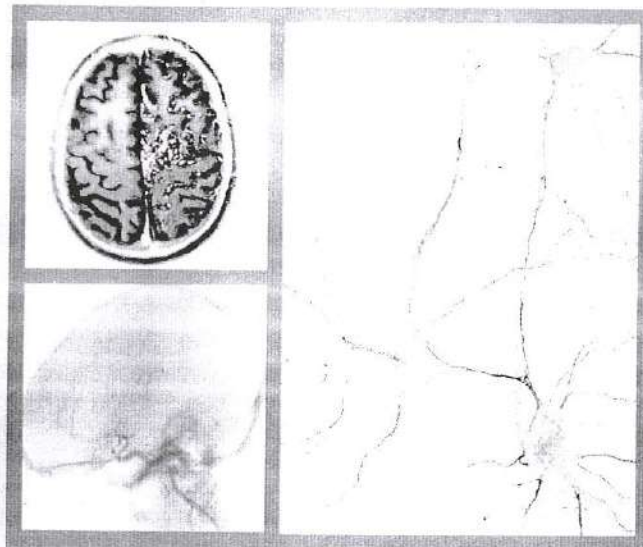




NEUROLOGY

Approach from Basic Science
to Clinical Practice



Editor:

Isti Suharjanti

Mudjiani Basuki

Achmad Firdaus Sani

Dr. Paulus Sugiarto, dr., Sp.S(K)

Departemen Neurologi
RSUD Dr. Soefomo / FK UNAIR
SURABAYA

NEUROLOGY
Approach from Basic Science
to Clinical Practice

Pasal 72 Undang-undang Nomor 19 Tahun 2002 tentang Hak Cipta:

- (1) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melakukan perbuatan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 2 ayat (1) atau Pasal 49 ayat (1) dan ayat (2) dipidana dengan pidana penjara masing-masing paling singkat 1 (satu) bulan dan/atau denda paling sedikit Rp1.000.000,00 (satu juta rupiah), atau pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan/atau denda paling banyak Rp5.000.000.000,00 (lima miliar rupiah).
- (2) Barangsiapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu Ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1) dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak memperbanyak penggunaan untuk kepentingan komersial suatu Program Komputer dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (4) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 17 dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (5) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 19, Pasal 20, atau Pasal 49 ayat (3) dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (6) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 24 atau Pasal 55 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (7) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 25 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (8) Barangsiapa dengan sengaja dan tanpa hak melanggar Pasal 27 dipidana dengan pidana penjara paling lama 2 (dua) tahun dan/atau denda paling banyak Rp150.000.000,00 (seratus lima puluh juta rupiah).
- (9) Barangsiapa dengan sengaja melanggar Pasal 28 dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp1.500.000.000,00 (satu miliar lima ratus juta rupiah).



NEUROLOGY

Approach from Basic Science
to Clinical Practice

Editor:

Isti Suharjanti, dr., Sp.S(K)
Mudjiani Basuki, dr., Sp.S
Achmad Firdaus Sani, dr., Sp.S., FINS

18–20 Mei 2012
JW Marriott
Surabaya

Departemen Ilmu Penyakit Saraf
Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga
Rumah Sakit Umum Dr. Soetomo
Surabaya



© 2012 Airlangga University Press

AUP 600/12.439/05.12-B4E

Dilarang mengutip dan atau memperbanyak tanpa izin tertulis dari Penerbit sebagian atau seluruhnya dalam bentuk apa pun, baik cetak, fotoprint, mikrofilm dan sebagainya.

Cetakan pertama — 2012

Penerbit:

Pusat Penerbitan dan Percetakan Unair (AUP)
Kampus C Unair, Jl. Mulyorejo Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248
E-mail: aupsby@rad.net.id; aup.unair@gmail.com

Dicetak oleh: Pusat Penerbitan dan Percetakan Unair (AUP)
(JL 007/04.12/AUP-B4E)

Perpustakaan Nasional: Katalog Dalam Terbitan (KDT)

NEU *Neurology Approach from Basic Science to Clininal Practice/*
Editor: Isti Suharjanti... [dkk.] — Cet. 1 — Surabaya:
Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga, 2012
xv, 292 hlm.: ilus.; 15,8 × 23 cm
Bibliografi: ada
ISBN 978-602-5967-64-8

1. Neurology Medicine

I. Achmad Firdaus Sani

II. Mudjiani Basuki

616.8

12 13 14 15 16 / 9 8 7 6 5 4 3 2 1

Desain cover: Balya Hidayat

ANGGOTA IKAPI: 001/JTI/95

Kontributor

A.A. Raka Sudewi
Abdulloh Machin
Fenny L. Yudiarto
Hasan Sjahrir
Hasmawaty Basir
Hendro Susilo
Herainy Hartono
Isti Suharjanti
J. Eko Wahono R
Joewono Soeroso
Joni Wahyuhadi
Kurnia Kusumastuti
Leksmono Partoatmodjo
M. Hamdan
Moh. Hasan Machfoed
Mudjiani Basuki
Paulus Sugianto
Rahadian Indarto Susilo
Ratna Anggraeni
Reggy Panggabean
Riani Wisnujono
Rusdi Lamsudin
Suroto
Troeboes Poerwadi
Wijoto
Yudha Haryono

Sambutan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga

Assalamu'alaikum wr. wb.

Puji syukur kita panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena hanya dengan perkenan, taufik serta rahmat-Nya, kita dapat hadir dan mengikuti acara ilmiah The 13 th Continuing Neurological Education (CNE) yang diselenggarakan oleh Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang bekerja sama dengan Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf (PERDOSSI) Cabang Surabaya.

Acara ilmiah ini merupakan acara yang reguler diadakan, CNE terakhir kali diadakan 2 tahun yang lalu, yaitu pada 2010. Dalam kurun waktu 2 tahun tersebut, ilmu pengetahuan dan teknologi kedokteran terus berkembang dengan pesat, khususnya bidang neurosains. Adanya mekanisme dan penatalaksanaan terbaru dalam bidang neurosain dan neurologi tentu perlu diketahui oleh para praktisi yang berkecimpung dalam bidang ini. Kiranya, CNE merupakan sarana yang tepat untuk meng-update dan mendiskusikan tema-tema tersebut di atas.

Berkenaan dengan pengembangan keilmuan sebagai bagian dari program kerja Departemen/SMF Neurologi, saya menghargai terselenggaranya acara ini. Tema yang disampaikan sangat bermanfaat bagi para peserta guna meningkatkan mutu dan pelayanan kesehatan pada masyarakat secara optimal.

Saya menyampaikan selamat dan sukses kepada segenap panitia penyelenggara, sehingga acara ini dapat berjalan dengan lancar. Semoga acara ini dapat memberikan manfaat yang besar bagi para peserta.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Surabaya, 19 Mei 2012

Dekan,



Prof. Dr. Agung Pranoto, dr., M.Kes., Sp.PD., K-EMD., FINASIM
NIP: 19560104 198312 1 001

**Sambutan Ketua Dep/SMF Neurologi
FK Unair/RSUD Dr. Soetomo
Surabaya**

Assalamu'alaikum wr. wb.

Pertama, rasa syukur kita panjatkan kehadiran Allah SWT, karena hanya dengan rahmat-Nya Dep/SMF Neurologi FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya yang bekerja sama dengan PERDOSSI cabang Surabaya dapat melaksanakan agenda kegiatan yang secara rutin dilakukan, yaitu *Continuing Neurological Education* (CNE), yang tahun ini merupakan kali yang ke-13 dan mengambil tema "*From Basic Approach to Clinical Practice*".

Tema yang dibahas dalam CNE kali ini cukup lengkap dan beragam, akan dibahas aspek biomelekular sampai aspek klinis praktis sesuai dengan tema di atas. Tema tersebut meliputi hampir semua divisi ialah: neurovaskular, nyeri kepala, neurobehavior, pain, neuroinfeksi, neurooncologi, epilepsi, movement disorder, dan neuropediatri.

Disamping kegiatan simposium, CNE tahun ini juga menyelenggarakan *Teaching Course Neurointervention and Stroke Therapy*. Neurointervensi merupakan bagian dari kompetensi di bidang neurologi yang dalam dekade terakhir berkembang pesat dan cepat. Kami berharap, *teaching course* ini akan memberikan warna baru, disamping itu diharapkan tema-tema ini akan memberikan wawasan keilmuan, sehingga dapat memberikan manfaat dalam pengambilan keputusan dan penatalaksanaan pasien dalam praktis klinis sehari-hari.

Akhirnya, atas nama panitia, kami menyampaikan terima kasih atas kehadiran para sejawat dalam acara ini. Kehadiran sejawat di Surabaya merupakan kehormatan bagi kami.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Surabaya, 19 Mei 2012
Kepala Dep/SMF Neurologi,

H. Wijoto, dr., Sp.S(K)
NIP: 19510623 197206 1 001

Sambutan Ketua Umum PERDOSSI Cabang Surabaya

Assalamu'alaikum wr. wb.

Alhamdulillah, untuk ke sekian kalinya kita dapat mengadakan CNE (*Continuing Neurological Education*). CNE adalah sebuah wadah bagi neurologi untuk senantiasa mengembangkan ilmunya. Menuntut ilmu bagi seorang dokter adalah sebuah kewajiban sebagaimana tertuang dalam undang-undang praktek kedokteran. Saat ini perkembangan ilmu pengetahuan di bidang neurologi berkembang dengan sangat pesat, sehingga perlu kita cermati dan dalam perkembangan keilmuan tersebut.

Pendekatan terapi baru di bidang neurologi haruslah kita cermati bersama, sehingga kita dapat meningkatkan kualitas kompetensi kita. Kompetensi di bidang neurologi telah banyak menarik perhatian bidang disiplin ilmu yang lain sehingga kalau tidak kita ikuti, maka kita sebagai neurolog akan tertinggal dibandingkan bidang keilmuan yang lain.

Perkembangan teknologi dan terapi di bidang vaskuler telah kita kembangkan dan kita sosialisasikan dengan diadakannya workshop tentang neurointervensi pada CNE kali ini. Pada CNE kali ini juga akan dibahas tentang kemajuan di bidang *stroke, pain, epilepsy, movement disorder*, infeksi, neuroonkologi, vertigo, dan lain-lain. Yang akan member kita pandangan baru di bidang neurologi.


Akhirnya tidak lupa pula kami mengingatkan kepada para sejawat untuk senantiasa meningkatkan kompetensinya, oleh karena pada era globalisasi ini batas antara disiplin ilmu dan spesialisasi semakin tipis, sehingga neurology dapat bersaing pada saat ini.

Demikian sambutan ini kami sampaikan dan selamat menggali ilmu dalam CNE.

Billahitaufikwalhidayah

Wassalamualaikum wr. wb.

Surabaya, 19 Mei 2012
Ketua Umum PERDOSSI Cabang Surabaya


M. Hamdan, dr., Sp.S(K)
NIP. 19600812 198901 1 003

Daftar isi

Kontributor.....	v
Sambutan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga.....	vii
Sambutan Ketua Dep/SMF Neurologi FK Unair/RSUD Dr. Soetomo Surabaya.....	ix
Sambutan Ketua Umum PERDOSSI Cabang Surabaya	xi
1. Overview on the Neurobiological Aspects of Post-Stroke Pain Moh. Hasan Machfoed	1
2. The Role of NSAID in Chronic Pain Management Leksmono Partoatmodjo	11
3. Pharmacological Management of Neuropathic Pain: an Overview of Recent Guideline Isti Suharjanti	23
4. Neurobiological Overview on Post-Stroke Dementia and Citicholine Moh. Hasan Machfoed	36
5. White Matter Changes Related to Small Vessel Disease and Cognition Fenny L. Yudiarto	50
6. Citicoline: Phosphatidyl Serine (PS) on Vascular Cognitive Impairment (VCI) Yudha Haryono	60
7. Beyond the Blood Pressure Lowering Effect of Imidapril in Patients with History of Stroke Hendro Susilo	69
8. Hypertensive Encephalopathy Suroto	70
9. The Use of Neurobehavioral Measurement in Stroke Unit Dr. Soetomo Hospital Surabaya Abdulloh Machin	78
10. Optimized Dose of Donepezil for all Stage Alzheimer's Disease Wijoto	89
11. Mechanism of Betahistin in Reducing Vertigo Kurnia Kusumastuti	103
12. Cryptococcal Meningitis Paulus Sugianto	111

13. Management of Cerebral Toxoplasmosis A.A. Raka Sudewi	130
14. Clinical Management of Cerebral Tumors in Dr. Soetomo General Hospital Yudha Haryono	135
15. Pharmacological Adjuvant Treatment in Brain Tumor Herainy Hartono	136
16. Skull Base Tumors Joni Wahyuhadi, Rahadian Indarto Susilo	156
17. Arteritis in Pediatric Stroke Mudjiani Basuki	166
18. Neurological Aspect of ADHD Reggy Panggabean	170
19. Efficacy and Safety of Etoricoxib in Arthritis Joewono Soeroso	180
20. New Insight to the Basic Mechanism of Etoricoxib in the Treatment of Headache Moh. Hasan Machfoed	191
21. Forgetfulness in Productive Age Troeboes Poerwadi	203
22. Tension Type Headache: Patophysiology and Management Hasmawaty Basir	225
23. The Roles of Vascular Changes in Migraine Hasan Sjahrir	233
24. Strategies for Acute Migraine Therapy Isti Suharjanti	234
25. Stroke Management in Atrial Fibrillation Rusdi Lamsudin	246
26. The New Treatment Option in Stroke Prevention with Atrial Fibrillation: What Did We Learn from ROCKET AF Trial Hendro Susilo	247
27. Myoclonus Riani Wisnujono	254
28. The Use of Levetiracetam for the Treatment of Epilepsy J. Eko Wahono R	266

29. Efficacy and Safety of Ropinirole in Early-Stage Parkinson's Disease M. Hamdan, A. Machin	277
30. Medical and Emergency Treatment of Primary SAH Ratna Anggraeni	291

Cryptococcal Meningitis

Paulus Sugianto

Department of Neurology

Medical Faculty of Airlangga University/Dr. Soetomo General Hospital
Surabaya

ABSTRACT

Cryptococcal meningitis due to *Cryptococcus* is the commonest clinical manifestation, although pneumonia, skin and soft tissue infections are also known to occur. The most serious infections usually develop in patients with defective cell-mediated immunity, for example AIDS, patients undergoing organ transplantation, patients with malignancy, patients undergoing corticosteroid treatment and patients with sarcoidosis. The incidence increases along with the skyrocketing HIV cases although in some countries become less frequent since introduction of HAART. The patient usually presents with malaise, headache, fever and visual disturbance and altered mental status. Signs include meningism, papilloedema, cranial nerve palsies and reduced conscious level. The diagnosis is usually straight forward with the finding of this yeast through India ink staining, culture, highly sensitive and specific cryptococcal antigen testing of CSF or serum if CSF can not be obtained. Prompt diagnosis and treatment are crucial although with the current optimal treatment, mortality rate is high. Significantly raised intracranial pressure and other specific condition such as reconstitution syndrome in HIV patient contribute to unfavourable outcome.

Key words: *cryptococcus, meningitis, HIV.*

PENDAHULUAN

Infeksi yang disebabkan oleh jamur kriptokokus atau dikenal dengan nama kriptokokosis (*Cryptococcosis*) merupakan mikosis yang bersifat global, terjadi di seluruh dunia dan bisa menimbulkan kematian (Perfect *et al.*, 2010). Organisme ini merupakan jamur berkapsul di mana kapsul ini merupakan faktor yang paling virulen. Spesies ini tidak menghasilkan toksin dan sedikit menimbulkan inflamasi.

Sudah lama diketahui bahwa meningitis yang disebabkan oleh jamur sangat berhubungan erat dengan status imunitas seseorang. Dengan meningkatnya penyakit yang berhubungan dengan penurunan kekebalan maka meningkat pula prevalensi meningitis kriptokokus (Day, 2004). Ada tiga kelompok penderita yang berisiko mendapatkan infeksi tersebut, kelompok pertama adalah penderita HIV, kedua adalah resipien penerima transplantasi organ solid dan yang terakhir adalah penderita non HIV dan nontransplantasi (Perfect *et al.*, 2010). Yang

termasuk kelompok ketiga misalnya adalah penderita kanker darah (Day, 2004).

Meningitis kriptokokus pada HIV biasanya ditemukan bila jumlah hitung CD4 kurang dari 100 sel/ μ l (Jarvis dan Harrison, 2007).

Sebanyak 20% kematian penderita AIDS adalah disebabkan oleh meningitis kriptokokus sehingga penyakit ini menempati urutan kedua sebagai penyebab kematian pada penderita HIV setelah tuberkulosis. Meskipun HAART sudah tersedia secara luas meningitis kriptokokus masih menjadi masalah terutama mengenai terapi kombinasi anti jamur yang tepat, lama terapi, indikator yang akurat untuk respons terapi, penatalaksanaan peningkatan tekanan intrakranial dan penggunaan terapi tambahan seperti kortikosteroid dan obat anti inflamasi yang lain (Day, 2004).

EPIDEMIOLOGI

Peningkatan jumlah angka kejadian meningitis kriptokokus awalnya dilaporkan pada penderita muda di Negara Zaira selama tahun 1960 yang mungkin disebabkan karena berkembangnya wabah penyakit HIV, selanjutnya pada tahun 1970 dan 1980 terjadi peningkatan tajam kasus ini di negara-negara Afrika Selatan dan di antara para imigran Afrika di Eropa (Molez *et al.*; 1982; Clumeck *et al.*; 1983; Vandepitte *et al.*; 1983).

Infeksi oleh kriptokokus pada populasi orang yang sehat adalah sangat jarang sehingga meningkatnya prevalensi penyakit ini bisa dijadikan indikator meningkatnya penyakit dengan immunosupresi. Meningkatnya prevalensi penderita HIV berhubungan erat dengan meningkatnya angka kejadian penyakit ini. Ada kecenderungan predileksi pada penderita laki-laki (Majumder *et al.*, 2011), umur terbanyak antara 20–50 tahun dan jarang sekali terjadi pada anak-anak (Day, 2004).

Kriptokokosis pada anak di Amerika dengan AIDS mempunyai angka kejadian 0,51% (Gonzalez *et al.*, 1996, Abadi *et al.*, 1999). Faktor risiko pada anak sama dengan dewasa ditambah dengan penyakit yang khas terjadi pada anak misalnya penyakit immunodefisiensi primer (*hyperimmunoglobulin M syndrome* dan *severe combined immunodeficiency syndrome*) serta keganasan tertentu seperti *acute lymphoblastic leukemia* dan *sarcoma* (Sirinavin *et al.*, 2004).

Faktor risiko lainnya meliputi penderita yang mendapat terapi immunosupresif paska transplantasi, penderita yang menderita sarkoidosis, penyakit *lymphoproliferative*, hipogama-globulinemia, penderita dengan terapi kortikosteroid, SLE, sirosis dan dialisa peritoneal (Day, 2004). Penderita yang

menerima terapi antibodi monoklonal seperti alemtuzumab dan infliximab atau obat immunosupresif lain juga berisiko terkena infeksi ini (Nath *et al.*, 2005).

Kriptokokosis dilaporkan menyerang 2,8% penerima organ transplantasi dalam waktu 21 bulan (ukuran median) setelah transplantasi. Sebanyak 68,5% kasus terjadi setelah satu tahun pasca transplantasi (Husain *et al.*, 2001; Vilchez *et al.*, 2002).

Cryptococcus gattii baru-baru ini menyerang penderita imunokompeten di Vancouver Island dan sekitarnya di negara Kanada dan mengakibatkan kejadian luar biasa (Perfect *et al.*, 2010).

Infeksi jamur kriptokokus yang invasif bisa juga terjadi pada individu normal dengan angka kejadian berkisar 0,2 perjuta orang pertahun (Friedman, 1983). Sedangkan Park dan kawan kawan memperkirakan jumlah penderita HIV dengan kriptokokosis secara global adalah 1 juta kasus (Park *et al.*, 2009).

ETIOLOGI

Meningitis kriptokokus disebabkan oleh jamur dari genus kriptokokus yang terdiri atas 39 spesies. Tidak semua spesies dari genus ini bisa menyebabkan penyakit pada manusia tetapi hanya beberapa saja. Meskipun spesies tertentu menyebabkan penyakit pada manusia, tetapi pada awalnya spesies tersebut bukanlah bersifat patogen, perubahan menjadi patogen lebih disebabkan oleh adaptasi terhadap lingkungannya (Day, 2004). Sebagian besar penyebab penyakit pada manusia adalah dari spesies *C. neoformans*, sedangkan spesies lain yang sangat jarang tapi bisa bersifat patogen adalah *C. flavescens* (Day, 2004).

MIKROBIOLOGI

Cryptococcus neoformans adalah jamur berkapsul, pertama kali diketahui bersifat patogen terhadap manusia adalah pada tahun 1894 pada saat spesies tersebut bisa diisolasi dari tibia. Isolasi yang berasal dari meningitis pertama kali diketahui oleh Zenker pada tahun 1861. *Cryptococcus neoformans* punya bentuk ganda, yang pertama adalah dalam bentuk ragi yang bersifat aseksual, bentuknya oval atau sferikal dan kapsul polisakarida. Bentuk yang bersifat seksual ditentukan oleh terbentuknya basidiospore. Bentuk ini hanya terjadi pada saat terjadinya perkawinan dan hanya terdeteksi secara *in vitro* di laboratorium. Bentuk aseksual berkembang biak melalui pembentukan *budding*. Bentuk inilah yang sering ditemukan dari spesimen yang diambil dari penderita, beberapa strain yang lain membentuk *pseudohypha* yang bisa terlihat pada irisan jaringan yang terinfeksi. Kultur jamur akan menghasilkan koloni yang mukoid dalam waktu 36–72 jam dan pertumbuhannya akan dihambat pada suhu 37° C. Koloni berwarna putih

kecoklatan, bila dibiakkan di agar *birdseed* maka koloni akan berwarna coklat tua (Day, 2004). Faktor virulensi dari jamur ini terletak pada kapsulnya yang bersifat antifagositik, menurunkan jumlah komplemen dan bisa mengganggu sekresi sitokin sel-sel radang dan juga kemampuannya untuk hidup pada suhu 37° C.

Ada 3 bentuk varietas, yaitu *C. neoformans var grubii*, *C. neoformans var gattii* dan *C. neoformans var neoformans*. Ketiganya bisa dibedakan *serotyping*-nya dengan menggunakan antiserum kelinci dan dengan teknik *DNA finger printing* seperti *amplified fragment length polymorphism analysis*. Ketiganya hidup pada lingkungan yang berbeda, distribusi geografis yang berbeda serta mengenai kelompok penderita yang berbeda pula (Day, 2004). Ada 5 serotipe berdasarkan spesifitas antigen dari kapsul polisakaridanya, yaitu serotipe A, D dan AD (*C. neoformans*) dan serotipe B dan C (*C. gattii*).

C. Neoformans tersebar di seluruh dunia, berupa saprofit yang ada di berbagai lingkungan, misalnya tanah yang terkontaminasi oleh kotoran burung dan beberapa tanaman di Amerika Latin (Lazera *et al.*, 2000) dan India (Randhawa *et al.*, 2006). Sebenarnya *C. neoformans* bukanlah bersifat patogen, sumber paparan biasanya dari kotoran burung merpati dan dari tanah. Burung tidak menjadi sakit karena suhu tubuh yang tinggi menghambat pertumbuhan kriptokokus (Day, 2004). *C. neoformans* juga menjadi penyebab utama kasus meningitis di Afrika, sebanyak 26,5% kasus di Malawi, 31% di Republik Afrika Tengah dan 45% di Zimbabwe. Didaerah tersebut kasus ini merupakan penyebab kematian penderita HIV sebesar 13–44% (Okongo *et al.*, 1998).

Pada penderita HIV sering terjadi infeksi oleh kelompok *serotype A*, yaitu *C. neoformans var grubii* (Day, 2004), sebagian kecil oleh *Var neoformans* (*serotype D*) terutama di Eropa dan sebagian kecil lagi oleh *Cryptococcus gattii* (dahulu disebut *C. neoformans serotype B dan C*) (Jarvis dan Harrison, 2007).

Bila tidak tersedia pemeriksaan *serotyping* maka *C. neoformans var gattii* bisa dibedakan dari *var neoformans* dan *var grubii* melalui pertumbuhan pada agar *canavanine glycine-bromothymol blue*. *C. neoformans var gattii* banyak ditemui di daerah tropis dan subtropik dan sering dijumpai pada pohon *Eucalyptus* yang sedang berbunga (*Eucalyptus camaldulensis*). Biasanya menyerang penderita dengan gangguan imunitas dan sering terjadi pada penderita laki-laki. Selain pada manusia jamur ini juga menyerang mamalia lain *dolphin* dan *beruang* (Day, 2004).

PATOFISIOLOGI

Infeksi terjadi melalui inhalasi jamur yang berkapsul atau basidiospora sehingga infeksi pertama terjadi di paru (Wickes *et al.*, 1996). Spora akan berdiam di alveoli dan difagosit oleh makrofag sehingga terjadi inflamasi granulomatosa.

Kapsul yang ada pada kriptokokus bersifat antifagositik dan imunosupresif sehingga bisa menghambat pengenalan oleh sel-sel fagosit dan menghambat migrasi sel-sel radang ke tempat infeksi.

Respons tubuh terhadap infeksi ini meliputi sistem imunitas seluler dan humoral yang melibatkan sel-sel radang seperti makrofag, limfosit T, CD4, CD8 dan *NK cell*. Imunitas humoral yang berperan meliputi antibodi terhadap kriptokokus, dan faktor antikriptokokus yang larut dalam serum darah. Selanjutnya jamur akan membentuk kompleks kelenjar limfe di paru. Reaksi selanjutnya tergantung dari status imunitas penderita, jumlah paparan dan tingkat virulensi dari organisme yang bersangkutan, bisa sembuh, bisa terjadi granulomata yang berakibat infeksi laten atau menyebar (Jarvis dan Harrison, 2007).

Pada kasus yang berat biasanya menyerang penderita dengan kelainan pada fungsi sel T akibat keganasan, obat imunosupresif dan penyakit autoimun seperti sarkoidosis (Hung *et al.*, 2005, Ross dan Katz, 2002). Jamur ini bisa menyerang hampir semua sistem tubuh dan otak merupakan organ yang sangat berisiko terjadinya infeksi (Day, 2004). Penularan yang didapat pada penderita HIV masuk melalui inhalasi saluran napas. Organisme ini menginvasi SSP setelah

Tabel 1. Berbagai varietas *Cryptococcus neoformans* (Day, 2004)

Patogen	Serotipe	Distribusi Geografis	Hubungan dengan Lingkungan	Kelompok Penderita yang Terkena
<i>C. neoformans</i> var <i>grubii</i>	A	Seluruh dunia	Burung, terutama kotoran burung merpati.	Penderita HIV (98%) Penderita imunosupresi Jarang pada penderita imunokompeten
<i>C. neoformans</i> var <i>gratii</i>	B, C	Tropis dan subtropis	Pohon Eucalyptus yang sedang berbunga	Penderita Imunokompeten
<i>C. neoformans</i> var <i>neoformans</i>	D	Seluruh dunia	Burung, terutama kotoran burung merpati.	Penderita imunosupresi Jarang pada penderita imunokompeten
<i>C. neoformans</i> var <i>grubii</i> /var <i>neoformans</i> hybrid	AD	Tidak diketahui	Tidak diketahui	Rare clinical isolate Imunosuppressi

melalui penyebaran hematogen. Tempat predileksi di otak adalah pada korteks perivaskuler substansia grisea, basal ganglia dan cairan serebrospinal. Di otak jamur tersebut membentuk lesi massa fokal bisa soliter atau multipel yang disebut *cryptococcoma* yang sebenarnya merupakan kumpulan dari jamur yang tumbuh berdekatan. Karena lesi bisa membesar sehingga membentuk massa maka bisa mengakibatkan kejang dan hemiparese. Pada beberapa kasus *cryptococcoma* bisa disertai edema serebri dan peningkatan tekanan intrakranial yang berakibat hernia serebri.

Pada penderita dengan HIV seropositif, sebagian kasus meningitis kriptokokus adalah diakibatkan oleh reaktivasi infeksi laten yang mungkin didapat beberapa tahun sebelumnya (Garcia-Hermoso *et al.*, 1999). Pada penderita ini biasanya disertai kerusakan parenkim otak yang luas dan tingginya konsentrasi jamur dalam tubuh terutama ekstraseluler dibandingkan mereka yang HIV seronegatif (Lee dan Casadevall, 1996).

Tabel 2. Organ yang bisa terinfeksi oleh kriptokokus (Day, 2004)

CENTRAL NERVOUS SYSTEM	SKIN	EYE
<i>Meningoencephalitis – acute/subacute/chronic</i>	<i>Papules</i>	<i>Endophthalmitis</i>
<i>Brain abscess (cryptococcomas)</i>	<i>Ulcerated lesions</i>	<i>Papilloedema</i>
<i>Isolated cranial nerve lesions</i>	<i>Erythema nodosum</i>	<i>Optic nerve atrophy</i>
<i>Subdural effusion</i>	<i>Abscess</i>	
<i>Spinal cord lesions</i>	RETICULO-ENDOTHELIAL SYSTEM	GENITOURINARY SYSTEM
<i>Dementia</i>	<i>Lymphadenitis</i>	<i>Pyelonephritis</i>
<i>Ischaemic stroke</i>		<i>Prostatitis</i>
RESPIRATORY SYSTEM	GASTROINTESTINAL SYSTEM	CARDIOVASCULAR SYSTEM
<i>Pneumonia</i>	<i>Pancreatitis</i>	<i>Endocarditis</i>
<i>Cavitation</i>	<i>Hepatitis</i>	<i>Fungaemia</i>
<i>Endobronchial masses</i>	<i>Peritonitis</i>	<i>Myocarditis</i>
<i>Empyema</i>	<i>Oesophagitis</i>	<i>Pericarditis</i>
<i>Nodules – solitary and multiple</i>	MUSCULOSKELETAL SYSTEM	ENDOCRINE SYSTEM
<i>Sinusitis</i>	<i>Osteomyelitis</i>	<i>Cushing's syndrome</i>
<i>Mediastinitis</i>	<i>Septic arthritis</i>	<i>Adrenal insufficiency</i>
<i>Bronchiolitis obliterans</i>	<i>Myositis</i>	<i>Adrenal mass lesions</i>
<i>Pneumothorax</i>		<i>Thyroiditis</i>
<i>Acute respiratory distress syndrome</i>		

Meningitis adalah manifestasi tersering dari infeksi kriptokokus. Sebenarnya lebih tepat disebut meningo-encephalitis karena pada pemeriksaan histopatologi terbukti bahwa ruang subarachnoid dan parenkim otak juga terkena. Meningitis bisa terjadi dalam beberapa hari sampai satu minggu dan bisa menjadi meningitis kronis.

MANIFESTASI KLINIS

Keluhan Penderita

Manifestasi klinis sangat beragam sehingga diagnosis harus dipikirkan apabila dijumpai meningitis subakut. Gejala yang muncul bisa berupa gejala fokal dan gejala lain akibat efusi subdural dan lesi korda spinalis akibat timbulnya granuloma. Infeksi kriptokokus juga menjadi penyebab terjadinya demensia subakut yang bersifat reversible (Day, 2004). Keluhan utama adalah nyeri kepala yang terjadi pada lebih dari 75% penderita disertai panas pada lebih dari 50% kasus. Keluhan lain berupa mual, muntah, letargi, perubahan kepribadian, kehilangan memori, stupor dan koma (Jarvis dan Harrison, 2007, Friedmann *et al.*, 1995).

Gejala Neurologis

Gejala neurologis fokal terjadi pada sekitar 20% (Friedmann *et al.*, 1995). Pada penderita HIV keluhan bisa berupa malaise, nyeri kepala, panas, bingung dan kemudian terjadi gangguan visual, perubahan kepribadian sampai psikosis. Sering juga disertai meningismus, edema pupil, paresis nervus kranialis terutama nervus VI akibat peningkatan tekanan intrakranial. Kaku kuduk jarang terjadi pada penderita HIV (hanya berkisar 25%) (Jarvis dan Harrison, 2007; Friedmann *et al.*, 1995). Kaku kuduk, fotofobia, *unsteady gait*, kelumpuhan saraf kranial, gelisah, letargi, kejang sampai timbul gejala stroke.

Mata

Fotofobia, kelumpuhan saraf penggerak bola mata, edema papil dan bisa berakibat buta karena neuritis optik atau edema serebrum.

Paru

Nyeri dada, sesak dan batuk berdahak.

Kulit

Kulit merupakan organ tersering nomor tiga yang terserang oleh jamur ini, manifestasi bisa bervariasi mulai dari papula sampai plaque, pembengkakan subkutan, vesikel dengan air di dalamnya. Kelainan pada kulit biasanya terjadi pada penderita HIV dengan klinis yang mirip *molluscum contagiosum*, dengan angka kejadian berkisar 3–10%. Walaupun infeksi kriptokokus pada kulit bisa disebabkan oleh inokulasi langsung misalnya akibat luka oleh tusukan jarum, tetapi pada umumnya adalah akibat dari penyebaran infeksi secara hematogen dari otak jantung dan paru (Day, 2004). Bentuk lain dari lesi kulit bisa berupa ulserasi, selulitis dan abses.

Tulang Sendi

Sering terjadi proses osteolitik dan osteomyelitis dan bisa disalahartikan dengan lesi neoplasma atau tuberkulosa tulang.

LABORATORIUM

Pengecatan dengan Tinta India

Pengecatan dengan tinta india sangat sederhana dan relatif sensitif dan bisa dipakai untuk mendiagnosis dengan cepat. Sensitivitas bisa mencapai 75% bila bahan di sentrifus. Tetapi bila konsentrasi jamur kurang dari 10^4 CFU, maka pemeriksaan dengan tinta India biasanya negatif (Day, 2004). Pada penderita HIV konsentrasi jamur yang tinggi di CSS sehingga pengecatan dengan tinta India akan memberikan hasil yang positif (Jarvis dan Harrison, 2007).

Kultur

Kultur CSS dan kultur darah *C. neoformans* pada agar Sabourad pada suhu 35°C biasanya menyebabkan jamur tumbuh sangat cepat (48–72 jam). Konfirmasi hasil kultur dilakukan dengan pembiakan pada agar *corn meal* dan akan tampak pertumbuhan kapsul. Pada agar *birdseed* akan tampak koloni coklat yang amat khas. Pemeriksaan kultur CSS lebih sensitif dibandingkan dengan pengecatan dengan tinta India dengan sensitivitas mendekati 90% (Day, 2004). Kultur darah bisa mendeteksi adanya cryptococemia dalam waktu 3 sampai 7 hari.

Pemeriksaan Antigen

Pemeriksaan antigen kriptokokus bersifat sensitif dan spesifik. Metode yang dipakai adalah *latex agglutination* atau ELISA. Bahan yang dipakai bisa dari

serum atau cairan CSS. Sensitivitas pada kasus CSS melebihi 90%. Pemeriksaan ini bersifat kualitatif, pemeriksaan secara kuantitatif sampai sekarang belum memuaskan (Day, 2004). Pemeriksaan antigen serum kriptokokus seringkali negatif pada penderita non HIV. Penyebab hasil negatif di antaranya adalah titer yang rendah, infeksi awal, adanya kompleks imun, strain jamur yang tidak tertutup kapsul dengan sempurna dan kurang memproduksi polisakarida (Perfect dan Casadevall, 2002).

Pemeriksaan Serotyping

Pemeriksaan ini bertujuan untuk membedakan berbagai jenis serotipe kriptokokus. Biaya pemeriksaan mahal dan tidak tersedia secara luas. Untuk membedakan jenis var. gattii dan varietas yang lain cukup dilakukan dengan menggunakan *agar biotyping* (Day, 2004).

Pemeriksaan Cairan Serebro Spinalis (CSS)

Pungsi lumbal biasanya akan menunjukkan adanya peningkatan tekanan pembuka.

Diagnosis definitif untuk meningitis kriptokokus adalah ditemukannya jamur pada CSS atau darah pemeriksaan serologi. Pengecatan dilakukan dengan tinta India, dan pemeriksaan antigen kriptokokus serta kultur jamur.

CSS biasanya menunjukkan adanya leukositosis ringan dengan mononucleosis predominan (50–500 sel/ μ L). Protein CSS jarang melebihi 500–1000 mg/dL dan mungkin bisa normal terutama pada penderita HIV. Pada penderita HIV, hitung jumlah sel jauh lebih rendah. Perbandingan glukosa dengan glukosa darah biasanya agak rendah (Day, 2004).

Pemeriksaan Radiologis

Pemeriksaan radiologis seperti CT Scan Kepala atau MRI Kepala dilakukan untuk mengetahui adanya kemungkinan penyakit lain seperti tumor, toxoplasmosis atau limphoma.

CT Scan Kepala

CT scan otak tampak normal pada lebih dari 50% kasus, tak ada lesi yang patognomik dan walaupun ada kelainan yang terjadi mirip dengan meningitis tuberkulosa. Kelainan yang sering dijumpai adalah hydrocephalus (Day, 2004).

MRI Kepala

Dibandingkan CT scan, MRI kepala lebih sering menunjukkan kelainan. Kelainan yang tampak tergantung pada penyakit yang menyertai, misalnya pada penderita AIDS akan tampak atrofi kortikal secara difus dan jarang terjadi hidrosefalus. Atrofi korteks pada penderita ini mungkin akibat langsung dari infeksi retroviralnya. Sebaliknya *gyral enhancement* lebih sering terjadi pada penderita non HIV. Pada beberapa penderita tampak adanya lesi fokal yang berkelompok dan hiperintens di basal ganglia atau otak tengah. Ulangan MRI akan menunjukkan *enhancement* karena proses inflamasi.

Foto Thorax

Paru merupakan organ nomor 2 yang sering terkena infeksi jamur ini terutama jenis *var gattii*, kelainan biasanya berupa pneumonia lobaris, nodul soliter atau multipel, obstruksi vena cava superior, kavitas, efusi pleura atau empyema. Gambaran paru mirip tuberkulosis. Penderita HIV lebih cenderung menderita meningitis daripada paru (Day, 2004).

KOMPLIKASI

Peningkatan Tekanan Intrakranial

Komplikasi yang paling sering dari meningitis kriptokokkus ini adalah meningkatnya tekanan intrakranial yang bisa terjadi pada lebih dari 50% penderita. Hal ini disebabkan karena gangguan aliran CSS oleh kapsul polisakarida. Pada penderita HIV bisa terjadi peningkatan tekanan intrakranial setelah 2 minggu pengobatan bisa diartikan adanya respons yang kurang baik terhadap pengobatan (Saag *et al.*, 2000). Peningkatan tekanan intrakranial merupakan masalah utama pada meningitis kriptokokkus dengan lebih dari separuh penderita mempunyai tekanan lebih besar dari 25 cm H₂O dan lebih dari sepertiga penderita tekanannya lebih besar dari 35 cm H₂O (Graybill *et al.*, 2000). Peningkatan tekanan intrakranial ini erat kaitannya dengan gangguan kognitif, lesi saraf kranial dan meningkatnya angka kematian. Peningkatan tekanan intrakranial jangka panjang berhubungan dengan nyeri kepala yang hebat, edema papil dan kehilangan penglihatan yang progresif, gangguan pendengaran dan penurunan kesadaran (Jarvis dan Harrison, 2007). Penyebab terjadinya peningkatan bukanlah akibat peningkatan reaksi inflamasi karena sebagian penderita HIV tidak menunjukkan reaksi tersebut tetapi lebih disebabkan berkurangnya reabsorpsi dari villi arachnoida akibat pembuntuan oleh organisme tersebut atau oleh lapisan polisakarida, ukuran ventrikel biasanya normal (Lee dan Casadevall, 1996).

STROKE

Ada bukti yang kuat bahwa infeksi oportunistik bisa menjadi penyebab infark serebri dan juga adanya banyak kasus vaskulitis akibat HIV di sistem saraf pusat (Engstrom *et al.*, 1989, Gillams *et al.*, 1997). Beberapa mekanisme diduga menjadi penyebab infark serebri pada meningitis kronis, yaitu terjepitnya pembuluh darah yang melintasi eksudat yang ada di dasar otak dan juga adanya vaskulitis disertai inflamasi, konstriksi dan thrombosis. Eksudat yang ada di meningen bisa melibatkan lapisan adventitia yang kemudian akan menyebar dan mengenai seluruh dinding pembuluh darah dan menyebabkan panarteritis nekrosis disertai thrombosis dan oklusi. Dilatasi ventrikel juga akan menyebabkan penekanan pada pembuluh darah dan akan menyebabkan infark. Eksudat di bagian basal pada kasus meningitis kronis biasanya banyak terjadi di sirkulus Willis. Hal ini bisa menerangkan mengapa infark sering terjadi di daerah ini. Infark serebri akibat meningitis kriptokokus lebih sering terjadi pada penderita HIV (Lan *et al.*, 2001).

DIAGNOSIS BANDING

Meningitis tuberkulosa, Toksoplasmosis.

PENATALAKSANAAN

Penatalaksanaan masih menjadi masalah karena infeksi ini pada umumnya terjadi pada penderita dengan gangguan imunitas, maka perubahan sistem imun akan memengaruhi strategi terapi misalnya rekonstitusi imun pada penderita HIV atau *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrom (IRIS)* (Perfect *et al.*, 2010).

Pengobatan antijamur diberikan dalam 3 tahap, yaitu tahap induksi, konsolidasi dan rumatan. Lama setiap tahap disesuaikan dengan kondisi penderita. Tahap induksi bisa diperpanjang bila penderita tetap dalam keadaan koma, atau memburuk atau tidak ada perubahan atau terjadi peningkatan tekanan intrakranial yang meningkat. Dalam hal ini tahap induksi bisa diperpanjang selama 1–6 minggu (Perfect *et al.*, 2010).

OBAT ANTIJAMUR

Pengobatan dengan antijamur pada meningitis kriptokokus sangat terbatas. Obat antijamur untuk jenis kriptokokus sangat terbatas.

Amphotericin B

Amphotericin B masih merupakan pilihan utama, diberikan secara intravena. Angka kekebalan masih rendah tetapi obat ini bersifat nefrotoksik meskipun bisa bersifat reversibel bila dosis total tidak melebihi 4 g (Khoo *et al.*, 1994). Fungsi ginjal bisa lebih memburuk bila diikuti dengan penurunan kadar natrium sehingga dianjurkan untuk memberikan infuse salin sebelum dilakukan terapi. Pemberian secara intratekal hanya dilakukan pada penderita yang mengalami kekambuhan. Dosis bisa diberikan sampai 10 mg/kg/hari (Day, 2004). Kombinasi terapi amphotericin B dengan flucytosine menghasilkan efek fungisida yang amat bagus, terutama pada fase akut, eliminasi kriptokokus dari CSS lebih cepat bila dibandingkan dengan pemberian amphotericin secara monoterapi (Perfect *et al.*, 2010; Chimalizeni *et al.*, 2010). Efek samping berupa panas, menggigil, mual, muntah, diare, nyeri kepala dan nyeri otot.

Flucytosine

Flucytosine adalah nukleotida analog, tersedia dalam bentuk formula oral atau intravena. Secara *in vitro* (Perfect *et al.*, 2010) amphotericin akan mempercepat sterilisasi CSS. Kerugian dari obat ini adalah harganya mahal, tolerabilitas rendah dan angka resistensi yang meningkat bila diberikan secara monoterapi (Day, 2004).

Efek samping mulai ringan sampai berat berupa mual, muntah, nyeri kepala, kemerahan pada kulit, nyeri abdomen, diare dan meningkatnya trigliserida.

Flucytosine bisa menyebabkan efek samping yang serius seperti sitopenia sehingga penderita perlu diperiksa hitung jenis sel darah secara berkala, kadar flucytosin dalam darah sebaiknya diukur 3–5 hari setelah terapi. Kadar yang diperbolehkan adalah 30–80 $\mu\text{g/ml}$ (2 jam setelah minum obat) sedangkan kadar di atas 100/ml harus dihindari (Perfect *et al.*, 2010). Pemberian flucytocin lebih dari dua minggu bisa memperburuk fungsi ginjal, oleh sebab itu perlu dilakukan penyesuaian dosis dan pemeriksaan fungsi ginjal secara berkala (Perfect *et al.*, 2010).

Golongan Azole (misalnya fluconazole)

Obat jenis ini mempunyai kelebihan dalam potensi, tolerabilitas, penetrasi ke dalam CSS dan bisa diberikan secara oral atau intravena. Dibandingkan dengan itrakonazole, fluconazole kurang poten tetapi penetrasi ke CSS lebih bagus dan dalam penelitian klinis hasilnya lebih bagus (Day, 2004). Menurut hasil penelitian yang dilakukan oleh Powderly dkk menunjukkan bahwa fluconazole merupakan obat untuk terapi rumatan yang paling efektif (Powderly *et al.*, 1992).

Azole terbaru seperti voriconazole dan posaconazole secara *in vitro* lebih bagus melawan *C. neoformans* dibandingkan fluconazole tetapi belum ada penelitian untuk kasus meningitis kriptokokus (Day, 2004).

Efek samping berupa mual, nyeri kepala, kemerahan pada kulit, nyeri abdomen, diare dan meningkatnya trigliserida.

Antifungal yang lain

Antifungal terbaru seperti caspofungin tampaknya tidak bagus untuk *C. neoformans*.

Tabel 3. Anjuran terapi untuk meningitis kriptokokus (Saag *et al.*, 2000)

Phase	Drug	Dosage	Duration	Adverse Effects	Alternative
Induction (Initial 2 weeks)	Amphotericin B	0,7–1 mg/kg/day i.v.	At least 2 weeks	Nephrotoxicity Rigors and fever during infusion	Liposomal amphotericin B
	and Flucytosine	100 mg/kg/day in four divided doses	At least 2 weeks	Abdominal pain Vomiting Diare Marrow suppression	
Consolidation	Fluconazole	400 mg/day	8–10 weeks	Gastrointestinal disturbance, Elevated liver enzymes	Itraconazole 400 mg/day
Maintenance	Fluconazole	200 mg/day	Lifelong. Probably safe to stop after immune reconstitution with HAART		Itraconazole 200 mg bd Thrice weekly amphotericin B

Menurut *Infectious Diseases Society of America* tahun 2010 tata laksana pengobatan dibagi menurut penyakit dasar penderita yaitu penderita, HIV dan Non-HIV. Metode pengobatannya adalah sebagai berikut.

Tabel 4. Rekomendasi pengobatan meningoencephalitis kriptokokus pada penderita HIV (Perfect *et al.*, 2010)

Regimen	Duration	Evidence
Induction Therapy		
AmBd (0,7–1,0 mg/kg/day) plus flucytosine (100 mg/kg/day) ^a	2 weeks	A-I
Liposomal AmB (3–4 mg/kg per day) or ABLC (5 mg/kg per day, with renal function concerns) plus flucytosine (100 mg/kg per day) ^a	2 weeks	B-II
AmBd (0.7–1.0 mg/kg per day) or liposomal AmB (3–4 mg/kg per day) or ABLC (5 mg/kg per day, for flucytosine-intolerant patients)	4–6 weeks	B-II
Alternatives for induction therapy ^b		
AmBd plus fluconazole	B-I
Fluconazole plus flucytosine	B-II
Fluconzone	B-II
Itraconazole	C-II
Consolidation therapy: fluconazole (400 mg per day)	8 weeks	A-I
Maintenance therapy: fluconazole (200 mg per day) ^a	≥ 1 year ^c	A-I
Alternatives for maintenance therapy ^b		
Itraconazole (400 mg per day) ^d	≥ 1 year ^c	C-I
AmBd (1 mg/kg per week) ^d	≥ 1 year ^c	C-I

NOTE.

ABLC, amphotericin B lipid complex; AmB, amphotericin B; AmBd, amphotericin B deoxycholate; HAART, highly active antiretroviral therapy.

^a Begin HAART 2–10 weeks after the start of initial antifungal treatment.

^b In unique clinical situations in which primary recommendations are not available, consideration of alternative regimens may be made—but not encouraged—as substitutes. See text for dosages.

^c With successful introduction of HAART, a CD4 cell count >100 cells/mL, and low or nondetectable viral load for 3 months with minimum of 1 year of antifungal therapy.

^d Inferior to the primary recommendation.

PENGOBATAN TERHADAP KOMPLIKASI

Peningkatan Tekanan Intrakranial

Terapi ditujukan untuk mengalirkan CSS dengan pungsi lumbal berulang, atau pemasangan *ventriculo-peritoneal shunting*. Pungsi lumbal dilakukan pada penderita dengan tekanan pembuka (*opening pressure*) CSS lebih tinggi dari 250 mm H₂O, dilakukan tiap hari sampai tekanan mencapai normal < 200 mm H₂O atau 50% dari tekanan pembuka awal (*initial opening pressure*) (Perfect dan Casadevall, 2002). Pada kasus ini manitol tidak efektif. Penggunaan kortikosteroid

tidak dianjurkan pada penderita HIV karena tingginya konsentrasi jamur dan kemungkinan terjadinya supresi imun lebih jauh. Beberapa peneliti mengajurkan penggunaan acetazolamid tetapi perlu dipikirkan lebih jauh karena efek samping dari obat ini adalah asidosis (Day, 2004). Pungsi lumbal tidak dianjurkan pada penderita dengan lesi masa fokal di otak karena bisa terjadi herniasi otak.

Gangguan Visual

Meningitis kriptokokus seringkali menyebabkan kebutaan terutama pada penderita non-HIV.

PROGNOSIS

Tingginya konsentrasi jamur dalam tubuh yang diketahui dari hasil kultur CSS atau titer antigen CSS dan perubahan status mental adalah prediktor kematian yang sangat penting. Tekanan pembuka yang tinggi dan respons inflamasi yang minimal juga berhubungan dengan tingginya angka kematian (Saag *et al.*, 1992, Brouwer *et al.*, 2004). Majumder *et al.* menyebutkan bahwa rendahnya skor GCS berhubungan dengan tingginya angka kematian demikian juga nyeri kepala dan edema pupil juga.

Tabel 5. Rekomendasi terapi untuk meningoencephalitis kriptokokus pada penderita resipien transplantasi (Perfect *et al.*, 2010)

Regimen	Duration	Evidence
Induction therapy: ^a liposomal AmB (3–4 mg/kg per day) or ABLC (5 mg/kg per day) plus flucytosine (100 mg/kg per day)	2 weeks	B-III
Alternatives for induction therapy		
Liposomal AmB (6 mg/kg per day) or ABLC (5 mg/kg per day)	4–6 weeks	B-III
AmBd (0.7 mg/kg per day) ^b	4–6 weeks	B-III
Consolidation therapy: fluconazole (400–800 mg per day)	8 weeks	B-III
Maintenance therapy: fluconazole (200–400 mg per day)	6 months to 1 year	B-III

NOTE.

ABLC, amphotericin B lipid complex; AmB, amphotericin B; AmBd, amphotericin B deoxycholate.

^a Immunosuppressive management may require sequential or step-wise reductions.

^b Many transplant recipients have been successfully treated with AmBd; however, issues of renal dysfunction with calcineurin inhibitors are important and the effective dose is imprecise.

Meskipun dengan pengobatan dan pemeriksaan yang teratur untuk penderita HIV dengan HAART, angka kematian penderita meningo-encephalitis kriptokokus dalam 3 bulan setelah terapi adalah sebesar 20%. Pada penderita HIV dengan meningoencephalitis kriptokokus yang tidak mendapat antijamur angka kematian dalam 2 minggu adalah sebesar 100% (French, 2002).

Pada penderita HIV yang mengalami *Immune Reconstitution Syndrome* (IRIS), yaitu suatu sindrom akibat dari membaiknya sistem imun setelah pemberian HAART yang seharusnya bisa mampu membunuh organisme malah sebaliknya menyebabkan perburukan klinis. Kriptokokosis disertai IRIS dilaporkan terjadi pada 6–30% penderita meningitis kriptokokus dan bisa berakibat fatal. Suatu penelitian di Amerika menunjukkan waktu terjadinya antara pemberian ART dengan timbulnya gejala IRIS adalah 30 hari (median). Pada beberapa kasus bisa terjadi beberapa bulan. Klinis ditandai dengan limfadenitis mediastinum, abses dan pneumonia dengan kavitas dan yang tersering adalah meningitis yang berulang (Shelburne *et al.*, 2005). Diagnosis timbulnya kriptokokus IRIS adalah adanya faktor seperti terserangnya daerah temporal setelah pemberian ART, peningkatan CD4, limfadenopati, dengan pemeriksaan histopatologi dan sitologi didapatkan peningkatan respons imunitas disertai dengan hasil kultur yang negatif.

Angka kematian meningoencephalitis kriptokokosis pada wanita hamil mencapai 25% (Ely *et al.*, 1998). Pada penderita yang mendapat terapi antijamur tetapi tidak mendapat terapi rumatan jangka panjang akan mengakibatkan angka kekambuhan yang tinggi (Perfect *et al.*, 2010).

KESIMPULAN

Meningitis kriptokokus adalah penyakit yang disebabkan oleh jamur kriptokokus dan angka kejadiannya meningkat seiring dengan meningkatnya penyakit yang berhubungan dengan gangguan sistem kekebalan seperti penderita HIV, resipien transplantasi organ solid, penderita keganasan dan penderita yang mendapat terapi obat immunosupresif.

Jamur masuk ke tubuh penderita melalui inhalasi tanah atau kotoran burung yang terkontaminasi, selanjutnya sampai di paru dan kemudian akan sembuh menyebar ke seluruh tubuh. Organ yang paling sering terkena adalah otak. Sistem kekebalan yang dipakai adalah imunitas seluler dan humoral sehingga defek pada sistem tersebut sangat menentukan perjalanan penyakit. Gejala klinis berupa kelainan fokal neurologis sampai kejang dan koma. Keluhan lain tergantung dari organ yang terkena mulai dari mata, kulit, paru, tulang dan sendi.

Diagnosis ditentukan dengan ditemukannya jamur pada cairan serebrospinal dan darah melalui pengecatan, serologi antigen dan kultur. Pemeriksaan penunjang dengan CT Scan kepala, MRI kepala.

Penatalaksanaan ditujukan untuk membasmi jamur dan menangani komplikasi. Pengobatan dengan antijamur diberikan dalam 3 tahap, yaitu tahap induksi, konsolidasi dan rumatan, sedangkan obat yang dipakai bisa monoterapi atau kombinasi meliputi amphotericin B, Flucytosine, golongan Azol sedang golongan lain belum diterapkan secara luas. Penanganan komplikasi meliputi penanganan terhadap peningkatan tekanan intrakranial melalui pungsi lumbal atau pemasangan *ventriculo-peritoneal shunting* dan penanganan terhadap stroke.

Prognosis ditentukan oleh tingginya konsentrasi jamur dalam tubuh, ada tidaknya peningkatan tekanan intrakranial, perubahan status mental dan ada tidaknya rekonstitusi sistem imun (misalnya IRIS pada penderita HIV).

Meskipun dengan penanganan yang tepat dan optimal, angka kematian masih tinggi.

DAFTAR PUSTAKA

- Abadi J, Nachman S, Kressel AB dan Pirofski L. 1999. Cryptococcosis in children with AIDS. *Clin Infect Dis*. 28: 309–13.
- Brouwer AE, Rajanuwang A, Chierakul W, Griffin GE, Larsen R A, White NJ dan Harrison TS, 2004. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet*. 363: 1764–7.
- Chimalizeni Y, Tickell D dan Connel T, 2010. Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: what is the most appropriate anti-fungal treatment for acute cryptococcal meningitis in children with HIV? *J Trop Pediatr*. 56: 4–12.
- Clumeck N, Maschart-Lemone F, De maubegue J, Brenez D dan Marcelis L, 1983. Acquired immune deficiency syndrome in Black Africans. *Lancet*. 1: 642.
- Day JN 2004. Cryptococcal Meningitis. *Practical Neurology*. 4: 12.
- Ely EW, Peacock JE, JR, Haponik EF dan Washburn RG, 1998. Cryptococcal pneumonia complicating pregnancy. *Medicine (Baltimore)*. 77: 153–67.
- Engstrom JW, Lowenstein DH dan Bredesen DE, 1989. Cerebral infarctions and transient neurologic deficits associated with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med*. 86: 528–32.
- Friedman GD, 1983. The rarity of cryptococcosis in Northern California: the 10-year experience of a large defined population. *Am J Epidemiol*. 11:, 230–4.
- Friedman PD, Samore MH, Kraemer KL dan Calkins DR, 1995. Clinical correlates of secondary meningitis in HIV-infected adults. *Arch Intern Med*. 155: 2231–7.
- Garcia-Hermoso D, Janbon G dan Dromer F, 1999. Epidemiological evidence for dormant *Cryptococcus neoformans* infection. *J Clin Microbiol*. 37: 3204–9.

- Gillams AR, Allen E, Hrieb K, Venna N, Craven D dan Carter AP, 1997. Cerebral infarction in patients with AIDS. *AJNR Am J Neuroradiol.* 18: 1581–5.
- Gonzales C E, Shetty D, Lewis LL, Mueller BU, Pizzo PA dan Walsh TJ 1996, Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* 15: 796–800.
- Graybill JR, Sobel J, Saag M, Van der horst C, Powderly, Cloud G, Riser L, Hamill R dan Dismuken W, 2000. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis.* 30: 47–54.
- Hung JJ, Ou LS, Lee WI dan Huang JL, 2005. Central nervous system infections in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 32: 40–3.
- Husain S, Wagener MM dan Singh N, 2001. Cryptococcus neoformans infections in organ transplant recipients: variable influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis.* 7: 375–81.
- Jarvis JN dan Harrison TS, 2007. HIV-associated cryptococcal meningitis. *AIDS.* 21: 2119–29.
- Lan SH, Chang W N, Lu CH, Lui CC dan Chang HW, 2001. Cerebral infarction in chronic meningitis: a comparison of tuberculous meningitis and cryptococcal meningitis. *QJM.* 94: 247–53.
- Lazera MS, Salmito Caval canti MA, Londero AT, Trilles L, Nishikawa MM dan Wanke B, 2000. Possible primary ecological niche of Cryptococcus neoformans. *Med Mycol.* 38: 379–83.
- Lee SC dan Casadevall A, 1996. Polysaccharide antigen in brain tissue of AIDS patients with cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* 23: 194–5.
- Majumader S, Mandal SK dan Bandyopadhyay D, 2011. Prognostic markers in AIDS-related cryptococcal meningitis. *J Assoc Physicians India.* 59: 152–4.
- Molez JF, Ginoux PY, Asselin P dan Freezil JL, 1982. [Demonstration of Cryptococcus neoformans in a fatal meningeal disease in the Congo]. *Med Trop (Mars).* 42: 561–3.
- Nath DS, Kandaswary R, Graussner R, Sutherlandc DE, Dunn DL dan Humar A, 2005. Fungal infections in transplant recipients receiving alemtuzumab. *Transplant Proc.* 37: 934–6.
- Okongo M, Morgan D, Mayanja B, Ross A Whithworth J, 1998. Causes of death in a rural, population-based human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) natural history cohort in Uganda. *Int J Epidemiol.* 27: 698–702.
- Park BJ, Wannemuehler, KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG dan Chiller TM, 2009. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS.* 23: 525–30.
- Perfect JR dan Casadevall A, 2002. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am.* 16: 837–74, v–vi.
- Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamili RJ, Harrison TS, Larsen RA, Lortholary O, Nguyem MH, Pappas PG, Powderly WG, Signh N, Sobel JD dan Sorrel TC, 2010. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 50: 291–322.

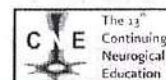
- Powderly WG, Saag MS, Cloud GA, Robinson P, Meyer RD, Jacobson JM, Graybill JR, Sugar AM, Mcauliffe VJ, Follansbee SE dan *et al*, 1992. A controlled trial of fluconazole or amphotericin B to prevent relapse of cryptococcal meningitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. The NIAID AIDS Clinical Trials Group and Mycoses Study Group. *N Engl J Med*. 326: 793–8.
- Randhawa HS, Kowshik T, Preeti sinha K, Chowdhary A, Khan ZU, Yan Z, Xu J dan Kumar A, 2006. Distribution of *Cryptococcus gattii* and *Cryptococcus neoformans* in decayed trunk wood of *Syzygium cumini* trees in north-western India. *Med Mycol*. 44: 623–30.
- Ross JJ dan Katz JD, 2002. Cryptococcal meningitis and sarcoidosis. *Scand J Infect Dis*. 34: 937–9.
- Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, Pappas PG, Perfect JR, Powderly WG, Sobel JD dan Dismukes WE, 2000. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 30: 710–8.
- Saagv MS, Powderly WG, Cloud GA, Robinson P, Grieco MH, Sharkey PK, Thomson SE, Sugar AM, Tuazon CU, Fisher JF dan *et al*, 1992. Comparison of amphotericin B with fluconazole in the treatment of acute AIDS-associated cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. 326: 83–9.
- Shelburne SA, 3Rd Darcourt J, White AC JR, Greenberg SB, Hamill RJ, Atmar RL dan Visnegarwala F, 2005. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 40: 1049–52.
- Sirinavin S, Intusoma U dan Tuntirungsee S, 2004. Mother-to-child transmission of *cryptococcus neoformans*. *Pediatr Infect Dis J*. 23: 278–9.
- Vandepitte J, Verwighen R dan Zachee P, 83. AIDS and cryptococcosis (Zaire, 1977). *Lancet*. 1: 925–6.
- Vilchez R A, Fung J dan Kusne S, 2002. Cryptococcosis in organ transplant recipients: an overview. *Am J Transplant*. 2: 575–80.
- Wickes B L, Mayorga ME, Edman U dan Edman JC, 1996. Dimorphism and haploid fruiting in *Cryptococcus neoformans*: association with the alpha-mating type. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 93: 7327–31.

NEUROLOGY

Approach from Basic Science
to Clinical Practice

Surabaya CNE (*Continuing Neurological Education*) adalah pertemuan ilmiah tahunan yang diselenggarakan oleh Departemen Neurologi Universitas Airlangga/RSUD Dr. Soetomo Surabaya, bekerjasama dengan Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf (PERDOSSI) cabang Surabaya.

Tujuan dari CNE adalah untuk membahas perkembangan dan meningkatkan pengetahuan terkini mengenai penyakit-penyakit di bidang Neurologi, yang pada akhirnya dapat membantu memperbaiki kualitas pelayanan dan pengobatan penyakit-penyakit Neurologi di Indonesia.



Pusat Penerbitan dan Percetakan UNAIR
Airlangga University Press
Kampus C UNAIR - Mulyorejo, Surabaya 60115
Telp. (031) 5992246, 5992247 Fax. (031) 5992248
E-mail: aupsby@rad.net.id, aup.unair@gmail.com

