

# HATIP 98: Menatalaksana meningitis pada Odha di rangkaian terbatas sumber daya

Oleh: Theo Smart, 21 Desember 2007

## Studi kasus #1

“Samual Nzala seorang laki-laki berusia 24 tahun diantar keluarganya ke klinik karena sakit karena sakit kepala berat. Keluarganya melaporkan bahwa ia terserang “malaria.” Suhu badannya 39,7 derajat tetapi parasit malaria (*malaria parasite*/MP) tidak ditemukan pada slide. Waktu perawat berbicara padanya, dia terbaring di tempat tidur dengan mata terpejam dan kelihatan sangat tidak nyaman. Dia terus memejamkan matanya menghindari cahaya dan bergerak hanya sesekali saja. Dia merasa tidak nyaman kemarin, tetapi bekerja seperti biasa pada awal minggu. Dia belum pernah mengalami sakit kepala sehebat ini kecuali waktu terserang malaria. Ini adalah sakit kepala terberat yang pernah dialaminya,”

“Keluarganya menjelaskan bahwa baru-baru ini Samual tidak mengalami cedera kepala, dan perawat tidak menemukan masalah fokal (salah satu bagian tubuh yang melemah atau mati rasa) yang mungkin dapat membuktikan lesi massa di otak atau tanda-tanda stroke. Tetapi perawat menemukan bahwa leher Samual sangat kaku dan dia tidak dapat memutar lehernya ke depan.

Perawat tersebut berpendapat bahwa kemungkinan Samual mengalami meningitis.”

Disadur (dengan beberapa tambahan) dari *Where there is no neurologist* oleh Dr. Gretchen Birbeck – lihat bagian acuan

## Pendahuluan

Meningitis, peradangan selaput yang menutupi urat tulang belakang atau otak, adalah umum pada Odha – tetapi mungkin disebabkan oleh beberapa hal. Gejala yang dialami oleh Samual: sakit kepala berat, demam, leher kaku, kondisi mental atau kesadaran yang berubah dan kepekaan terhadap cahaya (fotofobia) adalah tanda utama terhadap meningitis – tetapi setiap gejala tersebut tidak selalu muncul dan mungkin tampilan klinis tidak spesifik. Pada Odha, meningitis mungkin muncul dalam bentuk kebingungan saja. Sebaliknya, tergantung pada penyebab atau orang yang bersangkutan, mungkin ada keluhan lain yang dapat mempermudah diagnosis.

Gejala dapat beragam tergantung penyebabnya, dan yang paling umum adalah sejenis infeksi (bakteri atau mikobakteri (TB), amuba, jamur atau virus (lihat di bawah)), tetapi dapat juga karena cedera fisik (trauma kepala), hemoragi *subarachnoid*, kondisi autoimun, kanker, atau pajanan terhadap zat kimia tertentu (Joynt). Beberapa dari gejala ini mungkin sesungguhnya sama sekali tidak berhubungan dengan otak – misalnya, sinusitis dapat menyebabkan sakit kepala, dehidrasi berat karena malaria dapat menyebabkan perubahan kondisi kejiwaan, dan leher kaku kadang-kadang adalah satu gejala pneumonia bakteri.

Artikel ini terutama membahas tentang infeksi yang menyebabkan meningitis lebih mudah menyerang Odha – dan secara khusus berfokus pada meningitis kriptokokal, TB dan pneumokokal.

Walaupun terapi antiretroviral (ART) sudah diluncurkan, sangatlah penting untuk tetap mewaspadaai meningitis, karena mungkin ini adalah penyakit pertama yang terjadi pada seseorang dan sangat berbahaya.

Gejala terduga meningitis harus diobati sebagai kondisi gawat medis, karena kerusakan secara klinis dapat sangat cepat terjadi dan mengakibatkan kematian. Walaupun pada awalnya hanya berupa subakut, sebagaimana dengan meningitis kriptokokal, dampak penundaan sangatlah berat. Oleh karena itu segala bentuk sakit kepala berat yang baru dialami oleh Odha perlu diteliti secara lebih seksama (Hakim).

Dalam kasus apapun, perhatian yang cepat dan tepat dapat meningkatkan kelangsungan hidup dan mengurangi komplikasi berat jangka panjang.

Tetapi sering kali di rangkaian terbatas sumber daya, mendiagnosis meningitis pada orang yang sangat sakit (atau membawa orang dengan meningitis ke klinik yang dapat mendiagnosis dia), dan menyediakan perawatan serta pengobatan yang efektif dapat menimbulkan beberapa tantangan yang sulit. Bahkan apabila kasus sudah didiagnosis dan diobati, hanya sedikit program yang secara tepat menyampaikan penanganan penatalaksanaan dampak meningitis untuk jangka panjang pada anak dan orang dewasa yang diselamatkan dari kondisi tersebut.

## 1. Prevalensi

### Spektrum meningitis menular pada Odha

“Di Afrika sub-Sahara, penyakit susunan saraf pusat (SSP) terkait HIV yang paling umum adalah yang menular – dan meningitis tampil sebagai masalah yang sangat penting,” Profesor James Hakim dari Universitas Zimbabwe mengatakan, pada awal tahun ini dalam pertemuan HIV Infection and the Central Nervous System: Developed and Resource Limited Settings kedua yang dilaksanakan di Venice, Italia.

Memang peninjauan kembali terhadap kepustakaan medis menunjukkan serangkaian infeksi penyebab meningitis, walaupun sulit untuk memastikan prevalensi yang benar terhadap kondisi apapun karena frekuensi beberapa penyebab meningitis berbeda berdasarkan wilayah dan beban penyakit infeksi di tempat tersebut, serta prevalensi HIV dan kematangan epidemi HIV setempat (karena beberapa bentuk meningitis, misalnya penyakit kriptokokal, cenderung muncul hanya pada orang dengan penyakit HIV lanjut).

Kekuatan sistem kesehatan lokal juga berdampak pada prevalensi beberapa penyebab meningitis, khususnya pada program vaksinasi kesehatan anak dan program HIV lokal (karena banyak kondisi adalah sangat kurang umum pada orang yang memakai terapi antiretroviral (ART), sementara profilaksis kotrimoksazol juga mencegah beberapa infeksi).

Tetapi sebagaimana Prof. Hakim dan ahli neurolog lain menekankan pada pertemuan di Venice, beberapa infeksi mungkin juga lebih umum dibandingkan yang diperkirakan orang selama ini – kemampuan untuk mendiagnosis infeksi tertentu adalah benar-benar terbatas di rangkaian terbatas sumber daya. Terlalu sedikit petugas kesehatan yang terlatih, terutama ahli neurologi, akses yang kurang baik terhadap peralatan pemetaan, dan keterbatasan kemampuan laboratorium untuk melakukan tes mikrobiologi, biakan, histologi, dll yang diperlukan untuk mengkonfirmasi diagnosis pada semua kasus (lihat juga [HATIP #81 Neuro AIDS](#)).

Daftar berikut menggambarkan keragaman organisme yang dilaporkan menyebabkan meningitis, tanpa melupakan bahwa hanya beberapa yang ditunjukkan sebagai penyebab utama meningitis pada Odha:

Penyebab	Frekuensi pada Odha	Catatan
Kriptokokus neoforman	Penyebab meningitis yang paling umum pada Odha	Jarang terlihat sebagai penyebab sebelum HIV
Meningitis TB	Penyebab meningitis yang umum pada populasi dengan angka koinfeksi TB/HIV yang tinggi	Meningitis adalah bentuk TB yang lebih umum pada Odha Dapat muncul waktu memakai pengobatan Tipe TB yang resistan terhadap berbagai jenis obat ( <i>multidrug resistant/MDR</i> ) adalah hal yang semakin memprihatinkan
Meningitis bakteri		Bila tidak diobati hampir selalu menyebabkan kematian
Influenza haemofilus	Sekarang lebih jarang sebagai penyebab karena vaksinasi pada anak	Vaksinasi efektif pada anak dengan HIV

Meningitidis neisseria	Tidak lebih sering terjadi pada Odha	Menjadi penyebab epidemi meningitis meningokokal di Afrika Berlanjut sangat cepat Pengobatan secara cepat dan tepat mampu menyembuhkan sebagian besar kasus Persediaan vaksin sedikit
Pneumonia streptokokus	Sangat meningkatkan risiko meningitis pneumokokal	Anak rentan terhadap penyakit yang kambuh Angka mortalitas dan komplikasi pascapengobatan yang tinggi, termasuk kerusakan otak yang tidak dapat disembuhkan walaupun pengobatan dimulai secara tepat dan tepat waktu
Bakteri umum yang lain	Hampir hanya terlihat pada Odha atau yang kekebalannya sangat rusak	Infeksi bakteri yang secara umum tidak menyebabkan meningitis dapat berkembang pada cairan serebrospinal (CSS) pada orang dengan penyakit HIV berat
<b>Penyebab lain</b>		
Treponema palidum	Umum pada Odha di banyak rangkaian terbatas sumber daya	Neurosifilis dapat muncul dengan tanda dan gejala meningitis akut segera setelah sifilis
Meningitis virus	Lebih tinggi	Sulit didiagnosis tanpa tes virus, misalnya PCR atau biakan, tetapi paling umum dikaitkan dengan virus herpes, atau serokonversi atau pengembangan HIV
IRIS (sindrom pemulihan kekebalan)	Frekuensi meningitis sebagai gejala IRIS tidak diketahui	ART mungkin mengungkap infeksi subklinis atau memicu tanggapan waktu tidak ada infeksi yang aktif Paling umum di rangkaian kriptokokus atau TB yang tidak terdiagnosis atau yang baru saja diobati

Adalah penting untuk tetap mengingat bahwa beberapa infeksi dapat muncul secara bersamaan pada orang dengan HIV dan meningitis, terutama meningitis TB dan kriptokokus atau bakteri.

## Munculnya meningitis kriptokokal dan TB sejak HIV

Beberapa penelitian besar menunjukkan bagaimana HIV sudah mengubah meningitis di rangkaian terbatas sumber daya, khususnya dengan meningkatkan prevalensi meningitis kriptokokal dan TB, serta peningkatan frekuensi penyakit pneumokokal sebagai penyebab pneumonia bakteri.

Sebuah penelitian terhadap 144 kasus meningitis di Pretoria Academic Hospital, Afrika Selatan menemukan bahwa antara Maret 1994 dan Februari 1998 “epidemi HIV mengakibatkan perubahan yang bermakna pada spektrum meningitis yang terlihat di rumah sakit, menjadi infeksi kronis misalnya meningitis TB dan kriptokokal ... Meningitis kriptokokal menunjukkan peningkatan yang bermakna dari 6% kasus pada 1994/5 menjadi... 26% pada dua tahun terakhir penelitian,” Schutte dkk menulis.

Sejak itu, penelitian pengamatan berdasarkan populasi dilakukan untuk menentukan beban penyakit kriptokokosis (segala bentuk penyakit kriptokokal – karena infeksi tersebut dapat disebarkan ke bagian tubuh lain, menyebabkan pneumonia atau lesi kulit misalnya). Penelitian ini meninjau kembali secara prospektif semua kasus yang terdeteksi di laboratorium (antara Maret 2002 hingga Februari 2004) di Provinsi Gauteng di Afrika Selatan (McCarthy). Sejumlah 2.753 kasus ditemukan. Di antara orang yang HIV angka kasus adalah 95/100.000, dan di antara orang yang AIDS 14/1000. 99% kasus adalah orang berusia di atas 15 tahun. Hampir semua kasus (97%) menunjukkan meningitis.

Sementara itu di Zimbabwe, Prof. James Hakim dan rekan mengamati bahwa tingkat kasus rawat inap karena meningitis di Harare Central Hospital meningkat dari 78 menjadi 523 kasus per 100.000 rawat inap antara 1985 dan 1995. Oleh karena itu mereka melakukan penelitian prospektif lintas seksi untuk menentukan organisme penyebab meningitis dan ciri-ciri pasien yang menunjukkan tanda-tanda meningitis di rangkaian tersebut.

Penelitian ini mendaftarkan 406 pasien (kebanyakan orang dewasa) yang dirujuk ke rumah sakit di Harare sebagai terduga meningitis. Memakai apa yang disebut Prof. Hakim sebagai “teknik diagnosis yang cukup sederhana” (lihat bagian tentang diagnosis), 200 kasus dikonfirmasi meningitis: 89 (45%) meningitis kriptokokal, 54 (27%) meningitis mononuklear (aseptik), 31 (16%) meningitis ‘piogenis’ (purulen, dan umumnya karena bakteri) (sekali lagi, organisme paling umum adalah *S. pneumoniae* dilihat pada 48%), 24 (12%) meningitis TB dan dua (1%) meningitis yang tidak dapat ditentukan (cairan serebrospinal (CSS) yang tidak normal, tidak memenuhi semua kriteria tersebut di atas). HIV terdeteksi pada 90% kasus yg dikonfirmasi – 100% pada kasus meningitis kriptokokal.

“Dengan demikian meningitis kriptokokal menjadi kondisi utama waktu kami menerbitkan laporan ini, dan sekarang kemungkinan kami melihat kurang lebih 600 hingga 700 kasus meningitis kriptokokal per tahun di sebuah rumah sakit dengan seribu tempat tidur,” Prof. Hakim mengatakan. “Dan kami menyelidiki rekam medis untuk mengamati berapa banyak kasus meningitis kriptokokal yang sudah didiagnosis pada sepuluh tahun yang lalu. Hanya ada satu kasus yang didiagnosis meningitis kriptokokal. Oleh karena itu, jelas bahwa ini adalah masalah yang sangat penting dalam rangkaian kami, yang merupakan akibat langsung dari infeksi HIV. Tetapi TB juga menjadi semakin penting.”

Serupa dengan sebuah penelitian di Kigali, Rwanda yang melaporkan bahwa kejadian meningitis kriptokokal meningkat dari satu kasus pada 1983 menjadi 130 kasus baru pada 1992. Penelitian tersebut meneliti penyebab meningitis pada 2.824 orang dewasa selama sepuluh tahun, dan walaupun meningitis kriptokokal baru muncul, penyakit ini adalah penyebab meningitis yang paling tinggi (Bogaerts). Baru-baru ini temuan serupa juga dilaporkan di Republik Afrika Tengah (Békondi), di Kenya (Jowi) dan Dar es Salaam, Tanzania (Matee dan Matre).

Laporan tersebut tidak terbatas di Afrika saja. Di Thailand, sebuah penelitian surveilans nasional selama era sebelum ART menemukan bahwa kriptokokosus adalah infeksi oportunistik terumum keempat, mencapai 18,5% dari semua penyakit terdefinisi AIDS yang dilaporkan (Chariyalertsak). Penelitian lain yang dilakukan sejak 1993 hingga 1999 melaporkan bahwa di antara 114 orang yang dirawat dengan meningitis kronis di rumah sakit umum di Thailand, 54% dari kasus tersebut adalah meningitis kriptokokal dan 37% adalah meningitis TB (Helbok). Bahkan sebuah penelitian lain yang dilakukan di Thailand antara 2001 dan 2002, melaporkan tingkat kasus meningitis kriptokokal adalah 18 per 100 person tahun di antara orang dengan AIDS yang dirawat di rumah sakit (Subsai).

Tingkat meningitis kriptokokal adalah sebanding dengan meningitis TB di India bagian Selatan dan Barat, serta seluruh wilayah Asia-Pasifik, sebagaimana dilaporkan di Venice pada April 2007. (Ghate) (lihat [Pattern of HIV-related central nervous system disorders varies by region, evolving alongside access to antiretroviral therapy](#)).

## **Peningkatan mortalitas akibat meningitis terkait dengan HIV**

Sebuah temuan lain yang relatif konsisten di sebagian besar rangkaian terbatas sumber daya, tidak tergantung pada penyebab infeksi, adalah tingkat mortalitas tinggi yang terkait dengan meningitis – walaupun ada perbedaan di antara rangkaian yang mungkin terkait dengan kecepatan diagnosis dan ketepatan pengobatan yang dipakai (termasuk ART).

Salah satu temuan yang lebih menarik perhatian dalam sebuah penelitian di Zimbabwe adalah tingginya angka kematian dalam rumah sakit karena meningitis bakteri dan TB walaupun sudah diberi pengobatan sesuai dengan pedoman nasional yang berlaku. Walau begitu, angka kematian di rumah sakit karena meningitis bakteri adalah 68% dan meningitis TB adalah 66,7%. “Memakai penisilin benzil dan kloramfenikol sebagai pengobatan baku tampaknya tidak memberi pengaruh yang berarti terhadap hasil pada pasien dengan meningitis bakteri,” Hakim dkk menulis (lihat bagian tentang pengobatan).

Sebuah penelitian dari Dar es Salaam, Tanzania melaporkan peningkatan mortalitas terkait infeksi HIV pada pasien dengan meningitis bakteri, terutama meningitis pneumokokal (Pallangyo). Di antara 36 pasien dengan meningitis yang diketahui sebelum epidemi meningokokal mempengaruhi Dar es Salaam, ada hubungan terkait infeksi HIV yang bermakna secara statistik ( $p=0,013$ ). Sepuluh dari 19 (53%) orang dengan HIV meninggal, dibandingkan dengan sembilan dari 59 (15%) orang yang tidak mempunyai HIV ( $p=0,028$ ).

Meningitis adalah jenis TB klinis yang mengakibatkan tingkat mortalitas tertinggi, bahkan tanpa HIV (Cecchini). Dalam sebuah penelitian di Argentina yang meneliti 141 kasus dengan biakan positif terhadap *M. Tuberculosis* (TB) (101 orang dengan HIV), total mortalitas selama rawat inap adalah 63,3%. Tetapi, lebih dari separuh kasus tersebut adalah TB yang resistan terhadap satu atau lebih jenis obat.

Dalam sebuah penelitian lain yang dilakukan terhadap 528 orang dewasa yang diobati terhadap meningitis TB (96 dengan HIV dan 432 tanpa HIV) di rumah sakit rujukan di Ho Chi Minh City, Vietnam, tingkat ketahanan hidup sembilan bulan menurun secara bermakna pada orang dengan HIV (risiko relatif terhadap kematian akibat sebab apapun, 2,91 [CI, 95%, 2,14-3,96];  $p < 0,001$ ) (Thwaites). Tetapi aspek lain dari tanggapan terhadap pengobatan tampak serupa, tidak tergantung pada status HIV, tidak ada perbedaan yang bermakna antara jangka waktu untuk mencapai penyembuhan demam atau koma, “yang memberi kesan bahwa infeksi HIV tidak menghambat kegiatan obat anti-TB, walau penekanannya terhadap sistem kekebalan.”

“Jumlah CD4 median waktu pasien tiba dan memulai pengobatan meningitis TB adalah 55. Oleh karena itu pasien tersebut kemungkinan meninggal karena penyebab lain,” dikatakan oleh Dr. Guy E. Thwaites dari Universitas Oxford, yang adalah pemimpin penulis penelitian dan yang juga berbicara pertemuan kedua di Venice pada April 2007. “Dan yang menarik membuat penasaran dan sangat penting adalah apakah ART memberi hasil yang berbeda pada pasien ini.”

Tetapi pada pertemuan yang sama, Dr. Mariana Croda melaporkan tingkat mortalitas yang sangat tinggi di antara orang dengan HIV dan meningitis TB di Sao Paulo, Brasil – ART sudah tersedia di sana, tetapi orang masih tetap terlambat diobati. Temuannya dari analisis secara retrospektif dan melibatkan 86 Odha dengan meningitis TB yang sudah terbukti dengan biakan, tanpa penyakit SSP lain, yang ditemukan 2000 hingga 2006. Data kepekaan terhadap obat tersedia untuk 63 peserta dan 9,5% pasien ini mempunyai TB-MDR. Walaupun demikian, tingkat mortalitas seluruhnya adalah 54% (30% di rumah sakit dan 24% selama sembilan bulan masa tindak lanjut).

Kecuali TB-MDR, kebanyakan orang dengan meningitis TB seharusnya mendapatkan akses terhadap pengobatan TB yang aktif melawan infeksi. Tetapi hal yang sama mungkin tidak berlaku bagi orang yang mengalami meningitis kriptokokal di setiap rangkaian.

Prof. Hakim mencatat bahwa tingkat mortalitas karena meningitis kriptokokal di rumah sakit dalam penelitian di Zimbabwe lumayan rendah – tetapi hal itu karena pasien tersebut cepat pulang tanpa diobati. “Pedoman nasional tentang penatalaksanaan meningitis kriptokokal tidak membenarkan ketersediaan obat antijamur secara gratis kepada sektor publik. Oleh karena harga obat antijamur, jumlah pasien yang mengalami meningitis kriptokokal, dan kebutuhan dan pemantauan terapi secara terus-menerus, kebijakan ini mungkin tidak akan diubah dalam waktu dekat ini. Tidak ada pasien kami dengan meningitis kriptokokal yang mampu membeli obat tersebut, sehingga tidak ada yang diberi obat antijamur walaupun mereka menerima pengobatan bergejala dan informasi yang sesuai dengan penyakit mereka.”

Dalam laporan lain di awal 1990-an, dua dokter dari Blantyre dan Lilongwe, Malawi melaporkan tentang kasus yang serupa dengan meningitis kriptokokal yang tidak diobati (Maher dan Mwandumba). “81% kasus tersebut tidak diberi kemoterapi antijamur karena mereka tidak mampu membelinya. Di antara pasien tersebut tidak ada yang bertahan hidup lebih dari 30 hari setelah didiagnosis meningitis kriptokokal. Sebagian besar meninggal dalam empat hari pertama. Bahkan jangka waktu rata-rata terhadap ketahanan hidup setelah didiagnosis untuk semua 31 pasien tersebut adalah empat hari. Pasien yang mampu membeli kemoterapi antijamur bertahan hidup paling sedikit selama sembilan bulan,” mereka menulis.

Dalam sebuah penelitian di Senegal, kebanyakan orang yang HIV dan meningitis kriptokokal diberi flukonazol, bukanlah pengobatan yang paling efektif tetapi satu-satunya obat yang dapat diberikan di beberapa rangkaian (lihat Mengobati infeksi di bawah). Tingkat mortalitas secara keseluruhan adalah 71,1% (Soumaré).

Hasil yang lebih buruk dilaporkan terjadi pada 230 pasien dengan meningitis kriptokokal di University Teaching Hospital di Lusaka, Zambia – dengan atau tanpa pengobatan (Mwaba). 130 dari 230 (56%) pasien menerima pengobatan monoterapi dengan flukonazol dan 100 (43%) pasien hanya menerima perawatan paliatif tanpa terapi antijamur. Kasus kematian 100% yang diamati di kedua kelompok pada

masa tindak lanjut: setelah tujuh minggu pada kelompok yang tidak diobati dan enam minggu pada kelompok yang diobati dengan flukonazol. Secara kumulatif ketahanan hidup sejak didiagnosis, adalah median 19 hari (kisaran 1-164 hari) pada kelompok yang diobati dengan flukonazol dan 10 hari (kisaran 0-42 hari) pada kelompok yang tidak diobati.

Sementara itu, hasil yang serupa sudah dilaporkan di Afrika Selatan, dengan hampir 64% mortalitas di rumah sakit di antara pasien HIV-positif dengan meningitis kriptokokal di Durban (Moosa dan Coovadia).

Pada saat Provinsi Gauteng melakukan survei terhadap kriptokokosis, hasilnya agak membaik, paling tidak di provinsi tersebut, dengan mortalitas di rumah sakit 27% – walaupun data tindak lanjut untuk jangka panjang belum dilaporkan. Persentase yang lebih tinggi pada populasi ini menerima flukonazol, dan paling sedikit 27% orang yang diobati juga menerima amfoterisin B, yang sudah terbukti mencapai hasil yang lebih baik.

Hanya sedikit yang menerima ART di sebagian besar penelitian ini dan ada harapan bahwa ketahanan hidup mungkin membaik secara bermakna karena sekarang ART sudah semakin tersedia.

Namun demikian, pada sebagian besar orang yang mengalami meningitis, ini adalah penyakit terdefinisi AIDS yang pertama – dan tentu saja merupakan indikasi pertama yang menyatakan bahwa orang tersebut terinfeksi HIV.

## **2. Diagnosis**

### **Deteksi dini adalah kunci tidak tergantung pada jenis meningitis**

“Tingkat mortalitas tinggi diamati di antara pasien meningitis di serangkaian ini mencerminkan penekanan kekebalan terkait dengan infeksi HIV atau kekurangan gizi, terlambat dibawa ke rumah sakit, ketiadaan akses terhadap perawatan medis, dan kelalaian oleh sebagian dokter untuk mempertimbangkan diagnosis meningitis,” ditulis dalam laporan Bergemann dan Karstaedt dari Rumah Sakit Baragwanath.

Para ahli menyetujui pendapat ini terlepas pada penyebab meningitis.

“Meningitis bakteri tetap sebagai penyebab penting terhadap kematian dan kesaktian di seluruh dunia,” Scarborough dan Njalale dari Universitas Malawi di Blantyre menulis. “Pendidikan kesehatan, kecepatan dan kapasitas diagnosis, dan memastikan terapi antibiotik yang tepat mungkin memperbaiki hasil terapi di antara pasien yang mengalami meningitis bakteri.”

“Saya berpendapat bahwa diagnosis dan pengobatan lebih dini terhadap penyakit ini [meningitis TB] tidak tergantung pada apakah pasien HIV-positif atau negatif adalah faktor penting untuk mendapatkan hasil yang baik,” Dr. Thwaites mengatakan.

“Karena infeksi kriptokokal merupakan penyebab meningitis yang penting, prosedur diagnosis yang tepat, khususnya pemeriksaan SSP, disarankan dilakukan lebih awal pada orang yang mengalami sakit kepala walaupun itu hanya satu-satunya gejala,” Prof. Hakim mengatakan.

Deteksi dini mungkin dapat ditingkatkan dengan mendidik petugas kesehatan, perawat berbasis komunitas serta keluarga untuk mengenali gejala awal meningitis – dan segera memahami kebutuhan untuk segera mencari perhatian medis.

### **Mengenali tanda, gejala dan jenis meningitis**

Walau beberapa gejala sering muncul pada meningitis, gejala tersebut tidak selalu muncul bersamaan.

*Juga tidak mungkin untuk membedakan secara tepat di antara penyebab khusus berdasarkan gejala saja.*

Tetapi, pola gejala dan kelanjutan penyakit memang agak berbeda berdasarkan infeksi – dan dapat meningkatkan indeks kecurigaan berdasarkan beberapa kondisi.

### **Gejala umum meningitis**

Ada empat gejala meningitis yang sangat umum: sakit kepala, leher kaku, perubahan status kejiwaan/kesadaran, demam – walaupun gejala ini tidak selalu muncul secara bersamaan.

Tanda dan gejala lain termasuk: kepekaan terhadap cahaya (fotofobia), kepekaan terhadap suara keras (fonofobia), lekas marah, kebingungan, muntah, kejang, delirium, mialgia, palsy saraf kranial, kebutaan dan koma.

Banyak tulisan menyebut ‘meningisme’ yang mencakup beberapa tanda (kekakuan Nuchal, tanda Kernig, tanda Brudzinski) yang dapat dinilai dalam keadaan terbaring dan dapat berfungsi sebagai indikator terhadap meningitis. Tanda kekakuan Nuchal berada apabila seseorang tidak dapat menganggukkan kepala karena otot leher sangat kaku. Tanda Kernig-positif berada apabila kaki seseorang bengkok di bagian pinggul dan lutut dan terasa nyeri apabila dia mencoba meluruskan lututnya. Tanda Brudzinski berada apabila di luar keinginan pasien, kakinya akan terangkat setiap kali dia menegakkan kepalanya.

Tetapi walau tanda ini mungkin adalah cara untuk memeriksa kekakuan leher, laporan baru-baru ini menyatakan bahwa hasil ketepatan tes terhadap meningitis tersebut terbatas (Thomas).

“Walau tes ini umum diajarkan dan dikatakan berulang-ulang oleh mahasiswa kedokteran, cukup mengamati kekakuan leher pasien yang dalam keadaan sesantai mungkin dan secara perlahan menggerakkan kepalanya,” komentar Dr. Francois Venter dari Reproductive Health dan HIV Research Unit di Universitas Witwatersrand, Johannesburg, Afrika.

Juga penting dicatat bahwa leher yang kaku mungkin tidak dialami oleh orang dengan jumlah CD4 rendah.

### **Meningitis bakteri**

Dalam sebuah penelitian besar terhadap Odha, gejala yang paling umum dilaporkan selama ini adalah sakit kepala, demam tinggi, leher kaku, muntah, fotofobia, linglung/delirium, kejang/konvulsi (de Almeida, Almirante, Hakim) yang terjadi selama berjam-jam hingga berhari-hari. Gordon dkk melaporkan bahwa hampir sepertiga pasien mempunyai denyut nadi >100.

Pada bayi, mungkin terjadi pembengkakan pada fontanel (titik lembut antara tulang tempurung kepala bagian atas). Molyneux dkk melaporkan bahwa waktu dibawa ke klinik, anak dengan HIV dan meningitis bakteri lebih sering dalam keadaan gawat dibandingkan anak tanpa HIV.

**Perjalanan penyakit:** satu hal yang ditekankan dalam banyak laporan adalah bahwa laju penyakit tersebut dapat sangat cepat, dengan hampir 10% pasien meninggal dalam satu atau dua hari pertama sejak awal gejala, walaupun penyakit tersebut didiagnosis dini dan diobati secara cepat.

Gordon dkk melaporkan bahwa jangka waktu antara munculnya gejala dan dibawa ke klinik adalah median 3,96 ( $\pm 5,4$ ) hari untuk meningitis bakteri banding 14,6 ( $\pm 16,8$ ) untuk meningitis kriptokokal ( $p = 0,001$ ).

**Jumlah CD4:** Apa saja (Janoff). Jumlah CD4 yang menurun tampak berhubungan dengan risiko lebih tinggi terhadap meningitis pneumokokal, tetapi infeksi ini umumnya muncul pada jumlah CD4 tinggi.

### **Sifilis meningovaskular**

Neurosifilis mungkin sama sekali tanpa gejala untuk jangka waktu yang lama, tetapi meningitis mungkin langsung muncul setelah sifilis sekunder (walaupun masih terdapat ruam pada telapak tangan dan telapak kaki) (Simon).

Manifestasi klinis yang paling umum adalah sakit kepala, mual, muntah, leher kaku, mengigau, kerusakan fungsi saraf otak dan kranial (tempurung kepala), poliradikulopati, demam dan ayatan (Carmo, Johns).

**Perjalanan penyakit:** Mungkin sangat pelan, tetapi setelah meningitis mulai tampak mungkin akut (Carmo).

**Jumlah CD4:** Apa saja. Belum jelas peran yang dimainkan penekanan kekebalan terhadap risiko sifilis meningovaskular, tanggapannya terhadap pengobatan atau pengembangannya.

### **Meningitis TB**

Beragam tetapi umumnya demam, kesadaran menurun, sakit kepala, meningisme/leher kaku, muntah, dan kadang-kadang kekurangan fokal (kelemahan atau masalah pada salah satu sisi tubuh) contohnya hemiplegia (kelumpuhan pada salah satu sisi tubuh) dan palsy saraf kranial pada Odha. Pada anak, mungkin terjadi hidrosefalus. Diagnosis terutama sulit pada anak karena tanda dan gejalanya tidak jelas (Padayatchi). Seperti dengan meningitis bakteri, orang dewasa dan anak dengan meningitis TB biasanya sangat sakit. Hal ini berbeda dengan meningitis kriptokokal; pasien dengan penyakit ini dapat tampak sehat.

**Perjalanan penyakit:** Menurut Dr. Thwaites, jangka waktu dari gejala hingga penyakit muncul adalah rata-rata 12 hari dibandingkan tiga hari untuk meningitis bakteri. Tetapi meningitis TB dapat berkisar dari beberapa hari hingga beberapa bulan.

**Jumlah CD4:** Biasanya <350 dan bahkan umumnya lebih rendah. Jumlah CD4 adalah 55 pada Thwaites dkk, 131 pada Hakim dkk. Tetapi juga dapat muncul pada jumlah CD4 tinggi.

**Petunjuk:** TB yang berada di bagian lain tubuh, misalnya kelenjar getah bening atau pada rontgen dada. Contoh dahak harus dikirim untuk BTA dan biakan apabila terbukti TB muncul di tempat lain. Dapat terjadi walau memakai pengobatan (TB terobosan) (Wilson, Karstaedt).

### **Meningitis kriptokokal**

Sakit kepala atau demam, mungkin tanpa gejala lain yang jelas – khususnya leher kaku kurang umum pada pasien. Namun kadang terjadi gabungan antara leher kaku/meningisme, berkeringat, mual/muntah; tidak enak badan, perubahan status kejiwaan (lekas marah, perubahan perilaku, demensia, kehilangan ingatan, bahkan psikosis), ingatan berubah. Perubahan yang kurang umum adalah perubahan penglihatan termasuk kebutaan, kekurangan saraf otak atau kejang.

Beberapa penelitian di Afrika menekankan pentingnya sakit kepala, sementara dalam penelitian lain, demam adalah lebih jelas (Hakim, Maher dan Mwandumba, French). Keragaman gejala mungkin sebagian tergantung pada kepekaan teknik diagnosis yang dipakai untuk memeriksa CSS – pada waktu teknik yang kurang peka dipakai di beberapa rangkaian (misalnya pewarnaan India, lihat Diagnosis) mendeteksi infeksi, mungkin hampir semua pasien mengalami sakit kepala.

Pada sebagian kecil orang, mungkin juga muncul kriptokokosis di bagian lain tubuh, khususnya lesi kulit (nodul atau papul), yang bila dibiopsi mengandung unsur berwarna putih susu yang dapat dengan mudah dikirim ke laboratorium untuk diselidiki. Kadang juga muncul pneumonia yang tidak menanggapi pengobatan yang biasa. Justru setiap kali kriptokokosis didiagnosis di paru atau lesi kulit, CSS harus selalu diperiksa untuk memastikan meningitis sub-klinis (lihat di bawah) (Gluckman). “Kenyataannya, apabila muncul lesi kulit, hampir selalu CSS adalah positif,” Dr. Venter mengatakan.

**Perjalanan penyakit:** Pada umumnya, gejala awal lebih pelan dengan intensitas meningkat. Biasanya penyakit muncul median dua minggu setelah gejala tetapi dapat beragam mulai dari beberapa hari hingga lima bulan (Maher dan Mwandumba).

“Ini bukan meningitis akut. Hal ini tidak muncul dalam sehari. Apabila kemarin seseorang sehat dan hari ini mengalami sindrom meningitis, pasti ini bukan meningitis kriptokokal,” Dr. Steve Gluckman dari kolaborasi Botswana-Penn (Universitas Pennsylvania, AS) mengatakan dalam diskusi di Botswana International HIV Conference di Gaborone pada 2006.

“Saya setuju, apabila kecuali setelah mulai ART,” Dr. Graeme Meintjes dari Rumah Sakit GF Jooste berkomentar (lihat bagian IRIS di bawah).

**Jumlah CD4:** <100 atau bahkan lebih rendah. Contohnya, walaupun kisaran jumlah CD4 dalam penelitian yang dilakukan oleh French dkk adalah antara 1 dan 365, jumlah CD4 median adalah 16.

Hasilnya adalah walaupun meningitis kriptokokal mungkin muncul sebagai penyakit terdefinisi AIDS, Gordon dkk mencatat bahwa orang dengan kondisi tersebut lebih mungkin memiliki riwayat infeksi berat lain dan kandidiasis mulut dibandingkan orang dengan meningitis bakteri – hal ini memberi petunjuk tentang orang yang status HIV-nya tidak tersedia secara langsung.

Dalam penelitian McCarthy, 24% mempunyai TB secara bersamaan.

### **Meningitis virus**

Sakit kepala (100%) dan demam (93%) adalah gejala yang muncul pada kebanyakan kasus (Nowak). Tetapi tanda umum meningitis yang lain juga mungkin muncul (Hakim). Dalam kasus zoster, meningitis mungkin muncul beberapa minggu setelah mengembangkan herpes zoster – tetapi herpes zoster juga dapat muncul pada pasien yang tidak menunjukkan tanda-tanda ruam.

**Perjalanan penyakit:** Biasanya kronis walau kadang dapat juga akut.

**Jumlah CD4:** Apa saja. Meningitis jenis ini dapat muncul pada saat jumlah CD4 tinggi waktu serokonversi HIV akut.

### **Perawatan akut untuk orang yang menunjukkan gejala meningitis**

Orang yang mengalami meningitis mungkin datang ke klinik atau rumah sakit lain yang tidak dapat mendiagnosis kondisi tersebut secara tepat, atau mungkin pertama kali terdeteksi oleh tim yang menyediakan layanan berbasis rumah atau perawatan paliatif.

Penatalaksanaan akut mungkin sangat penting terhadap kelangsungan hidup seseorang dan mengurangi kemungkinan mereka mengalami dampak neurologis jangka panjang misalnya tuli atau ketidakmampuan untuk belajar (lebih jauh tentang hal ini di bawah).

Perawat harus mengikuti pedoman lokal untuk sakit kepala akut dan/atau demam yang tidak diketahui sebabnya (tergantung gejala yang muncul). Apabila pedoman lokal tidak tersedia, kasus Samual yang dibahas pada awal laporan ini menyoroti beberapa aturan dasar yang dapat dipakai sebagai algoritme yang sederhana (Birbeck).

Apakah sakit kepala baru dimulai? Apabila ya, apakah baru terjadi trauma kepala atau apakah ada penyebab lain yang mudah dikenali misalnya sinusitis? Tanyakan pada keluarga dan periksa untuk cedera kepala apabila pasien tidak sadar. Apabila masalah biasa, tangani pasien secara sesuai.

Apakah ada demam? Apabila di daerah endemi malaria, lakukan pemulasan darah terhadap parasit malaria. Apabila ditemukan, penatalaksanaannya secara sesuai. Apabila pada anak, obati terhadap malaria baik pemulasan negatif atau tidak.

Sebagai tambahan, apabila pasien berpenyakit HIV lanjut atau apabila ada tanda atau gejala meningitis, tanda fokal (masalah, mati rasa atau kelemahan pada bagian tubuh tertentu namun bukan seluruh tubuh yang mungkin sebagai bukti stroke atau lesi massa di otak), **pasien harus diperiksa oleh dokter atau dibawa ke rumah sakit yang dapat mendiagnosis kondisi pasien secepat mungkin.**

Tetapi dengan kenyataan bahwa meningitis bakteri meningitis dapat membunuh atau melumpuhkan seseorang secara cepat, mungkin perlu untuk memulai pengobatan antibiotik secara empiris.

“Apa yang kita perbuat terhadap mereka pada awal dapat memberi segala perbedaan. Sekadar mengenali masalahnya dan merujuknya agar dapat diberi obat yang tepat sebelum terlambat dapat memberi perbedaan antara hidup dan mati,” Dr. Gretchen L. Birbeck menulis dalam bukunya: *Where there is no neurologist*. Tetapi “apabila kita curiga meningitis dan dokter tidak dapat memeriksa dalam satu jam, segera mulai pakai antibiotik sendiri.”

Antibiotik yang dipakai harus antibiotik spektrum paling luas yang tersedia, misalnya sefalosporin generasi ketiga (lihat pedoman lokal). Apabila dimungkinkan, perawat juga sebaiknya mengambil contoh darah pada saat ini untuk penyelidikan lebih lanjut, biakan darah bila tersedia (karena antibiotik mungkin menghilangkan bukti awal adanya bakteri pada saat dokter dapat memeriksa pasien).

“Secepat mungkin bawa pasien ke dokter. Apabila dia terlalu sakit untuk bepergian, mungkin perlu mendatangkan dokter dan mengobati pasien sampai dokter datang. Tetap memberi antibiotik sesuai anjuran pada pasien sampai bantuan medis tiba. Posisi kepala pasien harus tetap lebih tinggi. Jangan biarkan mereka berbaring. Pakai bantal atau pakaian untuk meninggikan kepala pasien. Apabila kita mempunyai batu bata atau sepotong kayu, letakkan di bawah bagian atas tempat tidur dan meninggikan separuh dari tempat tidur tersebut. Apabila pasien yang sakit masih bayi atau anak kecil yang digendong oleh orang tuanya, pastikan dia juga meninggikan posisi kepala anak atau bayi tersebut. Memberikan

antibiotik (dan antimalaria apabila kita curiga malaria) terus-menerus dengan bantuan medis tiba,” Dr. Birbeck menulis.

## Penyelidikan laboratorium untuk mendiagnosis penyebab meningitis

Langkah pertama untuk mendiagnosis adalah sama di mana pun pasien berada: memeriksa apakah ada masalah umum dan melakukan pemulasan darah terhadap parasit di daerah endemi malaria, dan kemudian menatalaksanakannya pasien secara sesuai.

Tetapi, untuk mengetahui penyebab meningitis yang dicurigai, penting untuk melakukan pungsi lumbal dan memeriksa CSS. Apabila tidak ditemukan kelemahan fokal (di tungkai atau saraf otak) atau gejala tekanan pada saraf penglihatan, pungsi lumbal harus dilakukan pada semua pasien apabila muncul satu atau lebih dari kondisi berikut ini:

1. Sakit kepala
2. Demam
3. Leher kaku
4. Status mental yang berubah (delirium atau kebingungan)

ATAU: Sakit kepala secara terus menerus pada pasien Odha dengan jumlah CD4 <100 untuk mengesampingkan meningitis kriptokokal, setelah secara klinis mengesampingkan sinusitis kronis (Wilson).

Apabila ada tanda fokal, mungkin ada lesi pada otak (mungkin disebabkan oleh toksoplasmosis, limfoma SSP, tuberkuloma, dll), dan mungkin tidak aman untuk melakukan pungsi lumbal. Apabila dimungkinkan, pemetaan tomografi dengan komputer (*computed tomography/CT*) pada otak sebaiknya dilakukan dalam 24 jam dan apabila mungkin jauh lebih cepat. Apabila hasilnya mengungkap lesi, segera menatalaksanakannya sesuai (penatalaksanaan toksoplasmosis dan lesi otak lain akan dibahas lebih lanjut dalam peninjauan klinis di HATIP yang akan datang).

Dan apabila pemetaan CT tidak tersedia atau tertunda, obati seolah-olah penyebabnya serupa dan bahas dengan rekan senior.

Sekali lagi, sambil menunggu, contoh darah harus diambil untuk biakan dan tes lain dan pasien harus diobati dengan antibiotik spektrum luas.

Pungsi lumbal harus dilakukan oleh petugas yang berpengalaman dengan kondisi aseptik (WHO). Penjelasan tentang bagaimana melakukan pungsi lumbal, serta pengambilan dan cara pengiriman contoh dapat ditemukan dalam pedoman WHO [Laboratory Manual for the Diagnosis of Meningitis caused by \*Neisseria meningitidis\*, \*Streptococcus pneumoniae\* and \*Haemophilus influenzae\*](#).

### Teknik pungsi lumbal

Disediakan oleh Dr. Douglas Wilson di Rumah Sakit Edendale di KwaZulu Natal, Afrika Selatan

1. Beri morfin IMI 10-15mg 30 menit sebelum melakukan tindakan apabila pasien cemas atau gelisah
2. Miringkan pasien ke sisi kiri, dengan tulang belakang sepenuhnya rileks.
3. Tentukan posisi L4-5 atau L5-S1, dan tandai posisi celah tulang (*interspinous ligament*) dengan menusukkan ujung pen secara halus.
4. Sekarang harus memakai sarung tangan yang steril.
5. Bersihkan daerah tersebut dengan larutan povidon-iodin 10% atau larutan klorheksidin 0,5% dalam alkohol 70%, dan suntikkan di kulit dengan 1ml lignokain 1-2% (memakai jarum suntik insulin).
6. Masukkan jarum pungsi lumbal melalui celah tulang hingga menembus ke ruang subaraknoid (diketahui dengan CSS ‘masuk kembali’ ke dalam tabung jarum).
7. Segera ukur tekanan awal CSS dengan memakai manometer sekali pakai, pegang secara tegak lurus dengan tanda tingkat ‘0cm’ pada jarum.
8. Ambil CSS sebanyak tiga tabung steril dengan tutup putih (beri label 1. 2. 3):
  - 3ml cukup untuk dugaan meningitis bakteri
  - 5ml diperlukan untuk diagnosis meningitis kriptokokal
  - 10ml diperlukan untuk diagnosis meningitis TB

## HATIP 98: Menatalaksana meningitis pada Odha di rangkaian terbatas sumber daya

- Tambahkan 1ml CSS harus ditaruh di tabung sodium fluorida bertutup warna abu-abu, untuk analisis glukosa
- 9. Minta tes kimia, jumlah sel, glukosa, biakan bakteri, aglutinasi kriptokokal, pewarnaan India, biakan TB apabila dicurigai TB
- 10. Langsung catat glukosa dalam darah atau pembuluh darah kapiler setelah melakukan pungsi lumbal (untuk menghitung rasio glukosa)

“Di banyak negara berkembang, dokter takut untuk melakukan pungsi lumbal. Saya menemukan hal ini mulai dari Namibia sampai Indonesia – hal tersebut tampaknya dikhususkan untuk ahli neurologi. Apabila tidak ada tanda fokal dan sakit kepala atau kebingungan yang baru di antara Odha, pungsi lumbal harus didorong,” Dr. Graeme Meintjes mengatakan. “Di UGD Jooste, ratusan pungsi lumbal dilakukan dalam satu bulan dan hasil diagnosis adalah tinggi.”

Waktu melakukan pungsi lumbal, adalah penting untuk mengukur tekanan CSS pada awal dengan manometer. Tekanan yang normal adalah di bawah 20cm. Hal ini penting karena dua alasan: 1) untuk menentukan dan menangani peningkatan tekanan dalam otak – yang dikaitkan dengan risiko yang lebih tinggi terhadap kematian pada meningitis kriptokokal (van der Horst) (lihat lebih jauh di bawah); dan karena kurang lebih 70% orang dengan meningitis kriptokokal mengalami peningkatan tekanan dalam otak (Graybill).

Paling sedikit dibutuhkan 10ml CSS (Wilson). Pedoman tentang meningitis kriptokokal dari South African HIV Clinician’s Society (SAHCS) (lihat Acuan) menyarankan mengumpulkan lebih banyak CSS dalam tabung dan menyimpannya di tempat dengan suhu ruang, sebagai persediaan apabila terjadi kesalahan waktu melakukan tes di laboratorium.

***Penelitian laboratorium yang harus dilakukan*** (diambil dari Buku Pedoman tentang Pengobatan HIV Afrika Selatan):

- Jumlah dan pembedaan sel
- Protein dan konsentrasi glukosa
- Mikroskopi dengan pewarnaan India (untuk meningitis kriptokokal), pewarnaan untuk basil tahan asam (BTA) (untuk TB) dan pewarnaan Gram (untuk meningitis bakteri)
- Biakan mikobakteri, bakteri dan jamur
- Tes antigen kriptokokal (ini adalah tes yang paling peka dan tentu lebih mahal, dan beberapa termasuk SAHCS, menyarankan untuk memberi tahu laboratorium untuk melakukan tes ini hanya apabila hasil tes pewarnaan India adalah negatif dan tidak ada tes diagnosis lain yang dilakukan misalnya tes meningitis bakteri. Namun demikian, tidak melakukan tes dapat mengakibatkan penundaan diagnosis dan dapat meningkatkan risiko kematian atau peningkatan biaya rumah sakit, sehingga pilihannya dapat berbeda antarnegara)
- Serologi sifilis (ditunjukkan dengan RPR atau TPHA-positif dalam darah)
- PCR terhadap HSV atau virus varisela zoster bila dimungkinkan (tes ini tidak tersedia di kebanyakan rangkaian) dan apabila diperlukan

Contoh darah harus diteliti terhadap glukosa dan VDRL serta tes RPR terhadap sifilis, dan dikirim untuk biakan apabila hasil tes CSS negatif (terutama apabila pasien diberi satu putaran antibiotik sebelum pungsi lumbal dilakukan). Apabila diperlukan, darah juga dapat diteliti terhadap antigen kriptokokal, yang sangat bermanfaat terutama apabila mempertimbangkan pungsi lumbal.

### **Diagnosis: Meningitis bakteri**

Apabila CSS adalah purulen (bernanah), meningitis mungkin disebabkan oleh infeksi bakteri. Penyebab utama pneumonia bakteri harus dapat ditentukan dengan mikroskopi setelah tes pewarnaan Gram atau dengan tes khusus organisme tertentu di laboratorium yang lebih canggih. Biakan dapat dilakukan untuk mengkonfirmasi diagnosis, dan mungkin dapat membantu menemukan bakteri yang kurang umum (WHO 1997).

### **Diagnosis: Sifilis meningovaskular**

Berdasarkan kriteria Centers for Disease Control, munculnya pleositosis (jumlah sel darah putih  $>10/\text{mm}^3$ ) dan peningkatan protein CSS ( $>0,50\text{g/l}$ ) adalah cocok dengan sifilis meningovaskular, tetapi

untuk mengkonfirmasi kasus diperlukan tes serologi sifilis yang reaktif pada CSS (CDC). (Tetapi pleositosis dan peningkatan protein umum terjadi pada banyak kondisi meningeal). Sayangnya, bahkan tes serologi terhadap sifilis pada CSS tidak peka 100% (Brown dan Frank). Oleh karena itu, dalam keberadaan pleositosis tanpa penyebab lain, pengobatan empiris terhadap neurosifilis harus diberikan pada orang dengan hasil tes serum VDRL atau RPR positif, walaupun hasil tes serologi CSS-nya kembali negatif (Wilson).

### **Diagnosis: Meningitis TB**

Tidak ada gambaran khusus tentang pemeriksaan CSS, walaupun limfositosis dan protein yang sangat tinggi mungkin memberi kesan demikian. Biakan memberi kepastian tetapi memerlukan waktu dari beberapa minggu sampai beberapa bulan, dan membutuhkan pengiriman jumlah CSS yang cukup. Pemulasan BTA positif memungkinkan diagnosis klinis, tetapi BTA sering kali negatif pada penyakit luar paru, bahkan pada kasus yang jelas-jelas meningitis TB. Menduga meningitis TB apabila ditemukan protein yang tinggi di CSS, walaupun BTA adalah negatif. Karena kesulitan dalam diagnosis, pengobatan empiris mungkin dapat diindikasikan apabila ada indeks kecurigaan yang tinggi (Wilson).

“Pada pasien dengan riwayat kronis dan meningitis limfosit di Afrika Selatan, terutama yang mengalami perubahan status mental, dua penyebab yang paling umum adalah meningitis kriptokokal dan meningitis TB. Apabila tidak termasuk meningitis kriptokokal, obati seolah-olah TB,” Dr. Meintjes mengatakan. “Kita mungkin perlu memulai pengobatan TB, walaupun sebelum penyakit kriptokokal dikecualikan pada orang tersebut kemudian meninjaunya kembali setelah kita mendapatkan hasilnya. Penurunan secara klinis dapat terjadi secara cepat apabila meningitis TB tidak diobati pada Odha. Diagnosis meningitis TB jarang dikonfirmasi – biasanya adalah pengobatan empiris.”

### **Diagnosis: Meningitis kriptokokal**

Lagi, biakan adalah kepastian, dan pada Odha biasanya berkembang dalam beberapa hari hingga dua minggu. Tekanan CSS pada awal biasanya tinggi tapi mungkin juga normal. Tingkat glukosa rendah dan protein tinggi terlihat pada hanya 25% (Sungkanuparph). Jumlah sel sering berada pada kisaran normal atau hanya meningkat sedikit. Tes pewarnaan India seharusnya dapat menemukan sebagian besar kasus. Kepustakaan memberi kesan bahwa pewarnaan India sensitivitasnya kurang lebih 75%, walaupun penelitian yang baru-baru ini dilakukan di Botswana menemukan hampir 95% (Gluckman). Tetapi, mungkin hal ini terkait dengan kejadian klinis selanjutnya atau penyakit yang lebih berat dibandingkan yang pernah ditemukan di rangkaian lain. Namun, hasil negatif tidak dapat dipakai untuk mengabaikan diagnosis. Lagi, tes antigen adalah lebih sensitif dan spesifik.

### **Diagnosis: Meningitis virus**

Temuan CSS yang biasa menunjukkan CSS yang jelas dengan pleositosis dan sedikit peningkatan protein. Sekali lagi PCR jarang tersedia. Oleh karena itu di kebanyakan rangkaian terbatas sumber daya, gejala itu lebih mungkin diagnosis meningitis aseptis, dan penatalaksanaan, terpisah dari ART, adalah berdasarkan gejala.

## **Diagnosis di dunia nyata**

Dengan keterbatasan kapasitas diagnosis, kriteria diagnosis yang tidak jelas dan gejala yang kadang tidak spesifik terhadap infeksi apapun, dokter yang bekerja di lapangan sering harus mencoba sebaik mungkin untuk menebak infeksi apa yang harus mereka obati, tetapi kemudian kegagalan pengobatan menunjukkan arah lain:

### **Studi kasus # 2, dari Dr. Karilyn Collins yang bekerja di Tanzania**

Kami mempunyai satu kasus pasien yang menghentikan ARV setelah enam bulan dan dirawat karena tidak sadar dan kejang. Dia mengalami hemiplegia atau kelumpuhan di sisi kiri tubuhnya dan hasil pungsi lumbal menyatakan tekanan normal, dengan protein-positif, gula rendah (2,1), 36 sel phf dan pewarnaan India-negatif. Tidak ditemukan apa-apa pada biakan. Dia diobati terhadap meningitis kriptokokal dan toksoplasmosis tetapi tetap masih setengah sadar dan sulit untuk ditangani, berteriak dan kebingungan.

Setelah dua minggu dan tidak ada perkembangan apa-apa, kami memutuskan untuk mengobati

meningitis TB secara empiris dan secara bertahap dia membaik. Sekarang kami menghadapi pasien yang buta; funduskopi menunjukkan lempengan kecil berwarna pucat, tetapi tidak ada tanda CMV, dengan hemiplegia. Kami sedang memikirkan, apakah dan kapan mulai ARV kembali?"

### 3. Mengobati infeksi

Pengobatan terhadap penyebab meningitis yang dapat ditentukan (atau dicurigai) harus menjadi prioritas utama pada setiap pasien dengan meningitis dan HIV. Tetapi, hasil yang baik dan bertahan lama hanya dapat dicapai apabila orang tersebut pada akhirnya juga diberi ART (dan mungkin terapi pencegah lain – lihat pencegahan di bawah), dan dengan menangani peningkatan tekanan CSS pada pasien (dengan melakukan pungsi lumbal beberapa kali, analgesik tepat untuk nyeri dan kebutuhan lain yang muncul sebagai komplikasi meningitis (lihat: Mengurangi Penderitaan di bawah)). Tetapi, memulai ART setelah infeksi neurologis berat meningkatkan potensi pengembangan IRIS – dan sebagaimana terkesan oleh kasus Dr. Collins, banyak dokter yang tidak yakin kapan harus memulai ART pada orang yang pernah mengalami meningitis (lihat di bawah).

#### Pengobatan: Meningitis bakteri

Sebagaimana sudah disebutkan, pengobatan empiris terhadap meningitis bakteri harus memakai obat atau kombinasi obat yang mengobati infeksi dengan spektrum yang luas. Walaupun obat yang dipakai atau tersedia berbeda-beda, serangkaian antibiotik dapat dipakai untuk mengobati yaitu penisilin, ampicilin, vankomisin, kloramfenikol, dan seftriakson.

Setelah tipe bakteri ditentukan, obat yang berbeda atau lebih sedikit mungkin dipilih. Apabila tidak ada tanggapan setelah 48 jam (sebagaimana dinilai dengan CSS purulen setelah pungsi lumbal lagi), ada kemungkinan bahwa pasien tersebut terinfeksi oleh jenis virus yang resistan terhadap obat, atau mempunyai lebih dari satu infeksi secara bersamaan, dan pengobatan mungkin harus disesuaikan.

Contoh pengobatan berdasarkan bakteri, pada umumnya semua diberi dengan dosis tinggi:

- *H. influenza*: obati dengan sefalosporin generasi ketiga atau kloramfenikol selama paling sedikit sepuluh hari
- *N. meningitidis*: obati dengan penisilin atau sefalosporin generasi ketiga selama paling sedikit tujuh hari
- *S. pneumonia* (peka terhadap penisilin): obati dengan penisilin G potassium, sefalosporin generasi ketiga atau kloramfenikol selama lebih dari sepuluh hari
- *S. pneumonia* (resistan terhadap penisilin): obati dengan vankomisin dengan atau tanpa rifampisin
- *Listeria*: obati selama dua hingga tiga minggu dengan ampicilin +/- gentamisin atau kotrimoksazol

#### Pengobatan: Neurosifilis

WHO dan CDC menyarankan untuk mengobati neurosifilis dengan penisilin G IV 12-24MU per hari selama 10-14 hari atau penisilin prokain (2,4MU per hari) dengan probenesid oral (4x500mg) selama 10-14 hari (WHO 1997, CDC). Tetapi tidak ada rejimen penisilin yang disuntikkan ke dalam otot (*intramuscular*) yang mencapai konsentrasi dalam CSS secara cukup sehingga pemberian secara infus harus dianggap sebagai cara pengobatan yang baku (Carmo).

Tetapi, setelah terapi induksi, pengobatan selama tiga minggu dengan penisilin bensatin bensil 2,4MU per minggu juga disarankan (Wilson).

Pilihan rejimen lain termasuk: sefalosporin generasi ketiga, misalnya seftriakson 2g IM/IV per hari selama 14 hari; doksisisiklin 200mg bid selama 28 hari; atau amoksisilin 2g tid plus probenesid 500mg qd selama 28 hari .

Perbaikan klinis dan hasil laboratorium harus dipakai untuk mengukur tanggapan terhadap pengobatan. Pungsi lumbal harus diulang setiap enam bulan selama dua tahun untuk menilai apakah pleositosis sudah disembuhkan (jumlah sel darah putih dalam CSS harus menurun pada enam bulan dan kembali normal setelah satu atau dua tahun). VDRL (apabila positif) dan tingkat protein menurun lebih lambat (Wilson, Carmo).

## **Pengobatan: Meningitis TB**

Asal tes kepekaan obat tidak memberi petunjuk lain, biasanya disarankan memberi pengobatan TB baku untuk mengobati meningitis TB asalkan pengobatannya diberikan cukup cepat (Thwaites). Tetapi menurut Dr. Thwaites, mencapai tanggapan yang memadai tetap sulit.

“Anda yang sudah cukup banyak mengobati TB neurologis tahu bahwa hal ini cukup mengesalkan, karena selalu berubah dan kadang-kadang gejala klinis yang cukup berat muncul kembali,” dia mengatakan dalam konferensi di Venice awal tahun ini.

Tipe TB yang resistan terhadap obat adalah tantangan lain, terutama karena obat TB lini kedua tidak dapat menembus SSP dengan baik (Cecchini).

Masalah lain adalah apakah memakai kortikosteroid misalnya deksametason untuk memperbaiki tanggapan pada Odha. Dr. Thwaites menjelaskan tentang penelitian deksametason terkontrol plasebo yang dilakukan oleh timnya terhadap 545 orang dewasa dengan meningitis TB (Thwaites 2004).

Kelompok ini dengan HIV adalah kecil (98), dan mereka tidak mempunyai akses terhadap ART (dan sebagaimana sudah dicatat sebelumnya, orang macam ini cenderung meninggal karena sebab lain). Pengobatan dengan deksametason mengurangi risiko kematian sebanyak 22%, tetapi tidak mencapai angka statistik yang bermakna ( $p=0,08$ ).

## **Pengobatan: Meningitis kriptokokal**

Pilihan pengobatan meningitis kriptokokal yang disarankan di AS dan Eropa tidak tersedia atau tidak praktis di banyak rangkaian terbatas sumber daya:

Terapi induksi: amfoterisin B 0,7mg/kg IV dan flusitosin (100mg/kg secara oral) setiap hari selama dua minggu, fase konsolidasi dengan flukonazol 400mg oral setiap hari selama delapan minggu, lalu flukonazol 200 mg oral setiap hari sebagai profilaksis sekunder (Saag). (Pedoman Afrika Selatan berbeda, lihat di bawah).

Penelitian menunjukkan bahwa ini adalah rejimen yang paling manjur terhadap meningitis kriptokokal, menurut Lektor Somnuek Sungkanuparph dari Universitas Mahidol, di Bangkok, Thailand, yang juga berbicara di pertemuan di Venice awal tahun ini. Walaupun dalam penelitian ini, tambahan flusitosin pada amfoterisin B tidak memperbaiki kondisi klinis secara bermakna dibandingkan amfoterisin B saja, namun ada kecenderungan bahwa terjadi penyembuhan mikologis yang lebih baik dengan rejimen ini dan kombinasi ini memiliki kegiatan fungisidal pada awal yang lebih tinggi (van der Horst, Brouwer).

“Dengan semua data ini, memberikan amfoterisin B dikombinasikan dengan flusitosin mungkin adalah pilihan yang lebih baik. Tetapi di banyak negara berkembang, tidak ada flusitosin,” dia mengatakan.

Oleh karena itu banyak program memilih memberikan amfoterisin B saja (sebagai contoh, rejimen ini dianjurkan dalam pedoman SAHCS). Tetapi bahkan pilihan ini tidak tersedia di banyak rangkaian dan tidak dapat diakses oleh setiap pasien yang membutuhkannya.

“Perbedaan pendapat belum berhenti sehubungan dengan rejimen kriptokokal meningitis di negara miskin sumber daya yang menghadapi pandemi infeksi HIV. Justru, amfoterisin B infus sering lebih sulit untuk ditatalaksana, dan toksisitas amfoterisin B sulit dicegah, sehingga di berbagai daerah terapi infus tidak dilakukan sama sekali,” ditulis oleh Dr. Olivier Lortholary dari Institute Pasteur di Clinical Infectious Diseases awal tahun ini.

Tetapi, Dr. Venter sangat menentang pendapat ini.

“Dokter tidak perlu takut terhadap amfoterisin B. Apabila kita memberi cairan pada pasien secara tepat, dan memakai selang infus yang besar, pengobatan ini aman. Anggapan ini dapat diartikan sebagai dorongan untuk memberi terapi kelas dua karena ketidakmampuan untuk menatalaksana dampaknya. Kita semua perlu memberi amfoterisin B lebih banyak – hasilnya jauh lebih baik,” dia mengatakan.

Di banyak rangkaian, pengobatan yang tersedia hanya flukonazol tetapi pengobatan ini belum terbukti memberi tanggapan secara tepat (karena tingkat mortalitas yang tinggi yang ditunjukkan di beberapa penelitian tersebut di atas). Baru-baru ini sebuah penelitian retrospektif di Cape Town melaporkan tingkat

mortalitas pada awal yang tinggi, apakah memakai flukonazol 200 mg per hari (untuk mereka yang dianggap mempunyai prognosis lebih baik) atau 400mg per hari (Schaars). Dan pada awal tahun ini, sebuah penelitian lain dari Cape Town menunjukkan tanda perbedaan pada kegiatan fungisida pada awal dengan amfoterisin B dibandingkan flukonazol (Bicanic). “Dengan dosis 400 mg/hari, dosis flukonazol hampir stabil selama dua minggu pertama memakai terapi,” penulis mencatat.

Apabila memakai amfoterisin B, apabila memungkinkan, pasien dan keluarganya harus dikonseling bahwa obat ini dapat memperbaiki hasil mortalitas, tetapi pada awalnya juga dapat menimbulkan efek samping misalnya demam, panas-dingin, gemetar dan mual. Sebagai tambahan, obat ini juga berpotensi menyebabkan kerusakan ginjal (biasanya hanya selama minggu kedua pengobatan) – oleh karena itu pasien perlu dipantau secara cermat dan dokter memberi tahu tentang semua pengobatan yang mereka pakai (karena beberapa obat dapat meningkatkan risiko kerusakan ginjal).

Karena flusitosin tidak tersedia, pedoman SAHCS menganjurkan dosis amfoterisin B yang sedikit lebih tinggi, 1 mg/kg, di rangkaian Afrika. Mereka juga memberi saran tentang bagaimana mencegah dan menangani efek samping. Pertama, dosis harian yang pertama harus “keluar secara perlahan selama setengah jam pertama pemberian.”

“Nefrotoksisitas dan kelainan elektrolit dapat dicegah dengan menghindari amfoterisin B pada pasien yang mempunyai kerusakan ginjal, memakai prahidrasi (1 liter normal salin yang mengandung 20mmol KCl (1 ampul)), dengan menghindari nefrotoksin lain secara bersamaan (misalnya obat antiradang yang tidak mengandung unsur steroid (*non-steroidal anti-inflammatory agent*/NSIAD), aminoglikosida termasuk streptomisin) dan dengan memberi suplemen kalium dan magnesium secara rutin.

“Flebitis dapat dicegah dengan memutar tempat infus setiap dua sampai tiga hari dan dengan menyiram selang infus setelah infus amfoterisin B selesai.

“Reaksi demam dapat dicegah waktu dosis amfoterisin B selanjutnya diberikan dengan memberi parasetamol 1g 30 menit sebelumnya. Reaksi demam berat mungkin memerlukan hidrokortison 25mg IVI waktu infus akan dimulai.

“Apabila muncul nefrotoksisitas, tatalaksanakan sebagai berikut:

- Apabila kreatinin meningkat sebanyak dua kali lipat atau lebih, lewatkan satu dosis dan/atau menambah prahidrasi menjadi satu liter setiap delapan jam
- Apabila kreatinin tidak berhasil menurun setelah intervensi tersebut di atas, hentikan terapi amfoterisin B dan pakai flukonazol.”

#### Studi Kasus #3 Pengobatan di dunia nyata, dari Dr. Karilyn Collins

“Seorang gadis berusia 24 tahun dirawat dengan sakit kepala berat pada pertengahan Oktober 2007.. Dia adalah Odha dan sudah memulai ARV pada September 2007 dengan jumlah CD4 32. Pungsi lumbal (PL) dilakukan dan walaupun tekanannya sangat tinggi, CSS sangat bersih, tidak ada protein, gula normal dan pewarnaan India negatif. Berdasarkan tekanan yang tinggi dia memulai flukonazol oral dan saat ini kami memakai versi generik dan bukan Diflucan.

Dia pulang memakai flukonazol dan dirawat inap enam minggu kemudian dalam keadaan setengah sadar. Saya mengulang PL dan tekanannya sangat rendah tetapi kali ini protein pandy ( tes untuk menentukan munculnya protein di CSS) adalah positif, ada 32 sel/hpf dan pewarnaan India adalah positif. Saat ini dia memakai flukonazol IV. Kekhawatiran saya adalah obat oral versi generik tidak efektif! Dia membaik secara perlahan, nyeri berat yang dialaminya diringankan dengan morfin dan steroid.

Hal ini mungkin bukan masalah dengan obat generik; mungkin saja kasus kegagalan terapi – sebagaimana ditunjukkan dalam penelitian tersebut di atas, flukonazol sering tidak cukup manjur untuk mengobati meningitis kriptokokal.

### Mengurangi tekanan CSS

Pada akhirnya, apabila pasien mengalami tekanan CSS yang tinggi, pungsi lumbal yang berulang akan menghilangkan tekanan sebagaimana yang sudah terlihat untuk meningkatkan ketahanan hidup pasien dengan meningitis kriptokokal.

“Apabila tekanan tinggi, harus dipakai pungsi lumbal setiap hari untuk menurunkan tekanan hingga tekanan sudah kembali normal selama beberapa hari selama berturut-turut, baru dapat dihentikan. Mungkin dibutuhkan dua hari, mungkin tiga hari, dapat juga seminggu atau kadang-kadang lebih. Tetapi tekanan harus ditatalaksanakan secara giat,” Dr. Gluckman mengatakan.

Pedoman SAHCS menyarankan “mengeluarkan CSS tidak lebih dari 20-30ml (untuk mengurangi tekanan pembukaan sebanyak 20-50%) pada pungsi lumbal pertama. Selanjutnya kebutuhan untuk mengurangi tekanan harus berdasarkan kambuhnya gejala peningkatan tekanan CSS. Pasien mungkin perlu menjalani pungsi lumbal setiap hari.”

## **Kapan memulai ART pada pasien dengan meningitis dan risiko IRIS**

Akhirnya ART diperlukan untuk mencegah kambuhnya meningitis, dan untuk mencegah pasien meninggal karena penyebab lain.

Sebagai contoh, dalam sebuah penelitian yang Lektor Sungkanuparph menulis bersamaann, dampak ART terhadap angka kambuhan dan ketahanan hidup diselidiki pada pasien yang pernah didiagnosis meningitis kriptokokal (Jongwutiwes). Dari 127 pasien, 52 menerima ART, dan waktu median memulai ART setelah diagnosis kriptokokal adalah 2,6 bulan. Setelah enam bulan, jumlah CD4 meningkat sebanyak 97 dan 87,9% mencapai viral load HIV tidak terdeteksi. Tetapi dampak terhadap ketahanan hidup lebih bermakna. Waktu yang diperlukan pada seperempat pasien untuk kambuh adalah median 10,4 bulan pada kelompok tanpa ART dan 41,9 bulan pada kelompok ART ( $p < 0,01$ ). Angka ketahanan hidup 75% terhadap mortalitas terkait kriptokokal pada kelompok tanpa ART adalah hanya 6,4 bulan dibandingkan lebih dari 54 bulan pada kelompok ART ( $p < 0,01$ ). ART adalah satu-satunya faktor yang terkait dengan tingkat kambuh dan mortalitas yang lebih rendah.

Tetapi, Lektor Sungkanuparph juga menerbitkan penelitian awal yang menunjukkan bahwa IRIS dapat muncul pada orang dengan meningitis kriptokokal yang diberi ART (Sungkanuparph 2003). Penelitian ini melibatkan 60 pasien, 14 di antaranya mengalami infeksi oportunistik dengan median 16 minggu setelah memakai ART. “Setelah memakai ART banyak infeksi oportunistik yang terjadi yang cocok dengan kriteria IRIS, dan karena Thailand merupakan wilayah epidemi TB, tidak mengherankan bahwa TB adalah IRIS yang paling umum dalam kohort ini (delapan peristiwa) dan meningitis kriptokokal (tiga peristiwa) juga penyebab lain dari IRIS.” Data yang serupa dilaporkan di Afrika Selatan (Lawn).

Jelas bahwa risiko IRIS harus diimbangi dengan risiko pengembangan dan kematian tanpa ART, tetapi kapan saat terbaik untuk memulai ART pada orang yang pernah mengalami meningitis?

Dalam kohort penelitian retrospektif terhadap 120 pasien dengan penyakit kriptokokal, risiko terhadap IRIS secara bermakna lebih tinggi pada mereka yang memulai ART dalam waktu dua bulan setelah didiagnosis (Lortholary 2005). Dalam penilaian retrospektif lain, risiko dilaporkan lebih tinggi dibandingkan pada mereka yang memulai ART dalam waktu 30 hari setelah didiagnosis kriptokokal (Shelburne). Tetapi tidak ada perbedaan secara statistik terhadap mortalitas di antara mereka yang mengalami IRIS dan yang tidak, selama 18 bulan masa tindak lanjut.

Pedoman SAHCS berpendapat bahwa ART harus diberikan lebih cepat. “Kami berpendapat bahwa ART paling tepat dimulai pada dua sampai empat minggu setelah pengobatan penyakit kriptokokal dimulai. Walaupun tidak ada bukti prospektif terhadap pendapat ini, karena kondisi penekanan kekebalan pada pasien yang sudah lanjut, menunda ART lebih dari empat minggu untuk mengurangi risiko terhadap IRIS dapat meningkatkan risiko mortalitas.”

Ada beberapa ketidaksepakatan tentang apakah semua rejimen ART sama tepatnya. Pedoman SAHCS menyarankan kewaspadaan kalau memakai rejimen berbasis nevirapine apabila pasien sedang memakai flukonazol, karena paling sedikit satu penelitian terhadap 24 pasien sudah menunjukkan bahwa menambah flukonazol pada rejimen nevirapine yang baku dapat meningkatkan tingkat nevirapine dan risiko terhadap toksisitas hati sebanyak 25% (Pitt). Dalam penelitian farmakokinetik yang melibatkan Lektor Sungkanuparph, pemberian secara bersamaan meningkatkan tingkat endapan nevirapine dua kali lipat - namun dalam penelitian besar terhadap 686 peserta di Thailand, tidak ada perbedaan antara tingkat hepatitis atau efek samping lain di antara orang yang memakai nevirapine dengan atau tanpa flukonazol (400mg per minggu atau 200mg per hari) (Manosuthi W 2005 dan 2007).

Satu perbedaan yang mungkin antara penelitian di Afrika Selatan dan Thailand mungkin adalah bahwa jumlah CD4 pada pasien di Thailand luar biasa rendahnya. Kemungkinan reaksi hiperpeka lebih tinggi pada orang dengan jumlah CD4 di atas 200.

Tidak tergantung pada rejimen, orang yang diberi ART tetap harus dikonseling tentang risiko terhadap IRIS dan kebutuhan perhatian medis apabila IRIS muncul. Pemantauan secara cermat pada orang yang pernah mengalami meningitis disarankan, walaupun tidak jelas untuk berapa lama. Dalam penelitian baru lainnya, Lektor Sungkanuparph menemukan bahwa IRIS kriptokokal dapat berkembang hingga 27 bulan setelah memulai ART, dan dia tidak dapat menentukan faktor untuk mengenali pasien yang berisiko, atau memprediksi kapan IRIS mungkin muncul (lihat [Pasien dengan kriptokokus dapat mengembangkan IRIS tiga tahun setelah mulai ART](#)).

“Pemantauan secara cermat setelah memulai ART diperlukan dan kita tidak tahu berapa lama – mungkin dua hingga empat tahun atau lebih,” Lektor Sungkanuparph menyimpulkan.

#### **4. Mengurangi penderitaan orang dengan meningitis dan menatalaksanakan dampak jangka panjang**

Satu hal yang kadang tidak disebutkan oleh kepustakaan adalah penderitaan berat yang dialami oleh orang dengan meningitis misalnya pasien Dr. Collins yang terus menjerit.

Walau pungsi lumbal sangat menakutkan beberapa pasien, dalam kasus kriptokokal meningitis, pungsi lumbal memang meringankan rasa sakit karena kebanyakan rasa sakit terjadi karena tekanan tinggi di otak. Justru “sekadar meredakan tekanan adalah bentuk meringankan rasa sakit yang segera dan paling manjur,” Dr. Venter mengatakan.

Tetapi pengobatan rasa nyeri harus diresepkan juga, sesuai dengan tingkat nyeri yang diderita secara individu (Lihat “Pain Ladder” (jenjang analgesik) WHO di bagian Acuan). (Tetapi NSAID harus dihindari pada pasien yang memakai amfoterisin B karena risiko toksisitas ginjal).

Sebagai tambahan, pedoman klinis untuk mendukung dan memberi perawatan paliatif pada HIV/AIDS di Afrika sub-Sahara (lihat “A Clinical Guide to Supportive and Palliative Care for HIV/AIDS in Sub-Saharan Africa” di bagian Acuan) menyarankan “tindakan lain akan membantu misalnya berada di ruang yang tenang dan gelap kompres mata dengan kain yang dingin serta memijat leher.” Pedoman ini juga menekankan bahwa mengikuti pendekatan perawatan paliatif juga dilanjutkan untuk menghadapi masalah psikososial terkait dengan penyakit.

“Pertimbangkan dampak terhadap kondisi seseorang untuk mampu bekerja kembali. Sebagai tambahan, ada kejadian yang kurang menguntungkan pada pasien dengan demensia atau delirium yang diusir dari rumah atau dikurung dalam gubuk kecil.”

Hal ini akan mengakibatkan kematian secara cepat pada orang dengan meningitis.

Sebagai tambahan, meningitis juga dapat mengakibatkan kerusakan otak secara permanen, kehilangan pendengaran, kebutaan, kelumpuhan sebagian atau kesulitan belajar pada yang selamat – terutama apabila diagnosis dan pengobatan tertunda. Sistem kesehatan tidak siap menatalaksana orang dengan kondisi tersebut, sebagaimana digambarkan pada kasus berikut ini oleh Dr. Natalya Dinat, Direktur Wits Palliative Care, dari Universitas Witwatersrand:

##### **Studi kasus #4 Pengobatan di dunia nyata, dari Dr. Natalya Dinat**

Pasien ini berusia 26 tahun pada saat kunjungan pertama. Dia didiagnosis dengan penyakit retroviral (retroviral disease/RVD) dan meningitis TB yang menyerang tulang belakangnya, dan dirujuk oleh tim rumah sakit. Dia mengalami paraparesis (lumpuh sebagian di tungkai bagian bawah) karena TB-nya, dan kateter di dalam tubuhnya.

Pasien memakai pengobatan TB, rifampin 5mg per hari; piridoksin 25mg per hari, amitriptilin 10mg per hari, profilaksis kotrimoksazol. Dia belum siap mengungkapkan statusnya pada keluarganya.

Waktu diperiksa, dia mengalami nyeri pada kaki dan diare. Pada 3 Juli 2003, amitriptilin ditingkatkan menjadi 25mg setiap malam, diresepkan imodium. Pasien juga dirujuk untuk

perawatan berbasis rumah. Amitriptilin ditingkatkan menjadi 50mg pada 20 Juli 2003, dan dia diberi kursi roda.

Pada 20 Agustus 2003, dia mengeluh punggung sangat sakit, dan diresepkan obat untuknya. Pada kunjungan tindak lanjut pada 9 September 2003 ditemukan pasien masih menderita rasa sakit berat, dan depresi. Kaki kirinya juga sakit, dan dia mengalami kesulitan berjalan. Obat yang diresepkan tidak lagi disediakan oleh klinik, pasien tetap memakai pengobatan TB.

Dr. Dinat mengatakan bahwa kasus ini menggambarkan berbagai tantangan khusus:

1. Tidak ada sistem rujukan yang tepat antara klinik, tidak ada jalur komunikasi yang tepat. Hal ini mengakibatkan pasien putus obat.
2. Sistem tidak menangani pasien yang terbaring di tempat tidur atau tidak dapat berjalan. Pasien TB harus ditimbang untuk menentukan dosis pengobatan; sebagian besar pasien tidak memiliki kendaraan atau uang untuk datang ke klinik terdekat.
3. Keterlambatan mengajukan tunjangan cacat mempengaruhi ketersediaan dana/sumber daya yang dapat membantu keluarga.
4. Ketiadaan obat karena dipakai Daftar Obat Esensial (DOE). DOE untuk klinik primer tidak mempunyai amitriptilin karena mereka tidak menyediakan layanan psikiatri.
5. Pengobatan diresepkan oleh tim perawatan paliatif tidak dikeluarkan secara tepat, hal ini mengakibatkan penundaan memulai pengobatan yang berdampak pada pasien.
6. Apabila pasien membutuhkan ARV, dia harus memulai dengan terapi ganda di rumah sakit swasta karena ART belum tersedia di sektor publik.

Dampak jangka panjang pada anak mungkin lebih buruk, menurut Dr. Joan Marston, penatalaksana perawatan paliatif anak dari Hospice Palliative Care Association of South Africa dan ketua International Children's Palliative Care Network di Afrika Selatan.

“Saya dapat melaporkan secara anekdot tentang anak yang didiagnosis dengan meningitis dalam program hospice anak. Setiap kasus terlambat dilaporkan dan akhirnya mengalami cacat yang berat. Semua keluarga menolak anak tersebut dan ada sedikit klinik yang cocok untuk anak cacat karena penyebab apapun di Afrika Selatan,” dia mengatakan.

“Anak dengan cacat berat masuk ke dalam salah satu kategori anak yang membutuhkan perawatan paliatif yaitu perawatan fisik, mental dan spiritual anak serta mendukung keluarga melalui masa berkabung. Layanan ini termasuk dukungan pengembangan mental dan dapat berlanjut hingga beberapa tahun karena sejumlah anak dengan kondisi berat yang membatasi hidup tersebut dapat bertahan hidup hingga usia 30-an tahun misalnya distrofi otot Duchenne (*Duchenne's Muscular Dystrophy*); kondisi genetik, cacat berat.”

#### Studi kasus #5 dan #6, dari Dr. Marston

Seorang anak perempuan berusia empat tahun yang hidup di desa bersama ibunya yang mengalami penurunan mental dirawat inap di rumah sakit setelah mengalami beberapa peristiwa epilepsi dan ditemukan mempunyai meningitis kriptokokal yang mengakibatkan kebutaan dan tuli serta pengembangan mental yang tertunda. Pada usia delapan tahun dia tidak mampu berjalan, duduk sendiri atau berbicara tetapi dapat menanggapi sentuhan, sering tertawa dan dapat makan. Dia dirujuk ke perawatan paliatif anak oleh tim medis dan masuk dalam program perawatan kronis yang menyediakan kunjungan rutin, rangsangan pengembangan mental (dengan sedikit keberhasilan) dukungan sosial dan kasih sayang serta kunjungan pendeta secara rutin. Pusat hospice ini menempatkan anak dalam tempat perawatan terdaftar dan secara rutin dirawat inap untuk fisioterapi secara intensif dan pemeriksaan klinis.

Keluarganya menerima kunjungan rutin di desa tetapi ibunya tidak mampu merawat anaknya dan mempunyai bayi yang perlu dirawat. Kemudian keluarganya meninggalkan desa dan tidak berhubungan lagi dengan anak tersebut.

Seorang anak laki-laki berusia tiga tahun dirawat inap di unit hospice di rumah sakit distrik setelah terlambat didiagnosis dengan meningitis kriptokokal terkait AIDS, hampir koma, buta dan tuli. Ibunya tidak mampu merawatnya karena dia diberi makan melalui selang dari hidung. Dia tampak kesakitan dengan kejang otot yang berhasil diobati dengan antispasmodik dan

parasetamol dan pijat seluruh tubuh setiap hari. Dia juga diobati terhadap epilepsi akibat meningitis dengan Epilim dan Fenobarb. Anak tersebut tetap dirawat di unit rawat inap karena tidak ada tempat lain yang dapat merawatnya. Dia tetap setengah sadar walaupun tampak mampu menanggapi sentuhan dan suara keras, tetapi meninggal di rumah sakit distrik setelah mengembangkan pneumonia. Upaya dilakukan untuk mendorong ibu mengunjungi anak dan menemaninya tetapi dia menolak merawatnya kecuali apabila dia dibayar, kemudian hilang dari kehidupan anak tersebut.

“Anak sering terlambat didiagnosis, dan akhirnya menjadi cacat yang membuat mereka sulit untuk dirawat di rumah,” Dr. Marston mengatakan. “Mereka membutuhkan intervensi paliatif jangka panjang untuk meningkatkan mutu hidupnya. Sayangnya, hanya sedikit rumah sakit yang mampu merawat anak tersebut secara tepat dan mereka sering ditempatkan di tempat penampungan yang tidak mempunyai staf yang terlatih secara tepat. Saya juga memikirkan berapa akan yang sudah meninggal sebelum mendapatkan bantuan medis.”

Dia mencatat bahwa Asosiasi untuk Orang Cacat (Association for People with Disabilities/APD), adalah sebuah asosiasi nasional di Afrika Selatan yang menyediakan layanan yang sangat baik untuk orang dewasa yang cacat, dan beberapa pusat tertentu menyediakan tempat tinggal. Sayang sekali, hanya sedikit fasilitas serupa yang merawat anak. Himbuan pendekatan oleh aktivis dan berbasis komunitas mungkin diperlukan.

“Kebutuhan perawatan secara terus-menerus, menambah stigma terhadap AIDS, dapat menjadi tuntutan yang sangat banyak bagi keluarga,” berdasarkan pedoman klinis untuk mendukung dan memberi perawatan paliatif HIV/AIDS di Afrika sub-Sahara. “Menerapkan pendekatan secara tim untuk merawat adalah strategi yang baik untuk menyediakan perawatan secara optimal pada kemungkinan yang begitu sulit. Tim ini harus termasuk pasien, keluarga, anggota komunitas, dokter dan semua yang terkait dalam penyediaan perawatan, termasuk para ahli pengobatan alternatif dan pemuka agama apabila diinginkan oleh keluarga.”

## 5. Pencegahan

Dengan tantangan yang ada, seperti pepatah pencegahan mungkin lebih baik dibandingkan penyembuhan.

“Pendekatan untuk mengurangi kejadian termasuk pemberian ART di daerah yang umum terhadap koinfeksi HIV, vaksinasi dan terapi profilaksis antibiotik,” ditulis oleh Scarborough dan Njalale dari Malawi.

- Vaksinasi untuk penyebab utama pneumonia bakteri disarankan pada Odha, walaupun perlindungan yang diberikan mungkin tidak sebesar sebagaimana pada populasi umum, terutama pada mereka yang jumlah CD4-nya lebih rendah (Spach). Tetapi, data dari satu penelitian dengan vaksin pneumokokal polisakarida 23-valen di Afrika Selatan menemukan bahwa vaksinasi dikaitkan dengan peningkatan risiko terhadap penyakit pneumokokal (French). Tetapi, penelitian ini menunjukkan PCV-7 (vaksin konjugasi pneumokokal 7-serotipe) aman dan manjur apabila dipakai pada anak yang terinfeksi HIV, dan saat ini WHO menyarankan agar negara dengan prevalensi HIV tinggi mengutamakan pengenalan untuk pemberian vaksin ini. (lihat [Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position paper](#)). Sebagai tambahan, kebijakan vaksinasi nasional yang baik juga dapat mengurangi beban bakteri pneumonia secara menyeluruh melalui “dampak kumpulan.” (Klugman)
- Profilaksis kotrimoksazol terbukti mengurangi frekuensi infeksi bakteri – bahkan di Zambia, tempat yang berlatar belakang resistansi terhadap antibiotik yang tinggi (Mulenga, lihat [Profilaksis kotri mengurangi kematian anak dengan mencegah infeksi paru akibat bakteri](#)).
- Terapi pencegahan dengan isoniazid (*isoniazid preventive therapy*/IPT) mengurangi kejadian TB dan merupakan bagian dari paket perawatan penting yang ditawarkan pada Odha, juga berpotensi mengurangi risiko terhadap TB meningitis (lihat [HATIP # 96 Saatnya untuk pesan yang jelas dan sederhana mengenai pemberian terapi pencegahan INH](#)).
- Profilaksis flukonazol: Penggunaan profilaksis untuk mencegah meningitis kriptokokal dan infeksi lain adalah lebih kontroversial. Walaupun beberapa penelitian secara acak sudah menunjukkan bahwa flukonazol dan itrakonazol mengurangi kejadian penyakit kriptokokal pada orang dengan penyakit HIV lanjut, dan sebuah penelitian bahkan menunjukkan manfaat ketahanan hidup, tidak satu pun

penelitian tersebut dilakukan di Afrika sub-Sahara (Chang, Chetchotisakd). Sebagai tambahan, keprihatinan semakin meningkat tentang kemungkinan interaksi obat (yang terjadi dengan nevirapine), kemungkinan teratogenisitas, dan risiko terhadap pengembangan infeksi kandidiasis yang resistan terhadap flukonazol.

Oleh karena itu rancangan pedoman WHO tentang intervensi penting terhadap pencegahan dan perawatan pada Odha (Essential Prevention dan Care Interventions for PLHIVs), termasuk saran untuk mempertimbangkan profilaksis flukonazol di daerah yang umum penyakit kriptokokal untuk Odha yang mengalami penekanan kekebalan yang berat (WHO stadium klinis 4 atau  $CD4 < 100$ ) tetapi tingkat yang disarankan tersebut adalah 'pilihan.'

Pedoman SAHCS menekankan bahwa prioritas yang seharusnya adalah menjangkau orang dengan jumlah  $CD4$  yang begitu rendah untuk diberi ART secepat mungkin.

“ART adalah intervensi yang paling efektif untuk mengobati AIDS, dan ART adalah mekanisme yang paling manjur untuk mencegah kambuhnya kriptokokosis primer dan sekunder.” Tetapi diakui bahwa “pencegahan yang utama... dengan flukonazol mungkin hanya memiliki peran yang terbatas pada pasien dengan jumlah  $CD4$  di bawah 100 yaitu diduga terjadi penundaan pada akses terhadap ART.”

Sayang sekali, penundaan semacam itu umum di Afrika Selatan... dan dapat berdampak berat, sebagaimana digambarkan pada kasus terakhir dari Dr. Dinat.

#### Studi kasus #7 dari Dr. Natalya Dinat, Afrika Selatan

Seorang perempuan berusia 44 tahun dirujuk pada kami oleh klinik ARV di Mpumelelo dengan diagnosis RVD (penyakit retroviral atau HIV), dan jumlah  $CD4$  adalah 80.

Pasien pertama kali ditemukan oleh tim penjangkau pada 7 Desember 2006 dan menemukan mempunyai kondisi sebagai berikut: kesulitan berbicara dan mengerti, tarak, luka baring (karena terus-menerus di tempat tidur), dengan skala ECOG 4 (ECOG adalah ukuran yang dipakai untuk menilai pengembangan penyakit serta bagaimana penyakit tersebut berdampak terhadap kemampuan hidup pasien sehari-hari – skala 4 berarti orang tersebut cacat total, tidak mampu merawat dirinya sendiri, dan harus tetap di tempat tidur atau kursi).

Keluarganya memahami kondisi pasien tersebut. Lukanya diobati dan keluarganya dikonseling. Kunjungan tindak lanjut dilakukan antara Desember 2006 dan Maret 2007, waktu dia sudah memulai ART.

Pada 2 Mei 2007, pasien dikunjungi oleh tim. Dia menunjukkan bahwa dia sudah mengunjungi klinik lokal karena sakit kepala berat. Dia diberi petidine (analgesik opioid) 50mg stat (segera) dan ibuprofen 200mg tds. Dia juga disarankan untuk pergi ke rumah sakit apabila tidak ada perbaikan terhadap sakit kepalanya. Perawat dari klinik perawatan paliatif memeriksanya dan menemukan bahwa mempunyai tanda Kernig positif.

Voltaren 75mg (diclofenac) dosis tunggal diberi secara suntikan ke otot. Pasien dibahas pada pertemuan penilaian klinis serta dokter perawatan paliatif diminta menilai pasien.

Pasien tersebut dinilai pada 7 Mei 2007 oleh dokter perawatan paliatif dan dikonfirmasi bahwa pasien mengalami leher kaku dan tanda Kernig positif. Diagnosis awal terhadap meningitis dilakukan dan pasien dirujuk untuk dirawat inap melalui unit gawat darurat (UGD) di rumah sakit.

Waktu tiba di UGD, pasien dipulangkan karena dokter yang menerimanya merasa bahwa pasien tersebut tidak mengalami meningitis. Pungsi lumbal tidak dilakukan.

Pasien tetap memakai Spectrapain 2 tab tds dan tidak mengalami kemajuan. Pasien semakin lemah dan dirawat pada 28 Mei 2007. Diagnosis meningitis kriptokokal dikonfirmasi dan pasien diberi flukonazol. Pasien diizinkan pulang lebih awal karena unjuk rasa di rumah sakit publik dan tetap memakai flukonazol 400mg secara oral, dan tindak lanjut di klinik lokal. .

Pada 10 Juli 2007, pasien dikunjungi oleh tim. Dia ditemukan sedang tidur, mengeluh muntah, lemah, fotofobia dan konjungtivitis. Lehernya masih kaku dan dia dirujuk ke Rumah Sakit St John untuk diperiksa optalmologis (spesialis mata). Dia harus melanjutkan dengan pengobatan lain. Setelah tiga bulan masa tindak lanjut, pasien sudah membaik tetapi tetap memiliki beberapa kelemahan. Pasien meninggal pada 11 November 2007.

## **6. Acuan untuk perawatan paliatif dan dukungan perawatan untuk orang yang cacat**

- [The AIDSMap Palliative Care Portal](#)
- [The African Palliative Care Association](#)
- [The Hospice Palliative Care Association South Africa](#)
- [The International Association for Hospice and Palliative Care](#)
- [The International Children's Palliative Care Network](#) (terutama, lihat international directory)
- [The Association for the Physically Disabled](#) (APD) membantu orang Afrika Selatan yang cacat
- [The Child Rights Information Network](#)
- [Foundation for Hospices in Sub-Saharan Africa](#) (FHSSA)
- [The International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies](#)
- [The Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation](#)
- [The WHO pain ladder](#)
- [A Clinical Guide to Supportive and Palliative Care for HIV/AIDS in Sub-Saharan Africa](#) membahas banyak aspek perawatan paliatif yang adalah kunci dalam perawatan Odha dari perspektif Afrika
- Pedoman untuk perawat dan petugas kesehatan lain yang sangat jelas dan mudah dipakai: "[Where there is no neurologist](#)," oleh Dr. Gretchen Birbeck

## **7. Sumber (berdasarkan urutan dalam artikel)**

Joynt RJ, ed. Clinical neurology, rev. Philadelphia: JB Lippincott, Chapter 24, 1993.

Hakim J. Epidemiology of HIV CNS disease in sub-Saharan Africa. Second HIV Infection and the Central Nervous System: Developed and Resource-Limited Settings, Venice, Italy, 2007.

Schutte CM The impact of HIV on meningitis as seen at a South African Academic Hospital (1994 to 1998). Infection; 28(1):3-7, 2000.

McCarthy KM et al. Population-based surveillance for cryptococcosis in an antiretroviral-naive South African province with a high HIV seroprevalence. AIDS, 20:2199–2206, 2006.

Hakim JG et al. Impact of HIV infection on meningitis in Harare, Zimbabwe: a prospective study of 406 predominantly adult patients. AIDS;14(10):1401-7, 2000.

Bogaerts J et al. AIDS-associated cryptococcal meningitis in Rwanda (1983–1992): epidemiologic and diagnostic features. J Infect; 39:32–37, 1999.

Békondi C et al. Primary and opportunistic pathogens associated with meningitis in adults in Bangui, Central African Republic, in relation to human immunodeficiency virus serostatus. Int J Infect Dis. 10(5):387-95, 2006.

Jowi JO East. Clinical and laboratory characteristics of hospitalised patients with neurological manifestations of HIV/AIDS at the Nairobi hospital. Afr Med J;84(2):67-76, 2007.

Matee MI, Matre R. Pathogenic isolates in meningitis patients in Dar Es Salaam, Tanzania. East Afr Med J. 78(9):458-60, 2001

Chariyalertsak et al. A controlled trial of itraconazole as primary prophylaxis for systemic fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection in Thailand. Clin Infect Dis; 34(2):277-84, 2002.

Helbok R et al. Chronic meningitis in Thailand. Clinical characteristics, laboratory data and outcome in patients with specific reference to tuberculosis and cryptococcosis. Neuroepidemiology;26(1):37-44, 2006.

Subsai K et al. Neurological complications in AIDS patients: the 1-year retrospective study in Chiang Mai University, Thailand. Eur J Neurol; 11:755–9, 2004.

Ghate M. Epidemiology of HIV CNS disease in India. Second HIV Infection and the Central Nervous System: Developed and Resource-Limited Settings, Venice, Italy, 2007.

Pallangyo K et al. High HIV seroprevalence and increased HIV-associated mortality among hospitalized patients with deep bacterial infections in Dar es Salaam, Tanzania. AIDS;6(9):971-6, 1992.

Cecchini D Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: drug susceptibility and clinical outcome. AIDS;21(3):373-4, 2007.

Thwaites GE et al. The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment, and outcome in adults with Tuberculous meningitis. J Infect Dis;192(12):2134-41, 2005.

G.E. Thwaites. Central Nervous System Tuberculosis. Second HIV Infection and the Central Nervous System: Developed and Resource-Limited Settings, Venice, Italy, 2007.

## HATIP 98: Menatalaksana meningitis pada Odha di rangkaian terbatas sumber daya

- M.G. Croda et al. Associated factors to in-hospital mortality and long-term survival in Brazilian HIV-infected patients with tuberculous meningitis in the HAART era. *Second HIV Infection and the Central Nervous System: Developed and Resource-Limited Settings*, Venice, Italy, 2007.
- Maher D, Mwandumba H. Cryptococcal meningitis in Lilongwe and Blantyre, Malawi. *J Infect*;28(1):59-64, 1994.
- Soumaré M et al. Epidemiological, clinical, etiological features of neuromeningeal diseases at the Fann Hospital Infectious Diseases Clinic, Dakar (Senegal). *Med Mal Infect*;35(7-8):383-9, 2005.
- Mwaba P et al. 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(914):769-73, 2001.
- Moosa MYS, Coovadia YM. Cryptococcal meningitis in Durban, South Africa: a comparison of clinical features, laboratory findings and outcome for human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative patients. *Clin Infect Dis*; 24:131-134, 1997.
- Bergemann A, Karstaedt AS. The spectrum of meningitis in a population with high prevalence of HIV disease. *QJM*;89(7):499-504, 1996.
- Scarborough M, Njalale Y. Bacterial meningitis in a high HIV prevalence setting in sub-Saharan Africa—challenges to a better outcome. *Trop Doct*; 34(4):203-5, 2004.
- de Almeida SM et al. Acute bacterial meningitis in HIV, patients in southern Brazil: Curitiba, Paraná, Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*;65(2A):273-8, 2007.
- Almirante B et al. Favorable prognosis of purulent meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*;27:176-180, 1998.
- Molyneux EM et al. The effect of HIV infection on paediatric bacterial meningitis in Blantyre, Malawi. *Arch. Dis. Child.*; 88:1112-1118, 2003.
- Gordon SB et al. Bacterial meningitis in Malawian adults: pneumococcal disease is common, severe, and seasonal. *Clin Infect Dis*;31(1):53-7, 2000.
- Janoff EN et al. Pneumococcal disease during HIV infection: epidemiologic, clinical, and immunologic perspectives. *Ann Intern Med*;117:314-24, 1992.
- Simon, RP. Neurosyphilis. *Arch Neurol*;42: 606-613, 1985
- Carmo RA et al. Syphilitic meningitis in HIV-patients with meningeal syndrome: report of two cases and review. *Braz J Infect Dis*;5(5):280-7, 2001.
- Johns DR. et al. Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*;316(25):1569-72, 1987.
- Padayatchi N et al. Multidrug-resistant tuberculous meningitis in children in Durban, South Africa. *Pediatr Infect Dis J*;25(2):147-50, 2006.
- Wilson D et al (eds). *South African Handbook of HIV Medicine*. Cape Town, Oxford University Press Southern Africa, Chapter 19, 2002.
- Karstaedt AS et al. Tuberculous meningitis in South African urban adults. *QJM*;91(11):743-7, 1998.
- French N et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1 infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *The Lancet* 355: 2106-2111, 2000.
- Gluckman SJ. Cryptococcal infections in patients with AIDS. *Bostwana International HIV Conference*. Gaborone, 2006.
- Nowak DA et al. A retrospective clinical, laboratory and outcome analysis in 43 cases of acute aseptic meningitis. *Eur J Neurol*;10(3):271-80, 2003.
- WHO. *Laboratory manual for the diagnosis of meningitis caused by Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae*, Geneva, Switzerland, 1997.
- van der Horst CM et al. Treatment of cryptococcal meningitis associated with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*; 337:15-21, 1997.
- Graybill JR et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis*; 30: 47-54, 2000.
- McCarthy K and Meintjes G, Convenors. *Guidelines for the prevention, diagnosis and management of cryptococcal meningitis and disseminated cryptococcosis in HIV-infected patients* The Southern African Journal of HIV Medicine, Spring 2008.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention). *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases*. *MMWR* 47:1-116, 1998.
- Brown DL, Frank JE. Diagnosis and management of syphilis. *Am Fam Physician*;68(2):283-90, 2003.

- Sungkanuparph S. Cryptococcosis of the central nervous system: classical and immune-reconstitution disease. *Second HIV Infection and the Central Nervous System: Developed and Resource-Limited Settings*, Venice, Italy, 2007.
- Thwaites GE et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*; 351:1741–51, 2004.
- WHO and UNAIDS: Management of sexually transmitted diseases. WHO/GPA/TEM/94/1 Rev 1, Geneva, 1997.
- Saag MS et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. *Clin Infect Dis* 2000; 30:710–8.
- Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomized trial. *Lancet*; 363:1764–7, 2004.
- Lortholary O. Management of cryptococcal meningitis in AIDS: the need for specific studies in developing countries. *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:81–3.
- Schaars CF et al. Outcome of AIDS-associated cryptococcal meningitis initially treated with 200 mg/day or 400 mg/day of fluconazole. *BMC Infectious Diseases*; 6: 118, 2006.
- Bicanic T. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naïve or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clinical Infectious Diseases*; 45:76–80, 2007.
- Jongwutiwes, U et al. Impact of antiretroviral therapy on the relapse of cryptococcosis and survival of HIV-infected patients with cryptococcal infection. *Current HIV Research*, 5(3),355-360(6), 2007.
- Sungkanuparph S et al. Opportunistic infections after the initiation of highly active antiretroviral therapy in advanced AIDS patients in an area with a high prevalence of tuberculosis. *AIDS*. 17(14):2129-2131, September 26, 2003.
- Lawn SD et al. Cryptococcal immune reconstitution disease: a major cause of early mortality in a South African antiretroviral programme. *AIDS* 2005; 19:2050–2.
- Pitt J et al. The effect of fluconazole on nevirapine pharmacokinetics. *Int Conf AIDS*; 15: abstract no. WeOrB1239, 2004.
- Manosuthi W et al. Safety and tolerability of nevirapine-based antiretroviral therapy in HIV-infected patients receiving fluconazole for cryptococcal prophylaxis: a retrospective cohort study. *BMC Infectious Diseases* 5:67, 2005.
- Manosuthi W et al. Plasma nevirapine levels, adverse events and efficacy of antiretroviral therapy among HIV-infected patients concurrently receiving nevirapine-based antiretroviral therapy and fluconazole *BMC Infectious Diseases* 7:14, 2007.
- Mulenga V et al. Effect of cotrimoxazole on causes of death, hospital admissions and antibiotic use in HIV-infected children. *AIDS* 21: 77-84, 2007.
- Chang L et al. Antifungal interventions for the primary prevention of cryptococcal disease in adults with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD004773, 2005.
- Chetchotisakd P et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of primary cryptococcal meningitis prophylaxis in HIV-infected patients with severe immune deficiency. *HIV Med*;5(3):140-3, 2004.

## **8. Penasihat**

### **Penasihat Klinis**

Dr. Doug Wilson,  
Edendale Hospital,  
KwaZulu Natal, South Africa

Dr. Francois Venter  
Reproductive Health and HIV Research Unit  
University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

Dr. Graeme Meintjes  
GF Jooste Hospital  
Cape Town, South Africa

Dr. Somnuek Sungkanuparph  
Ramathibodi Hospital  
Mahidol University, Bangkok, Thailand

Dr. Gretchen Birbeck  
Michigan State University  
Principal Investigator: for the Rural ART adherence in Zambia (RAAZ) study

**Penasihat Perawatan Paliatif yang Turut Menyokong**

Dr. Joan Marston  
Paediatric Palliative Care Manager for Hospice Palliative Care  
Association of South Africa  
Chair of the International Children's Palliative Care Network in South Africa

Dr. Natalya Dinat  
Director of Wits Palliative Care,  
University of Witwatersrand,  
Chris Hani Baragwanath Hospital  
Johannesburg, South Africa

Dr. Karilyn Collins  
Muheza Hospice Care  
Teule Hospital, Muheza Tanzania

Artikel asli: [Managing meningitis in people with HIV in resource-limited settings: a clinical review](#)