

LUARAN PASIEN AIDS DENGAN MENINGITIS KRIPTOKOKUS DEFINIT DI RSUP PROF R.D. KANDOU MANADO

Pedro Sutrisno¹, Rizal Tumewah², Arthur H.P. Mawuntu²
Janno B. Bernadus³

¹Kandidat Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

²Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

³Bagian Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado
email: iamsutrisno@gmail.com

Abstract: Cryptococcal Meningitis is brain oportunist infection that generally occurs in AIDS patient. In AIDS patient, species that causes infection the most is *Cryptococcus neoformans*. Cryptococcal meningitis diagnosis can be made if clinical symptom of meningitis is found in patient, with positive result found in CSF Indian ink test, CSF culture, or antigen test for *Cryptococcus* fungi. Purpose of this study aims to understands the outcomes of AIDS patients infected with *Cryptococcus* meningitis which are definitively diagnosed through indian ink or CSS antigen examination within Prof. Dr. R. D. Kandou Central General Hospital. Method of this study is a descriptive study with secondary data which is records of AIDS patients with definitive cyrptococcus meningitis. Results : Five patients were diagnosed with cryptococcal meningitis. Two patients were suspected and three patients were definitely diagnosed with cryptococcal meningitis. From three patients diagnosed, two were alive. One patient that survived received standard therapy. The other patient did not. **Conclusion :** Mortality number of patient with cryptococcus meningitis is still high. Definite diagnosis is one of the most starting point to begin standard therapy.

Key Words : Cryptococcal Meningitis, Outcome

Abstrak : Meningitis kriptokokus merupakan infeksi oportunistik (IO) otak yang umum terjadi pada pasien AIDS. Pada pasien AIDS, spesies penyebab infeksi tersering adalah *Cryptococcus neoformans*. Diagnosis meningitis kriptokokus dapat ditegakkan jika pada pasien dengan gambaran klinis meningitis, ditemukan pemeriksaan tinta India CSS, kultur CSS, atau pemeriksaan antigen yang positif untuk jamur *Cryptococcus*. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui luaran pasien AIDS dengan meningitis kriptokokus yang terdiagnosis secara definit menggunakan metode pemeriksaan tinta India atau pemeriksaan antigen CSS di RSUP Prof dr. R.D. Kandou Manado.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan data sekunder yaitu data catatan pasien AIDS dengan meningitis kriptokokus definit. Hasil : Didapatkan ada lima pasien yang didiagnosis meningitis kriptokokus. Dua pasien dicurigai dan tiga pasien definit meningitis kriptokokus. Dari tiga pasien definit meningitis kriptokokus, dua pasien hidup. Satu pasien yang hidup menerima terapi standar. Pasien lain tidak. **Kesimpulan :** Angka kematian pasien meningitis kriptokokus masih cukup tinggi. Penegakkan diagnosis definit sangat penting sebagai dasar memulai terapi standar.

Kata kunci : Meningitis Kriptokokus definit, Luaran

Penyakit meningitis infeksiosa secara umum menyebabkan 600 kematian setiap tahunnya. Salah satu penyebab tingginya mortalitas adalah

diagnosis etiologi yang tidak jelas. Ketidakjelasan diagnosis seringkali disebabkan oleh keterbatasan sarana diagnostik.^{1,2,3}

Di sisi lain, adanya penyakit AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*) yang ditandai oleh penurunan daya tahan tubuh menyebabkan pasien menjadi rentan terkena penyakit akibat infeksi oportunistik. Infeksi susunan saraf pusat termasuk meningitis infeksiosa bahkan dimasukkan sebagai *AIDS-defining illness*.^{3,4}

Meningitis kriptokokus merupakan infeksi oportunistik (IO) otak yang umum terjadi pada pasien AIDS. Penyebab meningitis kriptokokus adalah jamur *Cryptococcus*. Pada pasien AIDS, spesies penyebab infeksi tersering adalah *Cryptococcus neoformans*. Pasien AIDS yang terkena meningitis kriptokokus digolongkan pada pasien AIDS stadium klinis IV yang merupakan stadium klinis terberat. Biasanya pasien-pasien ini memiliki nilai CD4 (*cluster of differentiation 4*) $<100 \text{ sel/mm}^3$. Meningitis kriptokokus memiliki angka fatalitas kasus (*case fatality rate*) yang tinggi, yaitu sekitar 0,3. Selain adanya penyulit tekanan cairan serebrospinal (CSS) yang tinggi, ketidakpastian diagnosis juga merupakan salah satu penyebab yang menghalangi terapi definit.^{3,4}

Diagnosis meningitis kriptokokus dapat ditegakkan jika pada pasien dengan gambaran klinis meningitis, ditemukan pemeriksaan tinta India CSS, kultur CSS, atau pemeriksaan antigen yang positif untuk jamur *Cryptococcus*.⁵ Tapi pemeriksaan ini tidak dapat rutin dikerjakan pada semua pasien. Di Bagian Neurologi RSUP Prof dr. R.D. Kandou (RS RDK) Manado, pemeriksaan ini masih relatif jarang dikerjakan hingga membuat penegakkan diagnosis meningitis kriptokokus tidak pasti. Hal ini membuat pemberian terapi antijamur terbaik juga hampir tidak pernah

diberikan. Tercatat terapi antijamur dengan amphotericin B hanya pernah diberikan pada dua kasus meningitis kriptokokus dari tahun 2012-2016 di Bagian Neurologi RS RDK Manado. Kebanyakan pasien terduga meningitis kriptokokus hanya diberikan fluconazole yang hanya bersifat fungistatik dan itu juga diberikan dalam dosis tidak optimal karena efek hepatotoksitasnya.⁶

Amphotericin B merupakan obat lini pertama pada pasien meningitis kriptokokus dan selama diindikasi untuk terapi diberikan lewat intravena, tapi dengan dosis yang diperlukan karena amphotericin B bersifat nefrotoksik. Flusitosin bisa dikombinasikan dengan amphotericin B selama dua minggu, tetapi laporan angka kematian dan kegagalan terapi dari pemberian flusitosin cukup tinggi dan tidak berlesensi. Karena hal itu pemberian flusitosin diganti dengan fluconazole.^{2,7,8}

Di RS RDK Manado, pada tahun 2009-2010 pernah dilakukan penelitian tentang luaran meningitis. Didapatkan 40 kasus meningitis tetapi yang memenuhi syarat untuk dianalisis karena memiliki rekam medis hanya 29 kasus. Dari penelitian tersebut didapatkan angka fatalitas kasus untuk meningitis cukup besar, yaitu 0,41%. Persentase kematian tertinggi terdapat pada kasus meningitis nonspesifik (66,7%) (Muliase, et al, 2010). Diagnosis meningitis kriptokokus tidak pernah dilaporkan. Dari penelitian tersebut terlihat bahwa ketidakjelasan diagnosis memperburuk luaran meningitis.⁶

Dari data di RS RDK Manado pada tahun 2012-2016 didapatkan 112 kasus meningitis. Lima puluh kasus terbukti meningitis infeksiosa dari analisis cairan serebrospinal. Meningitis kriptokokus dapat

didiagnosis secara definit pada tiga kasus. Didapatkan angka fatalitas untuk meningitis dari data tersebut sebesar 0,28. Hasil ini memperlihatkan ada peningkatan kasus meningitis infeksiosa dan analisis CSS. Dari data ini, persentase meningitis kriptokokus hanya sebesar 0,3%. Jauh dibanding dengan data dari penelitian di RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo tahun 2010 Jakarta yang menemukan angka 3,6%. Ini kemungkinan karena ada kasus meningitis kriptokokus yang tidak terdeteksi. Namun demikian angka fatalitas kasus meningitis menurun pada periode ini.³

Beberapa waktu terakhir, di RS RDK Manado mulai dilakukan pemeriksaan pewarnaan tinta India dan pemeriksaan antigen CSS dengan metode *Lateral Flow Assay* (LFA) untuk mendeteksi meningitis kriptokokus. Hal ini mungkin akan merubah luaran pasien meningitis kriptokokus meskipun terapi amphotericin B memang belum tersedia rutin karena klinisi akan lebih yakin memberikan fluconazole dengan dosis yang lebih tinggi dan tanpa amphotericin B.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui luaran pasien AIDS dengan meningitis kriptokokus yang terdiagnosis secara definit menggunakan metode pemeriksaan tinta India atau pemeriksaan antigen CSS di RS RDK Manado.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif dengan data sekunder untuk mengetahui luaran pasien AIDS dengan diagnosis definit meningitis kriptokokus, yang bertempat di Bagian Neurologi RSUP Prof. dr. R.D. Kandou Manado dari bulan September – November 2016.

Populasi dalam penelitian yaitu Pasien AIDS dengan meningitis kriptokokus.

Selanjutnya pasien positif HIV dengan klinis meningitis dilakukan penatalaksanaan sesuai alur klinis meningitis di RS RDK. Lalu dilakukan penelusuran informasi di bagian Rekam Medis mengenai jumlah pasien AIDS dengan diagnosis meningitis yang dirawat dalam kurun waktu Februari 2016 -November 2016. Kemudian nama dan nomor rekam medis diperiksa untuk menghindari pencatatan ganda.

Setelah itu pasien dengan meningitis dan akan dilakukan pemeriksaan analisis CSS dikonseling untuk melakukan pemeriksaan tinta India dan LFA. Dan pasien yang setuju akan dilakukan pemeriksaan pewarnaan tinta India dan LFA.

Lalu dilakukan pengisian formulir penelitian dan tabulasi data sesuai *dummy table*. Data yang tetap kosong tidak diperhitungkan dalam penyajian data. Data dalam *dummy table* lalu dikonversi menjadi tabel-tabel turunan untuk menggambarkan luaran pasien menurut karakteristik demografis dan klinis.

Dari data-data yang dikumpulkan, dilakukan penyuntingan, verifikasi dan pengkodean, selanjutnya dimasukkan dan diolah dengan menggunakan SPSS 20. Data yang diperoleh disajikan secara naratif dan tabular

HASIL PENELITIAN

Berdasarkan penelitian yang dilaksanakan dalam kurun waktu 2 bulan (September-November 2016) dan data yang diambil dari Februari-November 2016 pada pasien di irina F di RS RDK Manado didapatkan bahwa didapatkan ada 16 pasien AIDS rawat inap yang mengalami infeksi oportunistik intrakranial. Infeksi intrakranial yang terbanyak

didiagnosis adalah meningitis tuberkulosis, yaitu enam pasien (37,5%). Ensefalitis toksoplasma dan meningitis kriptokokus masing-masing sebanyaklima pasien (31,3%). Dua kasus (12,5%) meningitis kriptokokus berada pada kriteria terduga dan tiga kasus (18,8%) berada pada kategori definit. Tiga kasus terakhir yang akan dibahas dalam penelitian ini. Secara sosiodemografik didapatkan pasien AIDS dengan meningitis kriptokokus dalam penelitian ini semuanya adalah laki-laki. Masing-masing pasien berusia 28, 34, dan 35 Median usia pasien adalah 34 tahun. Semua pasien menempuh pendidikan >9 tahun (Tabel.2) Seluruh pasien tidak bekerja. Dua pasien sebelumnya pernah bekerja di sektor swasta dan satu pasien tidak. Rute penularan utama pada dua pasien adalah hubungan seksual (satu heteroseksual dan satu homoseksual) sedangkan satu pasien berupa penggunaan narkoba suntik.

Demam dialami oleh seluruh pasien. Penurunan kesadaran dialami oleh dua pasien. Demikian juga dengan Nyeri kepala, dialami oleh dua pasien (Tabel.3).

Hasil laboratorium dari seluruh pasien adalah 2 pasien dengan Hb 13,0 dan satu pasien memiliki Hb 12,0. Dan terdapat leukositosis pada 2 pasien yang diperiksa kadar leukositnya (Tabel.3).

Satu pasien menerima terapi amphotericin B dan fluconazole sesuai dosis rekomendasi. Satu pasien hanya menerima terapi fluconazole sesuai dosis rekomendasi. Pasien yang lain menerima terapi fluconazole yang lebih rendah dari dosis yang direkomendasikan. Seluruh pasien menerima cotrimoxazole oral. Satu pasien menerima terapi tambahan gancyclovir intravena yang dilanjutkan dengan valgancyclovir oral.

TABEL 2.
SEBARAN KARAKTERISTIK PASIEN

Variabel	Jumlah (n)	Presentase (%)
Sosiodemografik		
Jenis kelamin		
Laki-laki	3	100
Usia		
18 - 30 tahun	1	33,3
31 - 40 tahun	2	66,7
Pendidikan		
>9 tahun	3	100
Rute penularan		
Heteroseksual	2	66,7
Homoseksual	1	33,3
Terapi sebelumnya		
Cortimoxazole	1	100
Gambaran klinis		
Demam	3	100
Penurunan Kesadaran	2	66,7
Nyeri kepala	2	66,7
Pencitraan otak		
Penyegantan		
Meningen	2	66,7
Normal	1	33,3
Gambaran CSS		
Tinta india	3	100
LFA	2	66,7
Terapi Antijamur		
Fluconazole	2	66,7
Amphotericin B	1	33,3
Luaran		
Hidup	2	66,7
Meninggal	1	33,3

TABEL 3.
MEDIAN KARAKTERISTIK
PASIEEN

Variabel	Keluaran	
	Median (x)	
Gambaran CSS		
Median kadar protein (g/dl)	30	
Median kadar glukosa (g/dl)	120	
Gambaran Laboratorium		
Median Hb (g/dl)	13	
Median leukosit (/mm ³) (n=2)	21500	

BAHASAN

Sulit melakukan perbandingan dari penelitian ini karena subyeknya sedikit. Namun demikian dapat dilihat bahwa untuk spektrum penyakit infeksi intrakranial pada AIDS, meningitis tuberkulosis dan ensefalitis toksoplasma masih lebih banyak ditemukan dibanding meningitis kriptokokus. Hal ini sesuai dengan penelitian di Jakarta oleh Imran dkk (2007) dan Mawuntu dkk (2010) yang melaporkan bahwa ensefalitis toksoplasma sebagai penyebab nomor satu diikuti oleh meningitis tuberkulosis. Berdasarkan kepustakaan, meningitis kriptokokus banyak ditemukan pada pasien AIDS dengan CD4 <100 sel/mm³ sedangkan ensefalitis toksoplasma dapat ditemukan pada pasien dengan CD4 <200 sel/mm³ meskipun memang lebih sering pada CD4 <100 sel/mm³.

Seluruh pasien yang kami teliti berjenis kelamin laki-laki, berpendidikan >9 tahun, tidak bekerja, dan memiliki median usia 34 tahun. Rute penularannya beragam. menurut Kumar et al insiden meningitis kriptokokus lebih banyak pada pria dengan kategori umur 25-49 dengan infeksi oportunistik dan CD4 yang

rendah karena merupakan usia yang paling sering terinfeksi AIDS. Data yang diperoleh mempunyai hasil yang sama dengan salah satu penelitian yang dilakukan oleh Belloet al bahwa Meningitis Kriptokokus menyerang semua kalangan umur tetapi yang terbanyak pada kategori umur 30-40 tahun, hasil ini sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Jarvis et al bahwa rata umur pasien meningitis kriptokokus adalah 34 tahun dan 52% adalah pasien laki-laki. Memang, dari kepustakaan, kami menemukan bahwa pasien meningitis kriptokokus kebanyakan adalah laki-laki dan tidak hubungan antara rute penularan dengan risiko terkena. Namun demikian kami tidak dapat mengadakan perbandingan karena jumlah sampel sedikit. Hal menarik yang kami jumpai terkait karakteristik sosiodemografik adalah pasien-pasien ini berusia produktif dan pembiayaan menggunakan jaminan kesehatan negara. Hal ini konsisten dengan data secara umum yang kami temukan pada pasien AIDS dengan infeksi intrakranial yang dirawat di RS RDK. Secara umum diketahui bahwa di negara-negara miskin dan berkembang, banyak pasien HIV yang menjadi AIDS pada usia produktif.

Pasien-pasien kebanyakan tidak mampu secara ekonomi. Ini terlihat dari mekanisme pembayaran yang kebanyakan menggunakan jaminan kesehatan negara.

Dari penelitian ini, diagnosis definitif ditegakkan bila ditemukan hasil positif pada pemeriksaan CSS dengan pewarnaan tinta India dan atau tes LFA CSS. Kami menemukan ada dua kasus yang dicurigai meningitis kriptokokus. Namun demikian pada kedua kasus ini, terapi definitif kriptokokus tidak diberikan. Hanya diberikan fluconazole dosis rendah. Hal ini

disebabkan karena fluconazole merupakan obat dengan penetrasi yang baik terhadap CSS dan digunakan sebagai salah satu terapi antijamur lini pertama tetapi bersifat hepatotoksik dan nefrotoksik. Dengan demikian, apabila klinisi tidak mendapat bukti yang meyakinkan maka terapi definit meningitis kriptokokus tidak diberikan. Kedua kasus ini dicurigai meningitis kriptokokus karena datang dengan gambaran klinis nyeri kepala hebat dengan CD4 yang sangat rendah, tidak ditemukan kelainan pada CT scan kepala. Ketika jamur menyebar ke otak dari pasien dengan immunocompetent, jamur tersebut menyebabkan reaksi granulasi yang membuat jamur kelihatan berdinging dan akan kelihatan gambaran lesi yang menyebabkan ring lebih kelihatan atau *ring-enhancing lesion* pada CT scan (Costa, et al, 2009)

Pada pasien yang didiagnosis definit semuanya mengeluhkan Demam. Demam memang merupakan temuan klinis yang paling menjadi keluhan pasien meningitis kriptokokus. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kumaret al dan juga Bello et al yang menyatakan bahwa gambaran klinis yang paling sering ditemukan adalah demam dan sering kali timbul gejala nyeri kepala yang disertai atau tidak disertai kaku kuduk.

SIMPULAN

Mortalitas pasien meningitis kriptokokus masih cukup tinggi.

Pemeriksaan mikrobiologi atau serologi CSS untuk mendiagnosis meningitis kriptokokus belum rutin dikerjakan di rumah sakit ini.

Pemberian terapi standar meningitis kriptokokus hanya dikerjakan pada pasien dengan diagnosis definit. Namun demikian,

faktor ketersediaan obat juga mempengaruhi keputusan terapi.

Pasien dengan terapi standar memiliki prognosis yang lebih baik dibanding yang tidak.

Semua pasien yang di diagnosis AIDS dengan meningitis kriptokokus definit berjenis kelamin laki-laki pada usia produktif.

Pembiayaan pasien AIDS dengan meningitis kriptokokus definit ditanggung oleh pemerintah, dengan rute penularan yang bermacam-macam.

Semua pasien AIDS dengan meningitis kriptokokus definit mengeluhkan nyeri kepala. Faktor-faktor yang mempengaruhi luaran pasien belum dapat di analisis

SARAN

Perlu dilakukan penelitian yang lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak.

Perlu disediakan pemeriksaan serologis dan mikrobiologi untuk menunjang kepastian diagnosis sehingga dapat diberikan terapi yang tepat.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Cohen Y, Powderly W.** Infection disease. 2nd ed. Spain; 2014. p. 251-4,329.
2. **Sloan D, Paris V.** Cryptococcal meningitis : epidemiology and therapeutic options. Clinical epidemiology 2014;6:169.
3. **Mawuntu A.** Angka kematian pasien AIDS dengan infeksi oportunistik otak di RSCM [thesis]. Jakarta : Universitas Indonesia ; 2011.
4. **Bicanic T, Harrison T.** Cryptococcal meningitis. British Medical Bulletin 2004;72:99.
5. Meningitis [serial online] 2016 April-Agustus; 1(1). Available from URL :

- <https://www.cdc.gov/meningitis/>. Accessed september 8, 2016
6. Data Pasien Meningitis Di Irina F. Manado: Prof. R.D. Kandou. Rekam Medik. 2016.
 7. **Elfrida, Desiekawati.** Kriptokokal meningitis : aspek klinis dan diagnosis laboratorium. *Jurnal Kesehatan Andalas.* 2012; 1:39-40.
 8. **Perfect J, Dismukes E, Dromer F, Goldman D, Graybill J, Powderly W, et al.** Clinical Practice Guidelines for the Management of Cryptococcal Disease: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America, 2010;50: 291-4
 9. **IMMY.** CrAg LFA : The New Gold Standard For Diagnosis of Cryptococcal Disease. 2012
 10. **Sharp P, Hahn B.** Origins of HIV and the AIDS Pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011;1:1.
 11. **Bhonipace I, Omari M, Fred R, Ferdinand M, Marcell T.** HIV/AIDS Clinical Manifestations and their Implication for Patient Clinical Staging in Resource Limited Settings in Tanzania. *The open AIDS journal.* 2011;5:9.
 12. WHO. Interim WHO clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definitions for surveillance. 2005
 13. **Bello Y, Machado H, Silveira J, Schettini F, Martins Jr G, Dortas Jr S, et al.** Cryptococcal meningitis in immunocompetent case report. 2013;100.
 14. **Jarvis J, Percival A, Bauman S, Pelfrey J, Meintjes G, Longley N, et al.** Evaluation of a Novel Point-of-Care Cryptococcal Antigen Test on Serum, Plasma, and Urine From Patients With HIV-Associated Cryptococcal Meningitis, 2011.
 15. **Kumar S, Wanchu A, Chakrabarti A, Sharma A, Bambery P, Singh S.** Cryptococcal meningitis in HIV infected : Experience from a North Indian tertiary center, 2008. Vol 56.
 16. **Jarvis J, Bicanic T, Loyse A, Namarika D, Jackson A, Longley N, et al.** Determinants of Mortality in a Combined Cohort of 501 Patients With HIV-Associated Cryptococcal Meningitis: Implications for Improving Outcomes, 2013.
 17. **Katchanov J, Zimmerman U, Branding G, Tintelnot K, Muller M, Arasteh K, et al.** Multiphasic and multifocal cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome in an HIV-infected patient: interplay of infection and immunity, 2013. Vol 1. p 88.
 18. **McMullan B, Halliday C, Sorrell T, Judd D, Sleiman S, Marriott D, et al.** Clinical Utility of the Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay in a Diagnostic Mycology Laboratory, 2012. Vol 7.
 19. **Mawuntu A.** Pemeriksaan Mikologi Yang Tetap Positif Setelah Terapi Standar Dengan Amphotericin B Pada Penderita Meningitis Kriptokokus. [Laporan Kasus].
 20. Combination Antifungal Therapy For Cryptococcal Meningitis [serial online] *N Engl J Med* 2013; 368:1291-1302. April 2014 <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1110404>. Accessed desember 11, 2016