

# GAMBARAN KLINIS DAN ANALISA CAIRAN SEREBROSPINAL PADA PASIEN MENINGITIS KRIPTOKOKUS DENGAN ATAU TANPA INFEKSI HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS DI RUMAH SAKIT SHLV

Pricilla Yani Gunawan<sup>1</sup>, Feliana<sup>2</sup>, Cucunawangsih<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Neurologis, Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan, Rumah Sakit Siloam Lippo Village

<sup>2</sup>Dokter asisten penelitian, Rumah Sakit Siloam Lippo Village Tangerang,

<sup>3</sup>Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Pelita Harapan, Rumah Sakit Siloam Lippo Village

## ABSTRAK

Meningitis kriptokokus adalah infeksi sistem saraf pusat dengan onset subakut atau kronis, disebabkan oleh sel ragi berkapsul *Cryptococcus neoformans*. Pasien dengan MK biasanya adalah pasien imunodefisiensi/imunokompromais. Di negara-negara Asia Tenggara, penyakit infeksi oportunistik yang sering dijumpai pada pasien *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) stadium lanjut adalah MK. Meningitis kriptokokus juga ditemukan pada riwayat penggunaan steroid sistemik, terapi immunosuppressive, transplantasi organ, gagal ginjal, keganasan, penyakit reumatik, diabetes melitus, dan *systemic lupus erythematosus* atau bahkan pada pasien yang imunokompeten sekalipun. Penelitian ini merupakan studi deskriptif retrospektif potong lintang yakni pengambilan data rekam medis hasil pemeriksaan neurologis dan analisa cairan serebrospinal (CSS) penderita MK yang dirawat di Siloam Hospitals Lippo Village dari bulan Januari 2009 hingga September 2014. Teknik pengumpulan data pada penelitian ini dengan mengumpulkan data dari rekam medis. Dari 8 subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi diperoleh hasil: pasien meningitis kriptokokus dengan HIV (+) sebanyak 6 orang (75%) dan dengan HIV (-) sebanyak 2 orang (25%). Proporsi pria dan wanita sebesar 3:1. Rentang usia subyek dari 4 hingga 55 tahun dimana sebagian besar subyek penelitian berusia sekitar 20-40 tahun dengan hasil pemeriksaan HIV (+). Saat masuk rumah sakit, secara keseluruhan gejala yang paling sering ditemukan pada subyek berupa nyeri kepala (87.5%). Meskipun memiliki sejumlah kelemahan data hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi perkembangan neurologi khususnya neuroinfeksi di Banten. Di masa yang akan datang diharapkan dapat dilakukan penelitian dengan skala yang lebih besar dan komprehensif.

**Kata kunci:** Meningitis kriptokokus, Imunodefisiensi, Human Immunodeficiency Virus, pISSN: 1978-3094 • Medicinus. 2015;4(8):247-53

## PENDAHULUAN

Meningitis kriptokokus (MK) adalah infeksi sistem saraf pusat dengan onset subakut atau kronis, disebabkan oleh sel ragi berkapsul *Cryptococcus neoformans*. Infeksi ini dimulai dari paru, yang kemudian menyebar secara hematogen ke otak dan meningen.<sup>1</sup> Insiden infeksi yang disebabkan oleh *Cryptococcus neoformans* telah meningkat tajam dalam 20 tahun akibat epidemi HIV dan peningkatan penggunaan terapi immunosupresif.

Pasien dengan MK biasanya adalah pasien imunodefisiensi/imunokompromais.<sup>3</sup> Di negara-negara Asia Tenggara, penyakit infeksi oportunistik yang sering dijumpai pada pasien *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) stadium lanjut adalah MK.<sup>4</sup> Meningitis kriptokokus juga ditemukan pada riwayat penggunaan steroid sistemik, terapi immunosuppressive, transplantasi organ, gagal ginjal, keganasan, penyakit reumatik, diabetes melitus, dan *systemic lupus erythematosus* atau bahkan pada pasien yang imunokompeten sekalipun. Di negara maju seperti Amerika Serikat, Eropa dan Australia, angka kejadian MK berkisar 5-10% dari seluruh pasien HIV, sedangkan persentase yang lebih tinggi

Pricilla Yani Gunawan (✉)  
Faculty of Medicine Universitas Pelita Harapan  
Jl. Boulevard Jend.Sudirman, Lippo Karawaci, Tangerang,  
Indonesia. Tel: +62-21-54210130; Fax: +62-21-54210133;  
Email: [pricilla.gunawan@uph.edu](mailto:pricilla.gunawan@uph.edu)

ditemukan di negara berkembang seperti di Asia Tenggara dan Afrika.

Sebuah penelitian di Hongkong mendapatkan angka yang mengejutkan dimana dari semua pasien dengan MK, sebanyak 51,6% ditemukan imunokompeten. Dari pasien yang imunodefisien, sebanyak 34,8% adalah pasien non-HIV. Hal ini berbeda dengan penelitian di Thailand yang menemukan bahwa sebanyak 67,7% pasien dengan MK adalah penderita HIV.

Di Indonesia, diperkirakan angka kejadian infeksi Kriptokokus berkisar antara 5-30%.<sup>9</sup> Departemen Parasitologi FKUI mencatat peningkatan mencolok insiden MK pada penderita HIV sebesar 21,9%.<sup>10</sup> Menurut data di RSCM tahun 2004-2006, angka kematian MK sebesar 45%,<sup>11</sup> sedangkan pada tahun 2007-2010 adalah sebesar 51,4%.

Meningkatnya angka kejadian dan tingginya angka kematian akibat MK membuat penelitian tentang MK banyak bermunculan. Sebuah penelitian di Thailand berupaya menggambarkan tampilan klinis dan analisa cairan serebrospinal pada pasien MK dengan HIV dan tanpa HIV. Pasien MK dengan HIV memiliki gejala penyakit yang lebih berat dan lama sakit sebelum terdiagnosis yang lebih singkat dibandingkan dengan pasien MK tanpa HIV. Hasil analisa cairan serebrospinal juga menunjukkan gambaran yang berbeda antara kedua kelompok.<sup>8</sup> Di Indonesia, belum pernah dilakukan penelitian yang menggambarkan gejala klinis dan analisa cairan serebrospinal pada pasien MK dengan dan tanpa HIV. Diketuainya karakteristik klinis dan hasil analisa cairan serebrospinal yang berbeda dapat membawa kita pada pemahaman yang lebih baik tentang perjalanan penyakit pasien MK.

## **METODE PENELITIAN**

Subyek penelitian adalah penderita meningitis kriptokokus yang telah dilakukan analisa cairan serebrospinal termasuk pemeriksaan

tinta india dan kultur jamurnya positif untuk kriptokokus, serta dilakukan pemeriksaan serum untuk HIV. Kriteria eksklusi berupa data rekam medis yang tidak lengkap.

Penelitian ini merupakan studi deskriptif retrospektif potong lintang yakni pengambilan data rekam medis hasil pemeriksaan neurologis dan analisa cairan serebrospinal (CSS) penderita MK yang dirawat di Siloam Hospitals Lippo Village dari bulan Januari 2009 hingga September 2014. Teknik pengumpulan data pada penelitian ini dengan mengumpulkan data dari rekam medis.

Data yang dianalisis berupa: umur, jenis kelamin, gejala klinis, hasil pemeriksaan HIV, hasil pemeriksaan tinta india dan kultur. Data yang dikumpulkan berupa data kategorikal dan numerik. Semua variabel yang dikumpulkan menggunakan formulir terlampir akan dimasukkan, dikoding dan diolah menggunakan program SPSS versi 20.0.

## **HASIL PENELITIAN**

Dari 8 subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi diperoleh hasil: pasien meningitis kriptokokus dengan HIV (+) sebanyak 6 orang (75%) dan dengan HIV (-) sebanyak 2 orang (25%). Proporsi pria dan wanita sebesar 3:1. Rentang usia subyek dari 4 hingga 55 tahun dimana sebagian besar subyek penelitian berusia sekitar 20-40 tahun dengan hasil pemeriksaan HIV (+). Subyek termuda dan paling tua memiliki hasil pemeriksaan HIV (-). Kedua pasien tersebut memiliki faktor risiko orang tua pasien memelihara burung dan otitis media supuratif kronis (OMSK) secara berurutan. Seluruh subyek penelitian mempunyai hasil analisa CSS positif untuk tinta india dan kultur seperti yang terlihat pada diagram 2.

Tabel 1. Karakteristik Subyek Penelitian

Variabel	Jumlah	Persen
Jenis Kelamin		
Laki-laki	6	75%
Perempuan	2	25%
Kelompok Umur		
<20 thn	1	12.5%
20-40 thn	6	75%
>40 thn	1	12.5%
Faktor Risiko		
OMSK	1	12.5%
Memelihara burung	1	12.5%
HIV	6	75%
Tinta India		
Positif	8	100%
Negatif	0	0
Kultur		
Positif	8	100%
Negatif	0	0

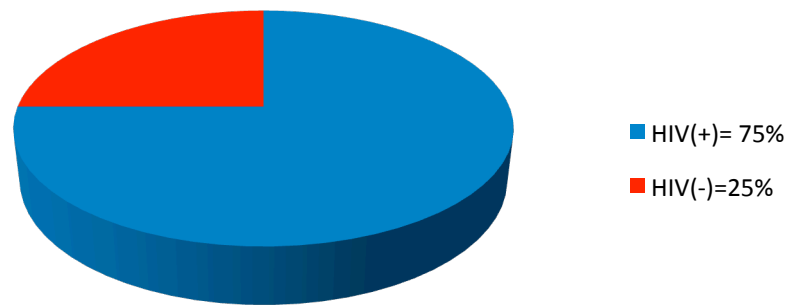


Diagram 1. Perbandingan HIV (+) dan HIV (-)

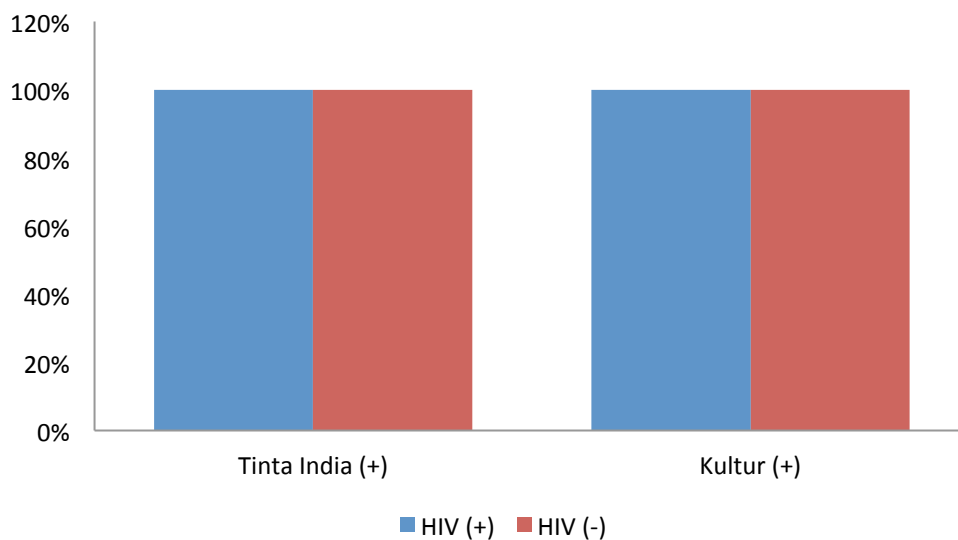


Diagram 2. Hasil Kultur dan Tinta India pada Penderita MK

Saat masuk rumah sakit, secara keseluruhan gejala yang paling sering ditemukan pada subyek berupa nyeri kepala (87.5%) diikuti demam dan muntah sebanyak (62.5%). Pada subyek HIV(-) ditemukan gejala kejang dan diare pada awal masuk yang tidak ditemukan pada penderita HIV(+). Pada subyek HIV(+) ditemukan gejala berupa gangguan penglihatan dan penurunan kesadaran yang tidak ditemukan pada pasien HIV(-). Gejala yang paling banyak ditemukan pada HIV(+) adalah nyeri kepala. Kedua subyek penelitian kami dengan HIV (-) memiliki gejala muntah.

Pada pemeriksaan neurologis ditemukan kaku kuduk (25%), reflek patologis (25%), reflex fisiologis meningkat (12.5%), hemiparese

(12.5%), dan parese nervus kranialis (37.5%). Kaku kuduk dan peningkatan reflek patologis dapat ditemukan pada pasien HIV (+) dan HIV (-). Peningkatan reflex fisiologis ditemukan pada subyek dengan HIV (-). Hemiparese ditemukan pada subyek penelitian HIV (+).

Saat awal masuk rumah sakit, paresis nervus kranial ditemukan pada pasien HIV (+) yaitu 2 subyek penelitian mengalami paresis nervus II sedangkan defisit nervus VII dan nervus II pada satu subyek penelitian. Terdapat 2 pasien dengan HIV (+) dan satu pasien HIV (-) yang tidak ditemukan kelainan neurologis pada awal pemeriksaan.

Tabel 2. Tanda dan Gejala Pasien MK Saat Masuk Rumah Sakit

Tanda dan Gejala Saat Masuk RS	HIV (+)	HIV (-)	Jumlah
Nyeri kepala	5 (62.5%)	1 (12.5%)	6 (87.5%)
Demam	4 (50%)	1 (12.5%)	5 (62.5%)
Muntah	3 (37.5%)	2 (25%)	5 (62.5%)
Kejang	-	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Diare	-	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Penurunan visus	3 (37.5%)	-	3 (37.5%)
Penurunan kesadaran	1 (12.5%)	-	1 (12.5%)
Kaku kuduk	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25%)
Hemiparese	1 (12.5%)	-	1 (12.5%)
↑ Reflex fisiologis	-	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Reflex patologis (+)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25%)
Parese nervus kranialis	3 (37.5%)	-	3 (37.5%)
Tidak ditemukan kelainan neurologis	1 (12.5%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)

Pada saat perawatan ditemukan beberapa gejala tambahan dan defisit neurologis, sehingga persentase tanda dan gejala pasien MK secara keseluruhan dapat dilihat pada tabel 3. Jumlah penderita MK yang mengalami kejang menjadi 2 orang. Akan tetapi penurunan visus tetap hanya ditemui pada subyek HIV (+). Kedua subyek dengan HIV (-) mengalami penurunan kesadaran.

Jumlah subyek yang mengalami kaku kuduk menjadi 3 orang. Pada awal masuk tidak

ditemukan defisit neurologis pada 1 pasien HIV (+) dan 1 pasien HIV (-), pada observasi lanjutan pasien dengan HIV (-) ini ditemukan kelainan neurologis yaitu penurunan kesadaran, hemiparese, dan defisit nervus kranialis. Secara keseluruhan parese nervus kranialis ditemukan pada 50% pasien. Pada pasien dengan HIV(-) mengalami parese N VII dan NVI. Tiga subyek dengan HIV (+), satu subyek mengalami parese N II, N. III, N. VII, satu subyek mengalami parese N. II dan N. III, satu subyek dengan parese N. II saja.

Tabel 3. Tanda dan Gejala MK

Tanda dan Gejala MK	HIV (+)	HIV (-)	Jumlah
Nyeri kepala	5 (62.5%)	1 (12.5%)	6 (87.5%)
Demam	4 (50%)	1 (12.5%)	5 (62.5%)
Muntah	3 (37.5%)	2 (25%)	5 (62.5%)

Kejang	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25%)
Diare	-	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Penurunan visus	3 (37.5%)	-	3 (37.5%)
Penurunan kesadaran	1 (12.5%)	2 (25%)	3 (37.5%)
Kaku kuduk	2 (12.5%)	1 (12.5%)	3 (37.5%)
Hemiparese	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25%)
↑ Reflex fisiologis	-	1 (12.5%)	1 (12.5%)
Reflex patologis (+)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (25%)
Parese nervus kranialis	3 (37.5%)	1 (12.5%)	4 (50%)
Tidak ditemukan kelainan neurologis	1 (12.5%)	-	1 (12.5%)

Pada penelitian ini keluaran hidup sebanyak 7 subyek yakni 6 HIV (+) dan 1 HIV (-). Satu subyek penelitian dengan HIV (-) dan OMSK meninggal dunia.

## DISKUSI

Meningitis kriptokus merupakan infeksi oportunistik penting pada penderita HIV dan merupakan urutan ketiga tersering infeksi otak pada HIV<sup>13</sup>. Di Indonesia diperkirakan angka kejadian infeksi ini berkisar antara 5% hingga 30%<sup>9,13</sup>. *Cryptococcus neoformans* mempunyai 4 serotype yaitu A, B, C dan D. Serotip A dan D biasa disebut *C. neoformans* varian *neoformans* sedangkan serotype B dan C biasa disebut varian *gatii*.<sup>14</sup> Varian *neoformans* lebih banyak ditemukan pada defisiensi imunitas sedangkan varian *gatii* lebih banyak menimbulkan infeksi pada imunokompeten.<sup>15</sup> Sebanyak 2 subyek penelitian memiliki hasil pemeriksaan HIV(-). Subyek pertama dengan usia 4 tahun memiliki faktor risiko dimana kedua orang tua pasien memelihara burung, dimana kotoran burung merupakan tempat berkembang biaknya jamur ini<sup>16</sup>. Subyek kedua berusia 55 tahun dengan OMSK, dimana OMSK dapat disebabkan oleh *cryptococcus* yang menjalar ke meningen.<sup>17</sup> Enam subyek lainnya dengan HIV (+) mempunyai rentang usia 20-38 tahun (modus usia: 30.5 tahun).

Semua subyek penelitian ini baik dengan HIV(+) maupun HIV (-) umumnya memiliki satu gejala klinis diantara berikut ini yaitu demam, muntah, dan sakit kepala. Hal ini sesuai dengan peneliitian yang dilakukan Baradkar dkk yaitu pada kasus MK dengan HIV ditemukan nyeri kepala (100%), demam (100%), dan muntah (100%).<sup>18</sup> Sedangkan pada pasien MK HIV (-) ditemukan gejala tipikal berupa demam, kaku kuduk, dan nyeri kepala<sup>3</sup>. Manifestasi lain gejala MK dapat seperti leargi, stupor, koma, papiledema,

paresis nervus kranialis, dan kelumupuhan motorik yang juga dijumpai pada subyek penelitian ini. Angka mortalitas pada penelitian ini sebesar 12.5%. Pada negara maju sekalipun angka mortalitas MK masih tetap tinggi berkisar diantara 10-30%.

Penegakkan diagnosis MK dapat menggunakan kultur *C.neoformans* atau adanya spora berkapsul pada pemeriksaan tinta india. Pemeriksaan tinta India positif pada 70-90% pada kasus MK dengan HIV (+), tetapi hanya 50% yang positif pada kasus MK dengan HIV (-)<sup>19</sup>. Hasil pemeriksaan tinta india yang dilakukan oleh Dominic dkk menunjukkan spesifitas 100% dan sensitifitas 50%<sup>20</sup>, sesuai dengan hasil penelitian ini dimana seluruh subyek mempunyai hasil tinta india yang positif. Kultur merupakan pemeriksaan baku emas.

Pemeriksaan mikroskop dengan kultur spesifik namun sensitifitasnya berkisar 50-80%<sup>20</sup>. Maka daripada itu tidak semua pasien meningitis kriptokokus dengan tinta india positif mempunyai hasil kultur yang positif. Selama rentang waktu penelitian kami, kami hanya menemukan delapan subyek penelitian dengan tinta india positif disertai kultur positif.

## KESIMPULAN

Pada penelitian ini diketahui bahwa jumlah kasus MK perempuan lebih sedikit dibanding laki-laki. Kasus MK lebih sering ditemukan pada usia produktif (20 - 40) tahun dengan HIV (+), pada pasien dengan HIV (-) berusia muda atau tua. Gejala klinis yang sering ditemukan berupa demam, muntah, nyeri kepala, kaku kuduk, paresis nervus kranialis. Tidak terdapat perbedaan gejala yang bermakna antara kasus MK dengan HIV (+) dan HIV (-). Hal ini mungkin disebabkan

jumlah sampel penelitian yang sedikit. Hasil pemeriksaan kultur dan tinta india 100% positif baik pada HIV (+) maupun pada HIV (-). Meskipun memiliki sejumlah kelemahan data hasil penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat bagi perkembangan neurologi khususnya neuroinfeksi di Banten. Di masa yang akan datang diharapkan dapat dilakukan

penelitian dengan skala yang lebih besar dan komprehensif.

**Ucapan Terima Kasih**

-

**Konflik Kepentingan**

Tidak ada.

**Daftar Pustaka**

1. Baddley JW, Perfect JR, Oster RA, Larsen RA, Pankey GA. Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: Factors associated with disseminated disease. . *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:937-43.
2. Casadevall A, Perfect J. *Cryptococcus neoformans*. In. Washington, DC: ASM Press; 1998.
3. Thompson HI. Not Your “Typical Patient”: Cryptococcal Meningitis in an Immunocompetent Patient. *J Neurosci Nurs* 2005;37:144–8.
4. Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Saengwonloey O, Nelson K. Clinical presentation and risk behaviors of patients with acquired immunodeficiency syndrome in Thailand : Regional variation and temporal trends,1994-1998.*Clin Infect Dis* 2001;32:955-62.
5. Lan S. Cerebral infarction in chronic meningitis: A comparison of tuberculous meningitis and cryptococcal meningitis. *Q J Med* 2001;94:247-53.
6. Burton M. Cerebral infarction from acquired immunodeficiency syndrome-related crptococcal meningitis: An overlooked complication of a common opportunistic infection. *Infectious disease practice* 2010;18:198-200.
7. Lui G, Lee N, Ip M, et al. Cryptococcosis in apparently immunocompetent patients. *Q J Med* 2006;99:143–51.
8. Tunlayadechanont S, Viranuvatti K, Phuapradit P, Sathapatayavong B, Tantirittisak T, Boongird P. Cryptococcal meningitis in patients with non-HIV and HIV infection: a clinical study. *Neurol J Southeast Asia* 1997;2:45-50.
9. Boekhout T, Wahyuningsih R. Epidemiology of *Cryptococcus neoformans* and cryptococcosis in Indonesia. Jakarta, Indonesia: Subdivision of Mycology and Department of Parasitology Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2007.
10. Sjam R, Adawiyah R, Mulyati, Wahyuningsih R. Deteksi *Cryptococcus neoformans* pada cairan otak penderita HIV/ AIDS: Morfologik dan serologik. In: Simposium Malindobru; 2009.
11. Wahyuningsih R. Ancaman Infeksi jamur pada Era HIV/ AIDS. Pidato Pengukuhan guru besar tetap Parasitologi Fakultas Kedokteran UKI. Jakarta: Fakultas Kedokteran UKI; 2008.
12. Mawuntu A. Angka Kematian pasien AIDS dengan infeksi oportunistik otak di RSCM Jakarta. Jakarta: FKUI; 2011.
13. Julio C. Opportunistic infections of the central nervous system in HIV infected individuals. Dalam: Roos K, ed. *Principles of neurologic infectious diseases*. Indiana: McGraw-Hill; 2005:78 – 83.
14. Costa MM da, Teixeira FM, Schalcher TR, et al. Cryptococcosis, a risk for immunocompromise and immunocompetent individuals. *The open epidemiology journal*. 2013; 6: 9-17.
15. Frasés S, Ferrer C, Sánchez M, Colom-Valiente M. Molecular epidemiology of isolates of the *Cryptococcus neoformans* species complex from Spain. *Rev Iberoam Micol* 2009; 26(2): 112-7.

16. Guo J, Zhang S, Zhang X, Li J, Sun Y, Qi S. A case-control study of risk factors for HIVnegative children with cryptococcal meningitis in Shi Jiazhuang, China. *BMC Infectious Disease* 2012, 12:376.
17. Padalia U, Martin A, Mehta P, Nataraj G, Patil RC. *Cryptococcus neoformans - A Causative agent of meningitis, in a case of chronic suppurative otitis media.* *JPAM* 2007;1(2):221-4.
18. Baradkar V, Mathur M, De A, et al. Prevalence and clinical presentation of Cryptococcal meningitis among HIV seropositive patients. *Indian J. Sex Transm Dis* 2009;30(1):19-22.
19. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Brit Med Bull* 2004;72:99-11.
20. Dominic RMS, Prashanth HV, Shenoy S, et al. Diagnostic value of latex agglutination in cryptococcal meningitis. *J Lab Physicians*. 2009;1(2):67-8