A grayscale, high-magnification microscopic image of a neuron, showing its cell body (soma) with a prominent nucleus, and a long, thin axon extending to the right, ending in a complex network of branching dendrites. The background is a soft-focus view of a brain's surface.

CONTINUING  
**NEUROLOGY**  
EDUCATION

MALANG 2014

editor :  
Badrul Munir  
Machlusil Husna  
Widodo Mardi Santoso  
Shahdevi Nandar Kurniawan  
Masrurah Rahayu

**CONTINUING**  
**NEUROLOGY**  
**EDUCATION**



# CONTINUING NEUROLOGY EDUCATION

Dr. Paulus Sugianto, dr., Sp.SPK.

Departemen Neurologi  
RSUD Dr. Soetomo / FK UNAIR  
SURABAYA

**Editor :**

Masruroh Rahayu  
Shahdevi Nandar Kurniawan  
Widodo Mardi Santoso  
Machlusil Husna  
Badrul Munir



*Dinar Wijaya*

2014

## CONTINUING NEUROLOGY EDUCATION

© Dinar Wijaya

Cetakan Pertama, 2014  
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang  
*All Right Reserved*

Editor : - dr. Badrul Munir, Sp.S  
- dr. Machlusil Husna, Sp.S  
- dr. Widodo Mardi Santoso, Sp.S  
- dr. Shahdevi Nandar Kurniawan, Sp.S(k)  
- Dr. dr. Masrurah Rahayu, M.Kes

Perancang Sampul : dr. Gerry Gunawan  
Penata Letak : Tim UBMedia  
Pracetak dan Produksi : Tim UBMedia

### Penerbit:

**Dinar Wijaya**  
Brawijaya University Press  
Jl. MT. Haryono 169 Malang-65145  
Telp. / Fax. 0341-554357  
e-mail : ub\_press@yahoo.com

ISBN: 978-979-8657-66-5  
i-iii + 211 hal, 15.5 cm x 23.5 cm

dicetak oleh:  
UBMedia  
Universitas Brawijaya, Malang

*Isi diluar tanggung jawab percetakan*

***Dilarang keras memfotokopi atau memperbanyak sebagian atau seluruh buku ini tanpa seizin tertulis dari penerbit***

## KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Wr. Wb.

Puji syukur kehadiran Allah SWT atas rahmat dan karuniaNya kepada kita semua sehingga dapat diterbitkan buku *Continuing Neurology Education* 2014 yang disusun oleh Laboratorium/SMF Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar Malang yang bekerjasama dengan Perhimpunan Dokter Spesialis Saraf (PERDOSSI) Cabang Malang.

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya bersama RSUD Dr. Saiful Anwar Malang merupakan salah satu institusi yang terkemuka untuk penyelenggaraan Pendidikan, Penelitian, Pelayanan dan Pengabdian Masyarakat baik untuk dokter umum maupun dokter spesialis, dimana senantiasa dituntut untuk selalu meningkatkan diri dalam pengembangan Ilmu Pengetahuan dan Teknologi serta Mutu Pendidikan, Penelitian dan Pelayanan.

Sejalan dengan perkembangan ilmu dibidang neurologi yang tentunya perlu selalu diketahui oleh para praktisi baik dokter umum maupun dokter spesialis, sehingga diharapkan adanya kegiatan *Continuing Neurology Education* dan terbitnya buku ini dapat menjadi sarana yang tepat untuk memperbarui keilmuan serta memperluas wawasan para praktisi terutama dokter umum yang merupakan garda terdepan dalam pelayanan Kesehatan di Indonesia.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya saya sampaikan kepada seluruh penulis dan panitia yang telah bekerja dengan penuh dedikasi dan meluangkan waktunya dalam menyelenggarakan kegiatan dan penyusunan buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi para praktisi kesehatan.

Wassalamualaikum Wr. Wb.

Malang, Agustus 2014

Dekan,



Dr. dr. Karyono Mintaroem, Sp.PA

NIP. 19501116 198002 1 001



## DAFTAR ISI

<b>Manifestasi HIV-AIDS pada Kelainan Neurologi; Studi Epidemiologi di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang 2013</b> Badrul Munir.....	1
<b>Neurobehaviour Change in HIV Patient: Therapy Perspective</b> S B Rianawati .....	11
<b>Infeksi Toksoplasma pada Sistem Saraf</b> Paulus Sugianto.....	31
<b>Mekanisme Miastenia Gravis</b> Masrurah Rahayu.....	47
<b>Myasthenia Gravis; an Update</b> Shahdevi Nandar Kurniawan .....	59
<b>Terapi Terkini Epilepsi</b> Machlusil Husna.....	81
<b>Recent Advance in Insomnia : How to Diagnosis and Update Therapy</b> Hari Purnomo.....	105
<b>Seizure on Gravida: Epilepsy or Eclampsia? Early Diagnosis and Prompt Treatment</b> Kurnia Kusumastuti.....	167
<b>Pathophysiological and Neurobiological Aspects of Central Post-Stroke Pain</b> Moh Hasan Machfoed.....	177
<b>Plastisitas otak dan Penanganan Holistik Pasca Stroke Akut</b> Eko Arisetijono, Risma Karlina .....	189
<b>Nyeri Bahu Pasca Stroke</b> Widodo Mardi Santoso.....	203

# Infeksi Toksoplasma pada Sistem Saraf

Paulus Sugianto

Dept. Neurology

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/ RSUD Dr. SOETOMO,  
SURABAYA

## Abstract

Toxoplasmic encephalitis (TE) is caused by the protozoan *Toxoplasma gondii*. Disease appears to occur almost exclusively because of reactivation of latent tissue cysts. Toxoplasmosis is the leading cause of focal central nervous system (CNS) disease in HIV/ AIDS. CNS toxoplasmosis in HIV-infected patients is usually a complication of the late phase of the disease. Primary infection occasionally is associated with acute cerebral or disseminated disease. Human infection occurs through contact with a protozoal in different forms (bradyzoite, tachyzoites, sporulated oocyst containing sporozoite or cysts containing bradyzoite) and through different ways of transmission: congenital, organ transplants, parenteral; occupational infection is rare and oral infection occurs more frequently.

The objective of the article was to provide neurologists and others with evidence-based guidelines for the diagnosis and treatment of toxoplasmosis encephalitis

Keyword : toxoplasma, HIV, AIDS, encephalitis.

## PENDAHULUAN

Ensefalitis toksoplasma adalah suatu infeksi disebabkan oleh protozoa *Toxoplasma gondii* yang terjadi terutama akibat reaktivasi dari kista jaringan yang bersifat laten. Infeksi primer bisa menyebabkan ensefalitis akut yang bisa mengalami diseminasi.

Ensefalitis toksoplasma merupakan penyebab tersering dari abses serebri pada penderita HIV dengan jumlah CD4 yang kurang dari  $100/\text{mm}^3$ . Penderita dengan  $\text{CD4} < 50/\text{mm}^3$  mempunyai resiko paling besar untuk terkena infeksi tersebut (CDC, 2013). Infeksi ini disebabkan oleh toksoplasma gondii dan dapat mengenai berbagai macam organ, juga dapat mengenai otak, serta infeksi ini dapat ditularkan melalui transplasenta. Diperkirakan 1/3 dari penderita wanita yang hamil dan positif terkena parasit ini dapat menularkan ke janin yang dikandungnya.

Seperti telah diketahui bahwa toksoplasma ini merupakan parasit intraselluler yang obligat dan infeksi yang ditimbulkan memberikan gambaran klinis yang amat bervariasi baik pada manusia maupun pada hewan. Toksoplasma ini mempunyai *host definitif* pada kucing. Penularan ke manusia dapat melalui kontak langsung dengan tinja kucing atau kista yang tertelan bersama makanan yang tidak dimasak dengan baik. Seringkali infeksi toksoplasma ini disebabkan oleh reaktivasi dari penyakit yang telah ada sebelumnya. Pada umumnya menyerang penderita dengan gangguan sistem imun yang menurun. Dengan makin meningkatnya jumlah penderita HIV/AIDS, maka jumlah kasus ensefalitis toksoplasma ini juga makin meningkat.

Pada penderita dengan sistem imun baik infeksi toksoplasma ini biasanya jarang menunjukkan gejala klinis hanya pada sebagian kecil akan menimbulkan gejala limfadenitis, korioretinitis, miokarditis ataupun polimiositis.

Saat ini ensefalitis toksoplasma ini merupakan penyebab tersering dari infeksi pada sistem saraf pusat yang memberikan gambaran lesi massa pada penderita HIV. Sekitar 3-40% dari penderita AIDS menderita ensefalitis toksoplasma ini, hal ini bergantung kepada daerah masing-masing (Cabre et al., 2000). Infeksi ini seringkali merupakan komplikasi pada penderita HIV stadium lanjut dan biasanya terjadi pada saat kadar CD<sub>4</sub> kurang dari 100/mm<sup>3</sup> (Johnson et al., 2006, Cabre et al., 2000, Kasper, 2008), akan tetapi dapat juga terjadi pada saat kadar CD<sub>4</sub> sebanyak 200/cmm (Power et al., 2002, Aminoff and Daroff, 2003). Kelainan ini pada umumnya disebabkan reaktivasi dari lesi di sistem saraf pusat dan pada umumnya didapatkan lesi fokal di parenkim otak.

## EPIDEMIOLOGI.

Insiden penyakit ini bervariasi dari satu tempat dengan tempat yang lain, hal ini bergantung kepada keberadaan parasit toksoplasma sebagai penyebabnya dan juga bergantung kepada kebersihan daerah tersebut. Di Amerika Serikat dan Eropah angka seroprevalensi meningkat sesuai dengan usia dan kontak yang ada. Di Amerika Serikat seroprevalensi pada usia 10-19 tahun berkisar 5-30% dan pada usia diatas 50 tahun berkisar 10-67% dan diperkirakan seroprevalensi ini akan meningkat sekitar 1% setiap tahunnya (Kasper, 2008). Di RSUD Dr. Soetomo pada tahun 2008 didapatkan 35 kasus dan selama 7 bulan pertama pada tahun 2009 didapatkan 30 kasus. Dengan penggunaan HAART untuk pengobatan penderita HIV diharapkan



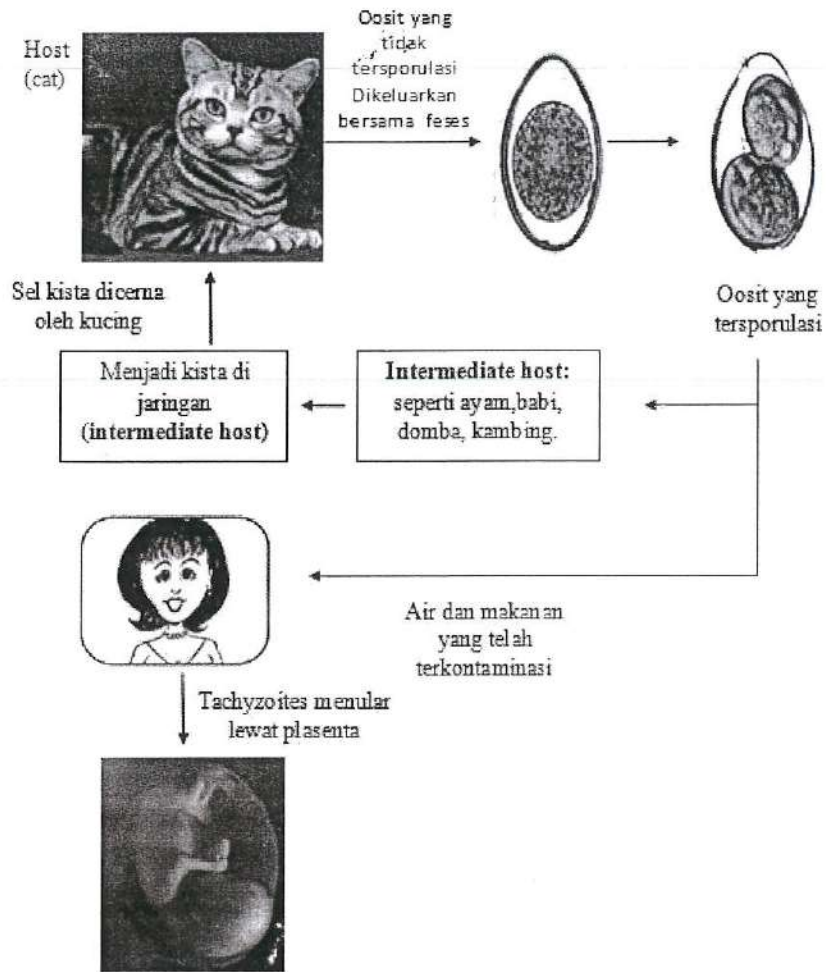
dapat meningkatkan kekebalan penderita sehingga angka kesakitan dan angka kematian dari penyakit ini juga akan menurun (Maschke et al., 2000).

### SIKLUS HIDUP

Terdapat 2 macam siklus hidup dari toksoplasma gondii ini, yaitu siklus seksual yang terjadi pada host definitif (kucing) dan siklus aseksual yang terjadi pada host sekunder (mamalia yang lain, termasuk manusia dan pada beberapa jenis burung) dan terjadi ekstra intestinal.

Siklus seksual terjadi di dalam traktus gastrointestinal kucing, yaitu dengan termakannya ookis oleh kucing yang kemudian akan berkembang dan mengeluarkan sporozoit di dalam usus halus. Sporozoit ini akan berkembang menjadi tachyzoite yang selanjutnya akan berkembang lebih lanjut dan intinya akan membelah (skizon), sehingga terbentuk merozoit, sebagian dari tachyzoite ini akan menyebar masuk ke jaringan dan menjadi bradyzoit yang merupakan bentuk yang berada di jaringan. Bila skizon ini matang dan pecah, maka merozoit akan memasuki sel lain dan tumbuh menjadi trophozoit dan mulai lagi proses (skizogoni) ini sampai beberapa kali. Beberapa merozoit yang berada di dalam usus halus akan berkembang menjadi makrogametosit dan mikrogametosit. Setelah makrogamet dibuahi oleh mikrogamet akan terbentuk zygote. Zygote ini akan terbungkus dengan kapsul yang kaku dan membentuk ookis yang akan diekskresi lewat faeces. Ookis ini amat kuat dan dapat bertahan serta masih infeksius sampai sekitar 1 tahun pada kondisi ruangan yang hangat lembab.

Pada kondisi yang menguntungkan misalnya panas dan lembab, maka terjadilah sporogoni di dalam ookis. Ookis yang mengalami sporulasi bersifat menular dan bila termakan oleh rodent, kucing atau binatang kecil lainnya akan mengeluarkan sporozoit di dalam usus halus, sporozoit ini akan berpenetrasi di dinding usus melakukan replikasi dan menyebar secara hematogen pada hampir semua jaringan. Sekali berada di dalam sel, maka sporozoit ini akan membelah sampai sel inangnya robek dan melepaskan sporozoit yang akan menginfeksi sel-sel di sekitarnya. Seiring dengan berjalannya waktu kista jaringan akan membelah sangat perlahan. Kista di jaringan ini sangat tidak reaktif (*inert*) dan bisa bertahan bertahun-tahun tanpa menimbulkan respon inflamasi. Reaktivasi kista terjadi bila imunitas penderita menurun, seperti pada penderita kanker, transplantasi organ, penggunaan kortikosteroid jangka panjang dan penderita HIV/ AIDS.



Gambar 1 : Siklus hidup toksoplasma gondii

**PATOGENESA** (Kasper, 2008, Montoya and Liesenfeld, 2004).

Toksoplasma gondii ini yang merupakan suatu protozoa intraseluler. masuk ke dalam tubuh manusia melalui makanan yang terkontaminasi tinja kucing yang terinfeksi atau melalui ookis yang mengkontaminasi makanan kurang masak yang terbawa oleh kecoa atau lalat atau dapat pula disebabkan karena memakan daging (sapi, kambing atau babi) yang kurang masak

Sering juga terjadi penularan melalui plasenta. Sangat jarang terjadi penularan melalui transplantasi organ atau transfusi darah. Setelah memasuki

usus, maka dinding kista akan dirusak oleh enzim pencernaan dan akan dilepaskan sporozoit yang bentuknya lonjong dan kecil. Sporozoit ini akan membentuk tachyzoit dan bradyzoit (terdapat dalam jaringan dan berkembang lambat). Tachyzoit ini akan menginduksi pembentukan IgA yang spesifik terhadap adanya parasit (*parasite specific secretory IgA response*). Dari dalam usus parasit ini akan menyebar ke berbagai organ, terutama ke jaringan limfe, otot skelet, miokard, retina, plasenta dan sistem saraf pusat. Parasit akan menginfeksi sel dan bereplikasi yang akan mengakibatkan kematian dari sel, serta terjadinya nekrosis fokal yang dikelilingi dengan inflamasi di sekitarnya.

Pada penderita yang imunokompeten baik sistem imun seluler maupun humoral akan mengontrol infeksi yang terjadi. Infeksi toxoplasma gondii ini akan merangsang dengan kuat pada Th-1 untuk memproduksi sitokin proinflamasi yaitu IL-12, interferon  $\gamma$ , TNF- $\alpha$ . Sitokin proinflamasi ini dan mekanisme imunologi yang lain akan menghambat replikasi tachyzoite dan perubahan patologi yang lain. Setelah masuk ke dalam enterosit Toxoplasma gondii akan menginfeksi APC (Antigen Presenting Cell) lamina propria usus dan menginduksi terjadinya respon lokal Th-1 (Chardes et al., 1994).

T limfosit CD4+ dan CD8+ yang tersensitisasi bersifat sitotoksik terhadap sel yang telah terinfeksi oleh Toxoplasma gondii dan akan menghancurkan parasit yang berada di ekstraseluler, serta sel yang terinfeksi. Setelah fase akut ini lewat, maka akan terdapat bradizoit di dalam jaringan, terutama di sistem saraf pusat dan retina. Belum diketahui mekanisme terjadinya toksoplasma yang dapat bertahan hidup dalam makrofag jaringan.

Pada penderita yang imunokompeten penyakit ini tidak membahayakan, sedangkan pada penderita dengan penurunan kekebalan penyakit ini akan membahayakan, terutama pada penderita dengan kelainan pada sel T limfosit. Seperti pada janin, keganasan pada darah, sumsum tulang, penderita transplantasi organ, bayi baru lahir, dan penderita dengan penurunan kekebalan, misalnya HIV/ AIDS. Lesi yang terjadi pada umumnya di mata, otak dan organ-organ yang lain.

Kerusakan pada sistem saraf pusat yang disebabkan oleh toxoplasma gondii memberikan gambaran yang khas, yaitu lesi yang banyak/ multiple dengan nekrosis luas dan nodul mikroglia. Pada bayi (*infant*) adanya gambaran nekrosis dan vaskulitis pada daerah periventrikular dan periaquaduktus merupakan ciri khas toksoplasma. Area nekrotik ini dapat



mengalami kalsifikasi dan memberikan gambaran radiologis yang nyata, tapi tidak khas untuk toksoplasma. Apabila terjadi penyumbatan pada aqueductus Sylvii atau foramen Monroe dapat mengakibatkan terjadinya hidrosefalus. Tachyzoite dan kista berada di dekat area nekrotik atau nodul glia, area perivaskuler akan tetapi jaringan serebrum tidak berubah oleh karena inflamasi.

Gambaran abses yang multiple merupakan gambaran khas ensefalitis toksoplasma pada penderita dengan defisiensi imun yang berat.

Manifestasi klinis yang terjadi seringkali berupa korioretinitis dan meningoensefalitis. Setelah pandemi HIV/ AIDS pada awal tahun 1980 toksoplasmosis menjadi salah satu penyebab tersering lesi massa di serebral.

### **GAMBARAN KLINIS**

Masa inkubasi penyakit ini berlangsung sekitar 1-2 minggu, yang selanjutnya baik yang timbul gejala ataupun tanpa gejala akan berlanjut menjadi fase kronik. 80% kasus primer tanpa gejala (asimtomatik)(Kasper, 2008), gejala klinis bergantung kepada sistem imun penderita. Gejala klinis fase akut yang timbul tidaklah khas, gejala yang paling sering adalah limfadenopati servikal, kadang didapatkan sedikit peningkatan suhu tubuh, nyeri otot, nyeri telan, sakit kepala, urtika, kemerahan pada kulit dan hepatosplenomegali, sehingga perlu pemeriksaan yang lebih cermat. Pada penderita yang simtomatik ini gejala biasanya akan menghilang dalam waktu beberapa bulan. Reaktivasi dari infeksi ini dapat terjadi apabila terdapat penurunan kekebalan dari penderita. Reaktivasi dari infeksi akan menimbulkan berbagai gejala dan diperkirakan sekitar 50% dari penderita ini akan menderita ensefalitis toksoplasma

Gejala klinis dari ensefalitis toksoplasma dapat berupa gangguan status mental, panas badan yang dapat terus menerus atau hilang timbul, sakit kepala, defisit neurologis fokal, gelisah sampai terjadi penurunan kesadaran, kadang didapatkan kejang, gangguan penglihatan, selain itu dapat pula didapatkan tanda iritasi selaput otak. Terjadinya defisit neurologis fokal adalah akibat adanya lesi massa intrakranial, seperti hemiparese, afasia, parese nervus kranialis, kejang fokal, defisit sensoris, kadang juga didapatkan adanya gerakan involunter, seperti dystonia, chorea, athetosis dan hemibalismus. Pada beberapa penderita dapat timbul pneumonia dan miokarditis.



Gejala klinis toksoplasma yang timbul pada penderita HIV/ AIDS biasanya bersifat subakut dapat mengenai sistem saraf pusat dengan gejala lesi fokal (58-89%) atau bukan lesi fokal. Pada sekitar 15-25% kasus dapat terjadi kejang atau perdarahan otak yang sifatnya mendadak. Gejala yang sering tampak berupa nyeri kepala, defisit neurologis fokal yang berupa kelemahan satu sisi tubuh (*lateralisasi*) dan gangguan bicara dapat disertai panas ataupun tanpa panas (Verma, 2004), sedangkan gejala lain yang juga sering didapatkan berupa gangguan mental, kejang, gangguan saraf kranialis, gangguan gerakan (*movement disorders*) dan gejala neuropsikiatri, seperti paranoid, psikosis, demensia, cemas, and agitasi dapat juga merupakan gejala utama.

Apabila lesi timbul pada batang otak maka akan timbul gangguan pada saraf kranial, disorientasi, penurunan kesadaran dan bahkan sampai koma. Terkadang didapatkan gejala parkinsonism, distonia fokal, tremor, hemikorea, hemiballismus, diabetes insipidus, panhypopituitarism, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone* (SIADH).

Lesi pada medulla spinalis memberikan gejala klinis yang menyerupai tumor pada medulla spinalis, dapat berupa gangguan motorik atau sensoris pada satu atau beberapa anggota gerak, disfungsi *bladder* atau *bowel* atau keduanya disertai timbulnya nyeri lokal. Tanpa terapi klinis penderita akan memburuk dan timbul kejang, stupor dan koma. Retinokhoroiditis, pneumonia dan sistim organ lain jarang terkena pada penderita AIDS (CDC, 2013)

## PEMERIKSAAN PENUNJANG

Pemeriksaan antibodi terhadap toksoplasma seperti Imunoglobulin (Ig)M untuk mendeteksi adanya infeksi akut pada minggu pertama, dan titer IgM toksoplasma ini akan menurun setelah minggu pertama. Pemeriksaan IgM antibodi dengan menggunakan ELISA bersifat lebih sensitif dan dapat menunjukkan adanya infeksi dalam 2-3 bulan (Verma, 2004). Untuk fase kronik dapat dilakukan pemeriksaan IgG avidity (Remington et al., 2004) yang akan masih tampak dalam beberapa bulan (Lappalainen and Hedman, 2004).

Pemeriksaan pungsi lumbal pada fase akut pada penderita dengan dugaan adanya meningoensefalitis atau ensefalitis toksoplasma didapatkan gambaran adanya peningkatan tekanan intrakranial, pleiositosis mononuklear (10-50 sel/mL), sedikit adanya peningkatan kadar protein, kadar glukosa

biasanya normal dan PCR toksoplasma gondii yang positif. Akan tetapi pada fase kronik pemeriksaan pungsi lumbal tidak memberikan diagnostik yang berarti (Kasper, 2008).

Pemeriksaan radiologis yang dianjurkan adalah CT Scan dengan kontras atau MRI. Pemeriksaan dengan MRI memberikan hasil yang lebih baik dan lebih sensitif dibandingkan dengan pemeriksaan CT Scan.

Pada pemeriksaan CT Scan kepala tanpa kontras didapatkan gambaran isodens atau hipodens area di beberapa tempat dengan predileksi pada basal ganglia atau pada *corticomedullary junction* disertai edema yang memberikan efek massa (*vasogenic oedema*). Seringkali didapatkan gambaran lesi ini bervariasi dari 1 cm dan dapat sampai lebih dari 3 cm. Gambaran MRI tampak adanya lesi dengan gambaran adanya cincin yang multiple, walaupun pada beberapa kasus didapatkan lesi tunggal. Pada penambahan kontras didapatkan gambaran cincin, padat atau bentukan nodul yang jelas (menangkap kontras) (Sklar et al., 2004, Brust, 2007). Positron emission tomography atau single-photon emission computed tomography scanning berguna untuk membedakan ensefalitis toksoplasma dengan *primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL)*. Biopsi yang dilakukan dengan stereotactic CT-guided needle biopsy dan pengecatan *Hematoxylin and eosin* atau immunoperoxidase. Deteksi T.gondii dengan PCR pada Cairan Serebro Spinalis (CSS) mempunyai spesifitas 96-100% tetapi sensitifitas hanya 50% terutama pada penderita yang telah mendapat terapi spesifik (CDC, 2013).

## DIAGNOSA

Diagnosa didasarkan kepada gejala klinis, tingkat resiko, pemeriksaan antibodi IgG terhadap Toksoplasma gondii dan hasil dari pemeriksaan radiologi yang menunjang, selain itu dugaan diagnosa dapat pula didasarkan adanya respons klinis pengobatan terhadap toksoplasma. Sebagai diagnosa banding dari kelainan ini adalah *primary central nervous system lymphoma (PCNSL)*, tumor metastase, tuberkuloma, abses otak. Untuk membedakan dengan PCNSL dapat dilihat pada tabel 1 di bawah ini. Sedangkan diagnosa ensefalitis toksoplasma pada penderita HIV didasarkan pada (1) terjadinya penurunan fungsi neurologis yang progresif, (2) didapatkan lesi yang menyerap kontras pada pemeriksaan CT/MRI, (3) adanya perbaikan klinis setelah 2 minggu pengobatan (kelas IV). Biopsi sebaiknya dikerjakan. Pemeriksaan CSS, pemeriksaan PCR dan antibodi tidak bisa memberikan hasil yang konklusif (Franzen et al., 1997). Tetapi Luft dkk menyatakan

bahwa pada penderita HIV IgG anti toxoplasma imunoglobulin hampir selalu positif walaupun hasil yang negatif tidak menyingkirkan diagnosa (Luft et al., 1983, Wong et al., 1984, Derouin et al., 1996).

### **PENATALAKSANAAN.**

Terapi diberikan dalam jangka waktu minimal 6 bulan dan dibagi menjadi dua bagian, yaitu terapi fase akut yang diberikan selama sekitar 4 sampai 6 minggu, yang kemudian dilanjutkan dengan fase perawatan (Fauci and Lane, 2006).

Pemberian terapi kortikosteroid sebagai terapi tambahan untuk mengatasi edema (Weller and Williams, 2001), akan tetapi apabila toksoplasma ini terjadi karena adanya infeksi oportunistik, maka harus dipertimbangkan pemberian kortikosteroid ini. Pada kasus ini sebaiknya hanya diberikan untuk jangka pendek, agar tidak mengurangi imunitas penderita lagi.

Terapi empiris toksoplasma dapat diberikan pada penderita HIV dengan CD4 yang kurang dari  $100/\text{mm}^3$  dan didapatkan gambaran abses otak dengan seropositif dari toksoplasma (Johnson et al., 2006).

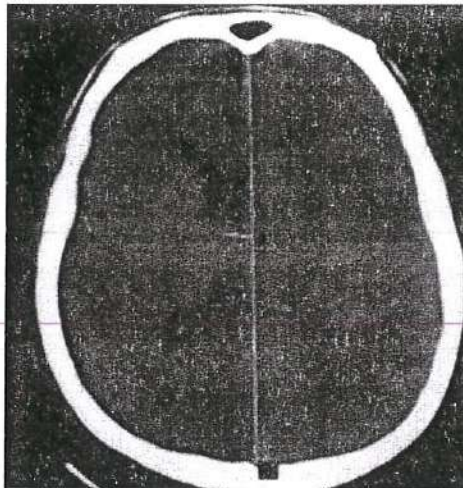
Terapi fase akut (Kasper, 2008, Verma, 2004, Marra, 2004) dapat diberikan pyrimethamine ditambah dengan sulfadiazin dan ditambah pula dengan asam folat. Pada penderita yang mempunyai alergi terhadap sulfa, maka preparat sulfa ini dapat digantikan dengan clindamycin, selain ini dapat pula digantikan preparat lain sebagai alternatif, yaitu trimethoprim sulfamethoxazole, azithromycin, clarithromycin, atovaquone, minocyclin atau doksisisiklin. Kombinasi pemberian pyrimethamin dengan sulfadiazin dibandingkan kombinasi pyrimethamin dengan clindamycin memberikan hasil yang tidak berbeda (Dedicoat and Livesley, 2008).



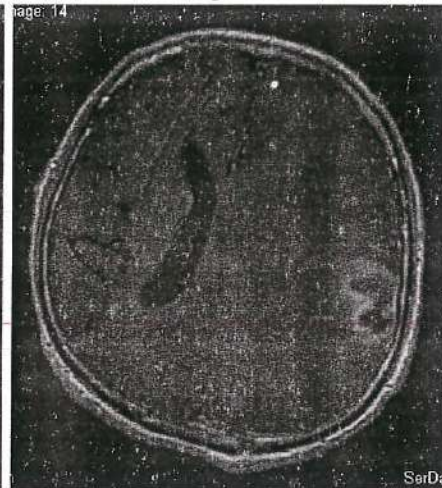
Tabel 1. Diagnosa banding antara ensefalitis toksoplasma dengan PCNSL<sup>14</sup>.

	TOXOPLASMA	PCNSL ( <i>Primary CNS Lymphoma</i> )
Lokasi	Basal ganglia. Perbatasan substansi abu-abu dan putih (gray-white junction)	Periventricular
Jumlah lesi	Banyak ( <i>multiple</i> )	Tunggal > banyak ( <i>multiple</i> ).
Gambaran enhancement,	Cincin.	Heterogen or homogen.
Edema	Sedang sampai berat	Bervariasi
T2 weighed image (lesion relative to white matter)	Hiperintens	Isointens sampai hipointens
Diffusion weighed image	Biasanya hipointens	Seringkali hiperintens
MR Perfusion	Menurun	Meningkat
MR Spectroscopy	Kadar laktat meningkat.	Kadar choline yang meningkat
SPECT thallium (lesion relative to white matter)	"Cold"-no thallium uptake.	"Hot"-increased thallium uptake.
Lain-lain	Antibodi IgG Tokoplasma positif (90% penderita)	EBV DNA amplified by PCR in CSF (hampir seluruh penderita)

CT Sebelum terapi



MRI Sesudah terapi 10 hari



Gambar 2. CT Scan Kepala sebelum dan MRI Kepala sesudah 10 hari terapi



Regimen terapi adalah sebagai berikut: terapi utama untuk toksoplasmosis serebral adalah :

- pyrimethamine yang dimulai dengan pemberian *loading dose* kemudian dilanjutkan dengan pemberian dosis rumatan standard per oral ditambah dengan
- sulfadiazine per oral atau klindamisin intravena atau per oral dan ditambah pula dengan
- asam folinic 10 mg/hari (kelas IIa)(Leport et al., 1988, Dannemann et al., 1992, Katlama et al., 1996a).

Sedangkan CDC 2013 merekomendasikan inisial terapi berupa kombinasi pyrimethamine plus sulfadiazine plus leucovorin (kelas Ia)(CDC, 2013). Pyrimethamine bisa penetrasi ke parenkim otak secara efisien meskipun tidak ada inflamasi(Leport et al., 1992).

Kombinasi yang lain yang dapat dipergunakan adalah :

1. Trimetoprim/sulfamethoxazol po atau iv (TMP) 4 x sehari (kelas IIa)(Torre et al., 1998).
2. Pyrimethamine + klarithromisin (kelas III)
3. Pyrimethamine + azithromycin (kelas III)(Jacobson et al., 2001).
4. Pyrimethamine + dapsona (kelas III)
5. Atovaquone 4 kali perhari (kelas IIa)(Torres et al., 1997).
6. Pyrimethamine p.o 1x sehari + clindamycin p.o. 4 x perhari + leucovorin (Ia)
7. Trimetoprim/sulfamethoxazol iv (kelas Ib) atau Pyrimethamine po + clindamycin (kelas IIIc)

Untuk profilaksis sekunder bisa diberikan pyrimethamine ditambah sulfadiazine (kelas IIa).

Untuk rekomendasi kelas B terapi alternatifnya adalah atovaquone (IIa) atau pyrimethamine ditambah sulfadiazine (IIa)(Katlama et al., 1996b, Podzamczar et al., 1995). Terapi fase akut biasanya diberikan selama 6 minggu diikuti dengan profilaksis sekunder,

Pada penderita yang mendapat terapi HAART terapi perawatan ini dapat dihentikan apabila kadar CD4 lebih dari 200/ $\mu$ L selama 3 bulan pada pencegahan primer dan selama 6 bulan pada pencegahan sekunder.

Pada penderita HIV/ AIDS dengan kadar CD4 < 100/ $\mu$ L dan antibodi IgG terhadap toksoplasma yang positif, sebaiknya dilakukan

pencegahan primer dengan menggunakan preparat Trimetoprim-Sulfamethoxazole (Hammer, 2005).

Respon terhadap terapi perlu dievaluasi. Perubahan titer antibodi tidak terlalu bermanfaat. Efek samping pengobatan, manifestasi klinis dan perbaikan radiologis yang perlu mendapat perhatian (kelas IIIa). Efek samping pyrimethamine berupa mual, kemerahan pada kulit, supresi sumsum tulang neutropenia, anemia, trombositopenia, seringkali bisa dikurangi dengan meningkatkan dosis leucovorin ke 10, 25 atau 50 mg 4 kali sehari (kelas IIIc)(CDC, 2013).

#### **PENCEGAHAN.**

Segera setelah seorang penderita dinyatakan HIV positif maka sebaiknya dilakukan pemeriksaan IgG antibodi terhadap toxoplasma untuk mendeteksi infeksi laten oleh *T. gondii* (kelas III b), penderita juga dianjurkan untuk menghindari makan daging mentah atau kurang matang termasuk daging domba, sapi, babi atau daging lain, termasuk juga kerang dan berbagai hewan laut lainnya (kelas IIIb). Sebaiknya daging dimasak sampai matang sehingga suhu internal di dalam daging mencapai 165°F-170°F. Penderita juga dianjurkan untuk mencuci tangan setelah kontak dengan daging mentah, setelah berkebun atau kontak dengan tanah. Buah dan sayuran juga harus dicuci bersih sebelum dikonsumsi (kelas III b). Penderita juga dianjurkan untuk tidak menyentuh tinja kucing (kelas III b)(CDC, 2013).

Pencegahan primer diberikan pada penderita HIV dengan seropositif toksoplasma gondii dan kadar CD4+ < 100/μL (kelas IIa). Menurut CDC 2013 untuk profilaksi primer dapat diberikan trimetoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) yang merupakan regimen untuk profilaksis *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP) setiap hari (kelas IIa). TMP-SMX bisa diberikan tiap hari atau 3 kali seminggu (kelas IIIb). Jika penderita tidak tahan dengan TMP-SMX maka obat alternatif lain adalah dapson-pyrimethamine plus leucovorin yang juga aktif untuk PCP (kelas B1). Atovaquone dengan atau tanpa pyrimethamine/ leucovorin bisa juga dipertimbangkan pemakaiannya (kelas III c). Pentamidine aerosol tidak bisa melindungi dari ensefalitis toxoplasmosis dan tidak dianjurkan sebagai profilaksis (kelas Ia).

Pencegahan primer ini dihentikan apabila penderita telah memberikan respon terapi terhadap antiretroviral dan kadar CD4+ > 200/μL selama 3 bulan (kelas Ia). Profilaksis untuk toksoplasmosis ensefalitis harus diberikan

kembali bila terjadi penurunan CD4 antara 100 -200 / $\mu$ L (kelas IIIa). Pada penderita yang mendapat terapi profilaksis untuk PCP dan direncanakan untuk menghentikan pemberian obatnya tetapi CD4 antara 100-200 / $\mu$ L, maka pemeriksaan serologi untuk toksoplasmosis sebaiknya dikerjakan dahulu mengingat penderita sangat beresiko mendapat infeksi toksoplasmosis(CDC, 2013).

Dengan terjadinya oedeema serebri dan peningkatan tekanan intra kranial, maka dapat timbul kejang, defisit neurologis fokal sampai penurunan kesadaran. Pada penderita yang menderita toksoplasmosis okuler dapat timbul kebutaan total atau sebagian. Pada toksoplasma kongenital dapat terjadi banyak komplikasi, antara lain retardasi mental, kejang, tuli, dan kebutaan.

## PROGNOSA

Pada umumnya ensefalitis toksoplasma dapat diterapi dengan baik, sehingga prognosanya baik. Angka kematian berkisar 1-25% pada penderita yang mendapatkan penanganan dengan baik. Pada penderita dengan defisiensi imun, terdapat kemungkinan terjadinya kekambuhan apabila pengobatan profilaksis dihentikan.

## KEPUSTAKAAN.

- Aminoff, M. & Daroff, R. 2003. *Encyclopedia of the Neurological Sciences* Vol. 4. San Diego: Academic Press.
- Brust, J. C. M. 2007. *Current Diagnosis and Treatment Neurology*, New York, Mc-Graw Hill.
- Cabre, P., Smadja, D., Cabie, A. & Newton, C. R. 2000. HTLV-1 and HIV infections of the central nervous system in tropical areas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68, 550-7.
- CDC. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. 2013. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. [Accessed 30/06/2014].
- Chardes, T., Buzoni-Gatel, D., Lepage, A., Bernard, F. & Bout, D. 1994. *Toxoplasma gondii* oral infection induces specific cytotoxic CD8 alpha/beta+ Thy-1+ gut intraepithelial lymphocytes, lytic for parasite-infected enterocytes. *J Immunol*, 153, 4596-603.



- Dannemann, B., Mccutchan, J. A., Israelski, D., Antoniskis, D., Leport, C., Luft, B., Nussbaum, J., Clumeck, N., Morlat, P., Chiu, J. & et al. 1992. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. The California Collaborative Treatment Group. *Ann Intern Med*, 116, 33-43.
- Dedicoat, M. & Livesley, N. 2008. Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults--a review. *S Afr Med J*, 98, 31-2.
- Derouin, F., Leport, C., Pueyo, S., Morlat, P., Letrillart, B., Chene, G., Ecobichon, J. L., Luft, B., Aubertin, J., Hafner, R., Vilde, J. L. & Salamon, R. 1996. Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. *AIDS*, 10, 1521-7.
- Fauci, A. S. & Lane, H. 2006. HIV Neurology. In: Hauser SL, E. A. (ed.) *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*. San Francisco: Mc-Graw Hill Companies, Inc.
- Franzen, C., Altfeld, M., Hegener, P., Hartmann, P., Arendt, G., Jablonowski, H., Rockstroh, J., Diehl, V., Salzberger, B. & Fatkenheuer, G. 1997. Limited value of PCR for detection of *Toxoplasma gondii* in blood from human immunodeficiency virus-infected patients. *J Clin Microbiol*, 35, 2639-41.
- Hammer, S. M. 2005. Clinical practice. Management of newly diagnosed HIV infection. *N Engl J Med*, 353, 1702-10.
- Jacobson, J. M., Hafner, R., Remington, J., Farthing, C., Holden-Wiltse, J., Bosler, E. M., Harris, C., Jayaweera, D. T., Roque, C. & Luft, B. J. 2001. Dose-escalation, phase I/II study of azithromycin and pyrimethamine for the treatment of toxoplasmic encephalitis in AIDS. *AIDS*, 15, 583-9.
- Johnson, R., Griffin, J. & McArthur, J. 2006. *Current Therapy in Neurologic disease 7th edition*, Philadelphia, Mosby Inc.
- Kasper, LH. 2008. *Toxoplasma* infections. In: Fauci AS, Braunwald D, & Kasper DL. (eds.) *Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed*. New York: McGraw Hill Companies, Inc.
- Katlama, C., De Wit, S., O'doherty, E., Van Glabeke, M. & Clumeck, N. 1996a. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*, 22, 268-75.
- Katlama, C., Mouthon, B., Gourdon, D., Lapierre, D. & Rousseau, F. 1996b. Atovaquone as long-term suppressive therapy for toxoplasmic



- encephalitis in patients with AIDS and multiple drug intolerance. Atovaquone Expanded Access Group. *AIDS*, 10, 1107-12.
- Lappalainen, M. & Hedman, K. 2004. Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity. *Ann Ist Super Sanita*, 40, 81-8.
- Leport, C., Meulemans, A., Robine, D., Dameron, G. & Vilde, J. L. 1992. Levels of pyrimethamine in serum and penetration into brain tissue in humans. *AIDS*, 6, 1040-1.
- Leport, C., Raffi, F., Matheron, S., Katlama, C., Regnier, B., Saimot, A. G., Marche, C., Vedrenne, C. & Vilde, J. L. 1988. Treatment of central nervous system toxoplasmosis with pyrimethamine/sulfadiazine combination in 35 patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Efficacy of long-term continuous therapy. *Am J Med*, 84, 94-100.
- Luft, B. J., Conley, F., Remington, J. S., Laverdiere, M., Wagner, K. F., Levine, J. F., Craven, P. C., Strandberg, D. A., File, T. M., Rice, N. & Meunier-Carpentier, F. 1983. Outbreak of central-nervous-system toxoplasmosis in western Europe and North America. *Lancet*, 1, 781-4.
- Marra, C. 2004. Infection of the Central Nervous System. In: MA, S. (ed.) *Manual of neurologic therapeutics 7th ed.* Boston: Lippincot Williams & Wilkins.
- Maschke, M., Kastrup, O., Esser, S., Ross, B., Hengge, U. & Hufnagel, A. 2000. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69, 376-80.
- Montoya, J. G. & Liesenfeld, O. 2004. Toxoplasmosis. *Lancet*, 363, 1965-76.
- Podzamczar, D., Miro, J. M., Bolao, F., Gatell, J. M., Cosin, J., Sirera, G., Domingo, P., Laguna, F., Santamaria, J. & Verdejo, J. 1995. Twice-weekly maintenance therapy with sulfadiazine-pyrimethamine to prevent recurrent toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Spanish Toxoplasmosis Study Group. *Ann Intern Med*, 123, 175-80.
- Power, C., Gill, M. J. & Johnson, R. T. 2002. Progress in clinical neurosciences: The neuropathogenesis of HIV infection: host-virus interaction and the impact of therapy. *Can J Neurol Sci*, 29, 19-32.
- Remington, J. S., Thulliez, P. & Montoya, J. G. 2004. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*, 42, 941-5.
- Sklar, E., Ruiz, A. & Quencer, R. 2004. Structural neuroimaging. In: WG, B., RB, D. & GM, F. (eds.) *Neurology in Clinical Practise. Principles of Diagnosis and Management 4th ed.* Philadelphia: Butterworth Heinemann.

- Torre, D., Casati, S., Speranza, F., Donisi, A., Gregis, G., Poggio, A., Ranieri, S., Orani, A., Angarano, G., Chiodo, F., Fiori, G. & Carosi, G. 1998. Randomized trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus pyrimethamine-sulfadiazine for therapy of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Italian Collaborative Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*, 42, 1346-9.
- Torres, R. A., Weinberg, W., Stansell, J., Leoung, G., Kovacs, J., Rogers, M. & Scott, J. 1997. Atovaquone for salvage treatment and suppression of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. Atovaquone/Toxoplasmic Encephalitis Study Group. *Clin Infect Dis*, 24, 422-9.
- Verma, A. 2004. Infection of the nervous system. In: BRADLEY, W., DAROFF, R., FENICHEL, G. & J, J. (eds.) *Neurology in Clinical Practise. Principles of Diagnosis and Management* Philadelphia: Butterworth Heinemann.
- Weller, I. V. & Williams, I. G. 2001. ABC of AIDS: Treatment of infections. *BMJ*, 322, 1350-4.
- Wong, B., Gold, J. W., Brown, A. E., Lange, M., Fried, R., Grieco, M., Mildvan, D., Giron, J., Tapper, M. L., Lerner, C. W. & et al. 1984. Central-nervous-system toxoplasmosis in homosexual men and parenteral drug abusers. *Ann Intern Med*, 100, 36-42.



---

Perkembangan keilmuan terbaru terus berkembang dari waktu ke waktu. Pada era dimana perkembangan keilmuan berkembang dengan pesat dibutuhkan buku yang secara komprehensif merangkum beberapa perkembangan tersebut. Buku ini mencoba untuk menggambarkan beberapa perkembangan keilmuan terutama dibidang neurologi. Topik yang menjadi bahasan dalam buku ini pun cukup beragam diantaranya Manifestasi HIV-AIDS Pada Kelainan Neurologi; Studi Epidemiologi di RSSA Malang, Neurobehaviour Change in HIV Patient; Therapy Perspective, Toxoplasmosis Infection of the CNS. Dari divisi neuroimmunologi pun dipaparkan tentang Biomolecular Mechanism of Myastenia Gravis, Myastenia Gravis an Update Update. Penatalaksanaan terkini dari divisi epilepsi pun dipaparkan tentang Update Therapy on Epilepsi, Seizure on Gravida; Epilepsi or Eclampsia; How Early Diagnose and Prompt Treatment. Karena banyaknya perkembangan kasus stroke dalam buku ini pun tidak lupa dipaparkan tentang Insomnia Post Stroke; How to Diagnose and Update Therapy, Aspect Biomolecular of Central Pain Post Stroke, neuroplastisitas pasca stroke akut dan Shoulder Pain Post Stroke; Focus on Treatment Based Evidence. Buku ini merupakan buku lanjutan dari buku-buku yang pernah diterbitkan oleh Laboratorium - SMF Neurologi FKUB-RSSA Malang bekerjasama dengan PERDOSI cabang Malang. Harapan kami semoga buku ini bisa menjadi buku pilihan dalam membantu penatalaksanaan pasien-pasien neurologi sehari-hari.

---

CONTINUING NEUROLOGY EDUCATION  
MALANG  
2014



Penerbit:  
*Damar Wijaya*

ISBN 978-979-8657-66-5



9 789798 657665