis, treatment and diagnostic challenges of mixed breakthrough invasive fungal infections: Case report study. *BMC Infectious Diseases*; 20. Epub ahead of print 2020.
- [6] Panda PK, Mavidi SK, Wig N, Garg A, Nalwa A, Sharma MC. Intracranial Aspergillosis in an Immunocompetent Young Woman. *Mycopathologia* 2017; 182: 527-538.
- [7] Meena DS, Kumar D, Bohra GK, Kumar G. Clinical manifestations, diagnosis, and treatment outcome of CNS aspergillosis: A systematic review of 235 cases. *Infectious Diseases Now* 2021; 51: 654-660.
- [8] Ma Y, Li W, Ao R, Lan X, Li Y, Zhang J, dkk.. Central nervous system aspergillosis in immunocompetent patients: Case series and literature review. *Medicine* 2020; 99: 1-9.
- [9] Latgé JP, Chamilos G. Aspergillus fumigatus and aspergillosis in 2019. *Clinical Microbiology Reviews*; 33. Epub ahead of print 2020.
- [10] Bao ZS, You G, Li W Bin, Jiang T. A single aspergillus fumigatus intracranial abscess in an immunocompetent patient with parietal lobe tumorectomy. *World Journal of Surgical Oncology* 2014; 12: 10-13.
- [11] Almutairi BM, Nguyen TB, Jansen GH, Asseri AH. Best cases from the AFIP: Invasive aspergillosis of the brain: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2009; 29: 375-379.
- [12] Osborn AG. *Osborn's Brain Imaging, Pathology, and Anatomy*. Second. Philadelphia: Elsevier, 2018; 13: 389.
- [13] Phuttharak W, Hesselink JR, Wixom C. MR features of cerebral aspergillosis in an immunocompetent patient: Correlation with histology and elemental analysis. *American Journal of Neuroradiology* 2005; 26: 835-838.
- [14] Shin B, Koh WJ, Jeong BH, Yoo H, Park HY, Suh GY, dkk.. Serum galactomannan antigen test for the diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Journal of Infection* 2014; 68: 494-499.
- [15] Min Z, Baddley JW, Rodriguez JM, Moser SA, Patel M. Cross-reactivity of Aspergillus galactomannan in an HIV-infected patient with histoplasmosis. *Medical Mycology Case Reports* 2012; 1: 119-122.
- [16] Eigl S, Hoenigl M, Spiess B, Heldt S, Prattes J, Neumeister P, dkk.. Galactomannan testing and Aspergillus PCR in same-day bronchoalveolar lavage and blood samples for diagnosis of invasive aspergillosis. *Medical Mycology* 2017; 55: 528-534.
- [17] Lamoth F. Galactomannan and 1,3- $\beta$ -d-glucan testing for the diagnosis of invasive aspergillosis. *Journal of Fungi* 2016; 2: 1-8.
- [18] Leeftang M, Debets-Ossenkopp Y, Wang J, Visser C, Scholten R. Galactomannan detection for invasive aspergillosis in immunocompromised patients (Review).
- [19] Tattevin P, Brunel F, Lellouche F, de Broucker T, Chevret S, Wolff M, dkk.. Successful treatment of brain aspergillosis with voriconazole. *Clinical Microbiology and Infection* 2004; 10: 928-931.
- [20] Gupta N, Kodan P, Mittal A, Singh G, Netto G, Ramteke P, dkk.. Role of voriconazole in the management of invasive central nervous system aspergillosis: A case series from a tertiary care centre in India. *Journal of Fungi* 2020; 6: 1-11.
- [21] Rosowski E, He J, Huisken J, Keller N, Huttenlocher A. Efficacy of voriconazole against aspergillus fumigatus infection depends on host immune function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2020; 64: 1-13.
- [22] Asma Lat1 George R Thompson III. Update on the optimal use of voriconazole for invasive fungal infections. *Infection and Drug Resistance* 2011; 4: 43-53.
- [23] Patterson TF, Iii RT, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, dkk.. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. 2016; 63: 1-60.
- [24] Jenks JD, Salzer HJF, Prattes J, Krause R, Buchheidt D, Hoenigl M. Spotlight on isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: Design, development, and place in therapy. *Drug Design, Development and Therapy* 2018; 12: 1033-1044.
- [25] João Ribeiro Memória Jr1, Erlan Pércio Lopes Rufino2, Pedro Lukas do Régo Aquino3, Francisco Vaz Guimarães Filho2, Túlio Maranhão Neto1 HKNB de V. Brain aspergilloma in an immunocompetent individual: A case report. *Surgical Neurology International*; 11.