

LAPORAN KASUS: PEMERIKSAAN MIKOLOGI YANG TETAP POSITIF SETELAH TERAPI STANDAR DENGAN AMPHOTERICIN B PADA PENDERITA MENINGITIS KRIPTOKOKUS

A POSITIVE MYCOLOGICAL FINDINGS AFTER STANDARD AMPHOTERICIN B TREATMENT IN A CRYPTOCOCCAL MENINGITIS PATIENT

*Arthur H.P. Mawuntu**, *Darma Imran***

sinapsunsrat@gmail.com

**) Staf, Divisi Neuroinfeksi, Neuro-AIDS, dan Neuroimunologi Bagian/KSM Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi/RSUP Prof. dr. R.D. Kandou Manado;*

****) Staf, Divisi Neuroinfeksi, Neuro-AIDS, dan Neuroimunologi Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo Jakarta*

ABSTRAK

Amphotericin B dengan atau tanpa flucytocine masih menjadi terapi awal pilihan untuk meningitis kriptokokus pada pasien AIDS. Sensitifitas *Cryptococcus neoformans* pada agen antijamur ini masih tetap tinggi hingga sekarang. Kami melaporkan kasus seorang pasien laki-laki, 35 tahun, dengan AIDS yang menderita meningitis kriptokokus yang menunjukkan hasil pemeriksaan mikologi yang tetap positif dalam tiga kali analisis cairan serebrospinalis berturut-turut dengan interval dua minggu meskipun pasien menunjukkan perbaikan secara klinis. Uji kepekaan tidak dilakukan. Penyebab hasil pemeriksaan yang positif yang paling mungkin adalah penurunan kadar substansi aktif obat karena pemaparan dengan cahaya sebelum pencampuran. Sebagai kesimpulan, sangat penting untuk mendeteksi kegagalan terapi awal pada terapi dengan amphotericin B serta penyebab yang paling mungkin. Memahami cara menyimpan dan memberikan amphotericin dengan benar juga penting untuk efektifitas terapi.

Kata kunci: meningitis kriptokokus – AIDS – amphotericin B.

ABSTRACT

Amphotericin B with or without flucytocine remains an initial treatment of choice for cryptococcal meningitis for patient with AIDS. The sensitivity of Cryptococcus neoformans for this antifungal agent remains high until now. We report a case of a 35 years old male patient with AIDS who developed cryptococcal meningitis who showed positive mycological findings in three consecutive cerebrospinal fluid analysis within two weeks interval after standard amphotericin B treatment even though he was clinically improving. No susceptibility tests were taken. The most possible cause for these positive findings is due to reduction of the drug active substance level because of light exposure before mixing. As a conclusion, it is important to detect early failure in amphotericin B treatment and its likely causes. Understanding the appropriate way to keep and administer amphotericin B are also important for effective therapy.

Keywords: cryptoccal meningitis – AIDS – amphotericin B.

PENDAHULUAN

Meningitis kriptokokus adalah infeksi susunan saraf pusat yang disebabkan jamur *Cryptococcus neoformans*. Pada tahun 1980-an kasus meningitis kriptokokus meningkat seiring dengan merebaknya kasus AIDS dan menjadi infeksi jamur oportunistik yang paling sering terjadi pada pasien AIDS. Di lingkungan dan spesimen klinis, *C. neoformans* berbentuk ragi berkapsul. Komponen dinding selnya, yaitu ergosterol, kitin, serta β 1,3- dan β 1,6-glukan, merupakan target utama obat-obat anti jamur.¹⁻⁴

Mortalitas meningitis kriptokokus yang berhubungan dengan HIV tetap tinggi (10 – 30%), bahkan di negara-negara maju akibat terapi antijamur yang tidak adekuat serta adanya penyulit tekanan tinggi intrakranial. Hingga saat ini, agen antijamur yang digunakan untuk terapi meningitis kriptokokus adalah amphotericin B dengan atau tanpa flucytocine, fluconazole, dan itraconazole. Beberapa obat jamur baru dari golongan poliena dan azol mulai diperkenalkan dalam klinis meski belum digunakan di Indonesia.^{1,4-6}

Pemakaian agen antijamur dalam penatalaksanaan meningitis kriptokokus dipengaruhi oleh berbagai faktor seperti faktor tolerabilitas pasien, resistensi jamur, dan agen antijamur itu sendiri. Selain itu, kualitas pembuatan dan penyimpanan, dosis, serta cara pemberian juga mempengaruhi hasil terapi.⁶

ILUSTRASI KASUS

Seorang laki-laki berusia 35 tahun yang terdiagnosis AIDS sejak tiga tahun yang lalu, datang ke rumah sakit dengan keluhan utama nyeri kepala hebat sejak tujuh hari sebelumnya. Terdapat riwayat demam tujuh hari sebelum masuk rumah sakit. Pada pemeriksaan fisik umum ditemukan *oral thrush*, tato, dan ulkus genital. Pada pemeriksaan neurologis ditemukan paresis nervus abducens dekstra yang membaik setelah pungsi lumbal (*lumbar puncture* = LP). Pemeriksaan neurologis lain dalam batas normal. Pada pemeriksaan laboratorium ditemukan leukopenia dengan CD4 4 sel/ μ l (1%). Immunoglobulin (Ig) G antitoksoplasma meningkat (101). IgG & igM anti-*herpes simplex virus* tipe 2 (anti-HSV-2) positif. Anti-*hepatitis C virus* (anti-HCV) total positif, tes fungsi liver masih normal. Pewarnaan sputum basil tahan asam, *polymerase chain reaction Mycobacterium tuberculosis*, dan anti-*tuberculosis* negatif, foto toraks dalam batas normal. Pada LP awal ditemukan tekanan pembukaan yang tinggi (200 mmH₂O), hasil pewarnaan tinta India positif untuk *cryptococcus* (Gambar 1), tes serologi CSS untuk *cryptococcus* positif pada titer 1/300, pada biakan tumbuh koloni *C. Neoformans* (Gambar 2). Dibuat diagnosis meningitis kriptokokus. Dibuat juga didiagnosis kandidosis oral, ulkus genital akibat HSV tipe 2, AIDS, dan hepatitis C.

Pasien diterapi dengan Amphotericine B deoxycholate (AmBD) 0,7 mg/KgBB per hari selama dua minggu kemudian di-LP ulang dengan hasil tekanan pembukaan masih tinggi (180 mmH₂O), pewarnaan & biakan masih positif. LP ke tiga masih memberi hasil pewarnaan & biakan masih positif. Terapi AmBD lalu diganti fluconazole 400 mg per hari dan dirawat jalan satu minggu kemudian.

Selama dalam perawatan pasien merasakan nyeri kepala membaik satu hari setelah LP pertama. Hari ke tiga setelah LP pertama pasien sudah tidak mengeluhkan nyeri kepala lagi. Pada minggu ke dua pasien mengeluh batuk berlendir dan demam subfebris. Setiap kali pemberian AmBD pasien mengalami hiperhidrosis, nausea, dan sempat dua kali flebitis.

Sempat terjadi peningkatan kadar ureum dan kreatinin yang membaik dengan hidrasi, anemia dan hiponatremia timbul pada minggu ke dua terapi. Dari hasil konsultasi ke Divisi Pulmonologi pasien didiagnosis pneumonia komunitas. Diberikan ceftriaxone & levofloxacin intravena. Pasien juga diterapi untuk herpes genital dengan acyclovir dan diberi profilaksis ensefalitis toksoplasma dengan cotrimoxazole.

DISKUSI

Sampai saat ini, terdapat setidaknya lima golongan agen antijamur yaitu golongan poliena, antimetabolik, azol, alilamin, dan

inhibitor sintesis glukana. Amphotericin B dari golongan poliena, flucytocine (5-FC), serta fluconazole dan itraconazole dari golongan azol merupakan agen antijamur yang digunakan dalam terapi meningitis kriptokokus. Obat-obat ini menjadikan komponen dinding sel sebagai target kerja dengan pengecualian 5-FC yang merupakan suatu anti metabolik.⁸⁻⁹

Pasien dalam kasus ini telah terdiagnosis AIDS sejak tiga tahun lalu. Diagnosis meningitis kriptokokus ditegakkan berdasarkan pewarnaan tinta India, tes serologi CSS, dan hasil biakan yang positif untuk *cryptococcus*. Selain itu, pasien juga didiagnosis menderita kandidosis oral, hepatitis C, dan herpes genital. Hasil pemeriksaan sputum BTA tiga kali, PCR TB, anti-TB, dan foto toraks serial yang negatif menyingkirkan diagnosis tuberkulosis paru. Dalam perawatan, pasien sempat mengalami pneumonia yang membaik dengan pemberian antibiotik. Hasil pemeriksaan darah lengkap menunjukkan adanya leukopenia dengan sel CD4 4 sel/ μ l, kadar natrium, kalium, dan klorida serum normal, fungsi ginjal, dan fungsi liver juga normal.

Penatalaksanaan meningitis kriptokokus pada pasien ini meliputi perawatan umum, LP berulang, dan pemberian agen antijamur dengan pemantauan efek samping. Agen antijamur yang diberikan adalah AmBD yang dilanjutkan dengan fluconazole. AmBD

diberikan dengan dosis 0,7 mg/kgBB/ hari dalam dextrose 5% 500ml yang diberikan sebagai drips intravena dalam enam jam per hari. Ibuprofen 400mg diberikan sebagai premedikasi. Pemberian infus NaCl 0,9% sebelum pemberian AmBD dan pemberian cairan yang cukup dilakukan untuk mengurangi toksisitas terhadap ginjal.^{7,10-11}

Pemilihan amphotericin B sebagai terapi awal dianjurkan oleh beberapa literatur karena efektifitasnya sangat baik untuk infeksi *cryptococcus*. Pemakaian amphotericin B di akhir tahun 1950-an secara bermakna menurunkan mortalitas akibat infeksi *cryptococcus*. Meskipun demikian pemberian amphotericin B harus dilakukan secara hati-hati mengingat toksisitas dan efek sampingnya.^{7,10-11}

Resistensi terhadap amphotericin B secara teoritis terjadi bila ikatan dengan ergosterol terganggu, baik akibat penurunan konsentrasi ergosterol dinding sel atau akibat perubahan pada molekul target sterol yang menurunkan afinitas terhadap obat. Resistensi *C. neoformans* terhadap amphotericin B masih jarang ditemukan. Penulis sendiri belum menemukan adanya laporan penelitian tentang resistensi *C. neoformans* terhadap amphotericin B di Indonesia. Resistensi terhadap amphotericin B dilaporkan terjadi pada spesies *Candida glabrata*, *C. lusitaniae*, *C. guiliniensis*, *Trichosporon beigeli*, *Scedosporium prolificans*, dan beberapa spesies jamur lain.¹²⁻¹³

Tetap ditemukannya *cryptococcus* dalam CSS setelah terapi AmBD sesuai dosis dan waktu mungkin disebabkan oleh masalah obat atau, lebih jarang, resistensi terhadap amphotericin B. Pfallerr, dkk (2005) mengatakan bahwa tren global resistensi *C. neoformans* terhadap anti jamur selang waktu 1990 – 2004 belum berubah dan resistensi terhadap amphotericin B tetap jarang.¹⁴

Berdasarkan hal di atas, maka masalah masih positifnya *cryptococcus* pasien ini paling mungkin disebabkan oleh masalah obat. Penyimpanan obat dalam wadah tembus cahaya mungkin telah menurunkan kandungan zat aktif dan dengan demikian dosis terapi perlu dinaikkan. Kemungkinan terjadi resistensi absolut primer sebab secara kuantitatif jumlah sel jamur pada analisis CSS berkurang dari waktu ke waktu. Idealnya memang dilakukan tes sensitifitas bila dicurigai ada resistensi terhadap obat. Selain itu, pemeriksaan kepadatan jamur pada pemeriksaan tinta India tidak dilakukan padahal pemeriksaan ini bermanfaat dalam menentukan respons terapi.

PENUTUP

Sampai saat ini, amphotericin B dengan atau tanpa 5-FC masih dianjurkan sebagai agen antijamur untuk terapi awal dalam *guidelines* penatalaksanaan meningitis kriptokokus. Resistensi terhadap

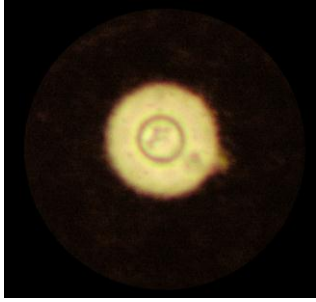
amphotericin B masih jarang ditemukan. Dalam praktek sehari-hari, hal utama yang bisa kita lakukan untuk memperbaiki efektifitas terapi adalah melakukan teknik penyimpanan dan pemberian obat yang benar.

Sebagai kesimpulan, sangat penting untuk mendeteksi kegagalan terapi awal pada terapi dengan amphotericin B serta penyebab yang paling mungkin. Memahami cara menyimpan dan memberikan amphotericin dengan benar juga penting untuk efektifitas terapi.

KEPUSTAKAAN

1. Mancall EL, Cascino TL, Devereaux MW, Lambert AL (editors). The neurologic complications of AIDS. Opportunistic infections: cryptococcosis. *Continuum Part A*. 2000;6(5):150 – 65.
2. Brown R, Ropper A. Adams and Victor's Principles of neurology 8-th ed. Infections of the nervous system (bacterial, fungal, spirochetal, parasitic) and sarcoidosis. New York: McGraw-Hill, 2005. p. 620 – 2.
3. Casadevall A, Perfect JR. Cryptococcus neoformans. Introduction to pathogen. Washington DC: American Society of Microbiology, 1998. p. 1 – 28.
4. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *British Medical Bulletin*. 2004;72:99 – 118.
5. Mwaba P, Mwansa J, Chintu C et al. (2001) Clinical presentation, natural history, and cumulative death rates of 230 adults with primary cryptococcal meningitis in Zambian AIDS patients treated under local conditions. *Postgrad Med J*, 77, 769–773.
6. Perfect J.R. Fungal Meningitis in Infections of The Central Nervous System 3rd edition. Editor Scheld W.M, Richard J.W, Christina M.M. 2004. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins. p691-5.
7. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybil JR, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America. *CID* 2010;50 (1 February), p. 291 – 322.
8. Larsen RA, Bauer M, Thomas AM, Graybill JR. Amphotericin B and fluconazole for cryptococcal meningitis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2004;48(3):985 – 91.
9. Sheppard D, Lampiris HW. Antifungal agents. In: Katzung BG. Basic & clinical pharmacology 9-th ed. Boston: McGraw-Hill, 2004. p. 792 – 800.
10. Imran D. Kriptokokosis. Dalam: Yuniastuti E, Djauzi S, Djoerban Z (editor). Infeksi oportunistik pada AIDS. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2005. hal. 27 – 32.
11. Casadevall A, Perfect JR. Cryptococcus neoformans. Therapy of cryptococcosis. Washington DC: American Society of Microbiology, 1998. p. 457 – 518.
12. Archibald LK, Tuohy MJ, Wilson DA, Nwanyanwu O, Kazember PN, Tansuphasadikul S, et al. Antifungal susceptibilities of Cryptococcus neoformans. *Emerg Infect Dis*. 2004; 10(1):143 – 5.
13. Wahyuningsih R. Ancaman Infeksi Jamur pada Era HIV/AIDS. Pidato pengukuhan guru besar tetap parasitologi Fakultas Kedokteran UKI. 2008 Jakarta: Fakultas Kedokteran UKI. hal 5-7.
14. Pfaller MA, Messer SA, Boyken L, Rice L, Tendolkar S, Hollis RJ, et al. Global trends in the antifungal susceptibility of Cryptococcus neoformans (1990 to 2004). *J Clin Microbiol*. 2005; 43(5):2163 – 7.

GAMBAR



Gambar 1. Pewarnaan tinda India dari CSS pasien dengan pembesaran kuat.

Sumber: Bagian Parasitologi FKUI.



Gambar 2. Kultur cairan serebrospinal pasien yang positif untuk jamur *cryptococcus*.

Sumber: Bagian Parasitologi FKUI.