

Kriptokokosis: Epidemiologi, Manifestasi Klinis dan Diagnosis

Robiatul Adawiyah,¹ Retno Wahyuningsih^{1,2}

¹Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia,

²Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia

Abstrak

Cryptococcus neoformans adalah khamir yang termasuk golongan eukariota, selnya bulat dan bersimpai. Lebar simpai ditentukan oleh respons imun pejamu, kadar CO₂, kadar zat besi, dan faktor nutrisi. Ditemukan kosmopolit, habitatnya utama di alam adalah kotoran burung merpati dan lapukan pohon. Faktor yang membantu pertumbuhannya di alam adalah pH (7,3-7,4), kelembaban tinggi, suhu (25-37°C), kurangnya sinar matahari, dan nitrogen tinggi. Faktor virulensi yang penting adalah simpai, sifat termotolerans, *alpha mating type*, kemampuan membentuk melanin, produksi manitol dan mampu terlarut dalam cairan ekstraselular. Dua spesies yang sering menginfeksi manusia adalah *C. neoformans* dan *Cryptococcus gattii*. Berdasarkan polisakarida kapsul, *C. neoformans* terbagi menjadi *C. neoformans* varietas *grubii* (serotipe A), *C. neoformans* varietas *neoformans* (serotipe D), dan hibrid (serotipe AD). Sementara itu *C. gattii* terbagi menjadi dua serotipe yaitu serotipe B dan C. *Cryptococcus neoformans* terutama menginfeksi individu imunokompromis, namun juga dapat menginfeksi pejamu imunokompeten. Sedangkan *C. gattii* lebih banyak menginfeksi pejamu imunokompeten. Jamur masuk melalui inhalasi dan kemudian dapat menginfeksi berbagai organ dengan predileksi utama susunan saraf pusat (SSP). Manifestasi klinis utama pada individu imunokompromis adalah kriptokokosis meningeal, dengan prevalensi berkisar 2-72 %, sedangkan mortalitasnya berkisar antara 13-44%. Selain selaput otak dan paru, kriptokokosis dapat menyebar ke berbagai organ dan memberikan gejala yang tidak khas. Diagnosis pasti ditegakkan dengan menemukan jamur pada pemeriksaan tinta india, kultur dan deteksi antigen pada cairan otak.

Kata kunci: *Cryptococcus* sp., virulensi, pejamu imunokompromis, diagnosis

Cryptococcosis: Epidemiology, Clinical Manifestation and Diagnosis

Abstract

Cryptococcus is a yeast which classified as eukaryote, a rounded encapsulated cells. This fungi is distributed world wide, and in nature are found mainly in soil contaminated by pigeon droppings and decaying trees. The important factors for its grow are pH (7.3-7.4), high humidity, temperature (25-37°C), lack of sunlight, and high nitrogen content. Its virulence factors are capsule, thermotolerance characteristics, alpha mating type, melanin, mannitol and ability to dissolve into extracellular fluid. Two important species that commonly infect human are *Cryptococcus neoformans* and *C. gattii*. *Cryptococcus neoformans* is divided into *C. neoformans* varietas *grubii* (serotype A), *C. neoformans* varietas *neoformans* (serotype D), and hybrid (serotype AD), while *C. gattii* is divided into two serotypes B and C. *Cryptococcus neoformans* is often infects immunocompromised individuals, and in lesser amount may causes cryptococcosis in immunocompetent host. On the other hand *C. gattii* mainly infects immunocompetent host. The fungus enter the body via inhalation, and from the lung it disseminates through out the body especially central nervous system (CNS). The main clinical manifestations in immunocompromised host is cryptococcal meningitis and its prevalence in AIDS is 2-72%, whereas the mortality rate is around 13-44%. In addition, cryptococcosis can spread to other organ with no specific signs and symptoms. Definitive diagnosis is made by finding the fungus in india ink examination, culture and antigen detection in cerebrospinal fluid.

Keywords: *Cryptococcus* sp., virulence, immunocompromised host, diagnosis

Pendahuluan

Biologi *Cryptococcus neoformans*

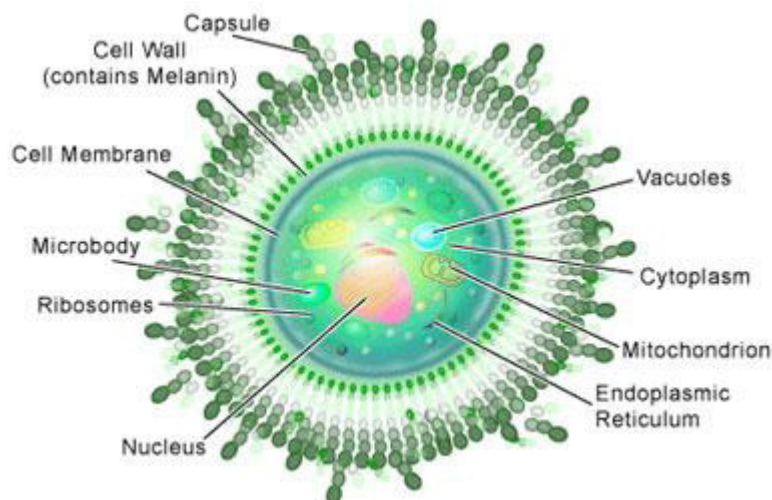
Cryptococcus neoformans untuk pertama kali diisolasi dari jus buah peach pada tahun 1894 oleh Francesco Sanefelice. Pada tahun yang sama Otto Busse dan Abraham Buschke mengisolasi jamur tersebut dari lesi pada tibia seorang perempuan. Isolasi dari tanah untuk pertama kali dilakukan pada tahun 1951 oleh Emmons dan peneliti yang sama pada tahun 1955 mengisolasi jamur tersebut dari kotoran burung merpati.¹

Cryptococcus neoformans merupakan jamur uniselular yang dapat bereproduksi secara aseksual dan seksual. Bentuk aseksual berupa sel ragi yang berkembang biak dengan membentuk tunas, dan merupakan bentuk yang paling banyak ditemukan. Bentuk seksual atau *perfect state* (teleomorf) ditandai dengan terbentuknya basidiospora oleh hifa khusus yang sampai saat ini hanya dapat diamati di laboratorium, dan perannya dalam patogenesis penyakit masih belum jelas.¹

Cryptococcus neoformans tergolong eukariota yang memiliki satu inti dan satu anak inti (nukleolus) yang dikelilingi oleh membran rangkap. Selain inti didalam

sitoplasma sel terdapat beberapa organel seperti mitokondria, vakuola, retikulum endoplasma, mikrobodi dan ribosom (Gambar 1)¹ Sel ragi *Cr. neoformans* berbentuk bulat dan mempunyai simpai. Diameter sel ragi berkisar antara 4-6 μm dan dilingkupi oleh simpai polisakarida dengan lebar 1- >50 μm . Dengan mikroskop elektron kapsul tampak tersusun oleh jaringan fibriller dari mikrofibril dengan diameter 3-4 nm hingga 10-13 nm.¹

Lebar kapsul bervariasi tergantung kondisi lingkungan termasuk kondisi organ yang terinfeksi.^{3,4} Pada mamalia diketahui bahwa lebar kapsul berhubungan dengan pertahanan *Cryptococcus* terhadap fagositosis selama infeksi. Hal tersebut terbukti bahwa isolat klinis mempunyai kapsul lebih lebar, dapat mencapai 80 μm dibandingkan *Cryptococcus* yang berasal dari lingkungan atau isolat yang telah lama dipelihara di laboratorium. Lebar kapsul juga dipengaruhi oleh kadar CO_2 , rendahnya kadar zat besi, dan faktor nutrisi. Ukuran kapsul akan melebar pada media dengan kadar glukosa rendah dan sebaliknya akan mengecil pada media yang kaya glukosa seperti agar sabouraud dekstroza. Diketahui paru dan otak merupakan perangsang aktif bagi pertumbuhan kapsul *Cryptococcus*.^{1,3,4}



Gambar 1. Sel ragi *C. neoformans* dengan berbagai organel sel ragi *Cryptococcus* dikelilingi oleh simpai yang tebal. Simpai tampak sebagai struktur fibrilar yang melindungi jamur dari lingkungan. (dimodifikasi dari Simmer dan Secko²)

Cryptococcus neoformans di alam bersifat saprofit dan pada mamalia bersifat oportunistik. Jamur tersebut tersebar kosmopolit, habitatnya adalah pada kotoran burung terutama burung merpati (Gambar 2).^{1,4} Selain pada tinja burung merpati, jamur tersebut juga dapat ditemukan pada tanah dan beberapa jenis pohon, yaitu *pink shower*; *november shower*. Sedangkan *Cryptococcus gattii* ditemukan pada lapukan kayu beberapa jenis pohon terutama pohon Eukaliptus (*Eucalyptus camaldulensis*).^{1,3,5}

daya tahan dan proliferasi *C. neoformans*. Beberapa komponen dalam kotoran burung yang berperan dalam pertumbuhan antara lain kreatinin sebagai sumber nitrogen dan asam urat serta purin yang digunakan untuk asimilasi jamur. Diketahui satu gram kotoran merpati dapat mengandung lebih dari 10^6 sel *C. neoformans*.^{5,7,8}

Banyak faktor yang berperan pada virulensi *C. neoformans* antara lain kapsul polisakarida, kemampuan tumbuh pada suhu 37°C (termotoleran), *alpha mating type*,



Gambar 2. Lingkungan yang tercemar kotoran burung merpati (*Columba livia*), merupakan habitat yang cocok untuk khamir *C. neoformans* dan merupakan sumber infeksi karena jamur mudah terhirup ke dalam saluran napas. (Diunduh dari ⁶).

Beberapa faktor yang membantu pertumbuhan jamur di alam adalah pH (7,3-7,4), kelembaban tinggi, suhu ($25-37^{\circ}\text{C}$), kurangnya sinar matahari, dan kandungan nitrogen yang tinggi pada kotoran burung. Kelembaban yang tinggi dapat meningkatkan

kemampuan membentuk melanin, produksi manitol, mampu terlarut dalam cairan ekstraselular, namun kapsul polisakarida merupakan faktor virulensi utama. Kapsul salah satu faktor virulensi penting, dapat memfasilitasi pertahanan *C. neoformans*

pada proses infeksi dan mempengaruhi respons pejamu terhadap infeksi *Cryptococcus*.¹ Kapsul *C. neoformans* terdiri atas beberapa komponen yaitu polisakarida, enzim dan protein. Polisakarida merupakan komponen utama dengan komposisi sebesar 95%. Komponen polisakarida tersebut diantaranya *glucuronoxylomannan* (GXM), *galactoxylomannan* (GalXM) dan *mannoprotein* (MP). *Glucuronoxylomannan* merupakan komponen polisakarida yang terbanyak (90%) dan yang paling berperan dalam virulensi. Jamur Polisakarida GXM juga bersifat diagnostik sehingga saat ini merupakan salah satu *biomarker* penting untuk menegakkan diagnosis.^{3,4,9}

Simpai jamur bersama melanin melindungi jamur terhadap serangan sistem kekebalan tubuh. Bagian polisakarida simpai *C. neoformans* dapat memfasilitasi pertahanan jamur terhadap sistem kekebalan. Kapsul bersama dengan melanin melindungi jamur dari fagositosis dan *oxidative injury* serta mengakibatkan deplesi komplemen. Selain itu migrasi leukosit juga terhambat, disregulasi sekresi sitokin, edema otak, presentasi antigen pada proses imunologi terganggu, hingga antibodi tidak mengenali jamur sebagai benda asing. Kapsul melindungi jamur dengan cara mempresentasikan permukaan kapsulnya sehingga tidak dapat dikenali oleh sel fagosit dan menghalangi pengenalan struktur dinding sel jamur oleh reseptor sel pejamu. Di alam, kapsul diduga dapat melindungi sel jamur dari penghancuran oleh amuba.¹

Cryptococcus neoformans awalnya terbagi atas *C. neoformans* var. *neoformans* dan *C. neoformans* var. *gattii*. Saat ini, berdasarkan profil genetik kedua varietas itu menjadi dua spesies yang berbeda yaitu *Cryptococcus neoformans* dan *Cryptococcus gattii*.^{5,8} Spesies *Cryptococcus neoformans* terbagi lagi menjadi tiga serotipe yaitu *C. neoformans* var. *neoformans* (serotipe D), *C. neoformans* var. *grubii* (serotipe A)

dan hibrid (serotipe AD). Sedangkan *C. gattii* dibedakan menjadi dua serotipe yaitu serotipe B dan C.¹

Kriptokokosis

Spesies utama penyebab kriptokokosis pada manusia ialah *C. neoformans* dan *C. gattii*, namun pernah dilaporkan isolasi *C. laurentii*, *C. albidus* dan *C. curvatus* dari bahan klinik, meskipun perannya dalam menyebabkan infeksi masih belum jelas.¹ Selain habitat terdapat beberapa perbedaan antara *C. neoformans* dan *C. gattii* (Tabel 1). Kriptokokosis umumnya terjadi pada pasien dengan gangguan sistem imun, namun beberapa kasus dilaporkan terjadi pada pasien tanpa gangguan imunitas.¹⁰⁻¹² *Cryptococcus neoformans* lebih banyak ditemukan pada penderita AIDS namun peneliti di China dan Jepang melaporkan jamur tersebut banyak menginfeksi individu imunokompeten.¹¹ *Cryptococcus gattii* cenderung menginfeksi pejamu imunokompeten. Kriptokokosis pada penderita AIDS biasanya terjadi bila jumlah CD4 dibawah 50 sel/ μ l.¹²⁻¹⁵

Port d'entrée jamur tersebut adalah saluran nafas. Cara infeksi *Cryptococcus* umumnya secara inhalasi dan sangat jarang melalui inokulasi primer pada kulit.^{9,12} Inhalasi spora diduga berasal dari bentuk seksual maupun bentuk aseksual. Spora yang dapat masuk ke alveoli adalah yang berukuran kecil, kurang dari 4 μ m. Bentuk vegetatif *C. neoformans* berukuran 2,5 μ m hingga 10 μ m sedangkan basidiospora yang merupakan bentuk seksual berukuran 1,8-3 μ m.^{1,13} Setelah terinhalasi, spora akan ditangkap oleh makrofag dan bertahan intraselular. Spora yang relatif dehidrasi akan mengalami rehidrasi dan berakibat penebalan kapsul polisakarida (Gambar 3). Setelah terinhalasi jamur berkolonisasi dan kemudian dapat menyebar secara hematogen atau diseminasi limfatik ke organ lain

Tabel 1. Perbedaan *Cryptococcus neoformans* dan *Cryptococcus gattii* ¹

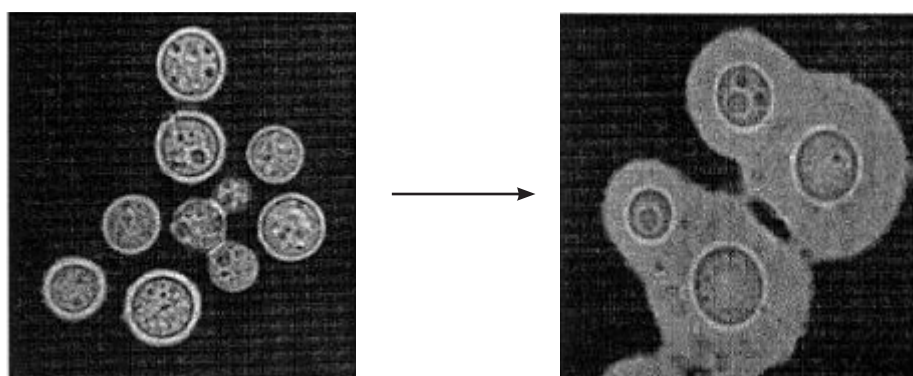
Karakteristik	<i>C. neoformans</i>	<i>C. gattii</i>
Distribusi geografis	kosmopolit	Tropis dan subtropis
Sumber di alam	tanah yang mengandung kotoran burung merpati	pohon Eukaliptus
Serotipe	A, D dan AD	B dan C
Stadium seksual	<i>Filobasidiella neoformans</i>	<i>Filobasidiella bacillispora</i>
Basidiospora	Silindris, dinding kasar	Basiler, dinding halus
Kultur pada agar CGB	Tidak tumbuh	Tumbuh
Prevalensi pada AIDS	Sering	Jarang

terutama otak.^{9,12,14,16} *Cryptococcus* sering menyebar ke otak, diduga karena jaringan otak mengandung banyak *catecholamine* yang dapat di sintesis menjadi melanin bagian penting pada dinding sel jamur.¹⁴

Di dalam paru, jamur menimbulkan kelainan paru primer pada kelenjar limfe yang seringkali tidak memberikan gejala klinis. Pada individu dengan imunitas terganggu misalnya AIDS dapat timbul gejala klinis paru yang nyata. Hal yang sama juga terjadi pada individu imunokompeten bila jamur terhirup dalam jumlah besar. Predileksi utama kriptokokosis stadium lanjut adalah susunan saraf pusat (SSP).^{12,14}

Imunitas selular dan humoral berperan penting pada infeksi *Cryptococcus*.^{4,10} Pertahanan tubuh yang pertama kali berperan dalam menghadapi *C. neoformans* adalah

makrofag alveoli. Secara *in-vitro* makrofag dapat mengikat dan memfagositosis jamur. Neutrofil, sel NK dan limfosit T berperan membunuh dan menghambat pertumbuhan *C. neoformans*.^{3,9,10} Pada hewan coba, CD4 dan CD8 dilaporkan berperan penting dalam perlindungan tubuh terhadap *C. neoformans*, terutama pada infeksi paru dan otak. Penurunan atau ketiadaan CD4 dan CD8 akan menurunkan kekebalan tubuh sehingga mempermudah diseminasi. Penurunan atau ketiadaan limfosit T yang terlihat pada penurunan atau ketiadaan CD4 dan CD8 seperti pada penderita AIDS mempermudah infeksi *C. neoformans* atau penyebaran infeksi yang telah ada terutama ke otak.¹² Sitokin terutama interleukin-2 dan interferon- γ yang dilepaskan oleh limfosit (Th1) berperan penting dalam membunuh



Gambar 3. Proses rehidrasi *C. neoformans*. Di alam jamur mengalami dehidrasi, ukurannya mengecil sehingga mudah terhirup ke dalam paru. Di dalam paru jamur akan mengalami proses rehidrasi, tumbuh dan berkembang serta mampu menyebabkan infeksi. (sumber dimodifikasi dari Buchanan *et al.*¹⁷)

jamur. Pada penelitian *in vitro*, *monocyte-driven macrophage*, *natural killer cells* dan limfosit T dapat membunuh *Cryptococcus*. Peran imunitas humoral masih belum jelas meskipun beberapa penelitian menunjukkan antibodi dapat berperan dalam menurunkan sirkulasi antigen dan berperan penting pada *lymphocyte-mediated immune response* terhadap jamur tersebut.^{9,10,18}

Cryptococcus neoformans memproduksi asam sialat, kapsul polisakarida, melanin, manitol dan fosfolipase yang penting untuk menginvasi jaringan pejamu, namun patogenitasnya pada pejamu imunokompeten belum terungkap sepenuhnya.¹⁸

Hingga tahun 1980 kriptokokosis merupakan penyakit yang jarang ditemukan dan hanya dilaporkan secara sporadis. Sebelum pandemi AIDS, kriptokokosis dilaporkan hanya ditemukan pada pasien dengan penurunan kekebalan seperti pasien leukemia, limfoma, sarkoidosis, sirosis, penggunaan kortikosteroid jangka panjang serta penderita dengan transplantasi organ. Prevalensi kriptokokosis pada pasien yang mendapatkan transplantasi organ sekitar 1-5%. Setelah pandemi AIDS prevalensi kriptokokosis meningkat tajam.^{4,19}

Kriptokokosis dilaporkan menginfeksi berbagai organ yaitu SSP, kulit, paru, mata, saluran kemih, otot, jantung, saluran cerna, kelenjar getah bening (KGB), kelenjar tiroid, kelenjar adrenal dan leher. Predileksi jamur ini pada individu imunokompromis adalah SSP dalam hal ini selaput otak, meskipun beberapa laporan menyatakan tentang ditemukannya kelainan kulit.^{3,12} Manifestasi klinis kriptokokosis yang paling sering ditemukan pada penderita AIDS adalah kriptokokosis meningeal.^{3,20} Prevalensi kriptokokosis meningeal pada penderita AIDS bervariasi, di India 2,09%,²¹ Eropa Barat 2-10%,²² di Italia 4,2%,²³ di Thailand 15% pada orang dewasa dan 2,97% pada anak-anak,²⁴⁻²⁶ di Afrika 15%,²⁷ di Kamboja 18%,²⁸ dan di Indonesia

(Jakarta) 21,9%.²⁹ Sejak pemakaian terapi antiretroviral (HAART), insidens kriptokokosis meningeal pada penderita AIDS menurun.^{4,8,12} Mortalitas akibat kriptokokosis meningeal pada pasien AIDS cukup tinggi, berkisar antara 13-44% di sub Sahara Afrika.²⁷

Gejala kriptokokosis kelainan otak seringkali mendorong penderita untuk berobat, yaitu sakit kepala yang makin lama makin hebat dan makin sering timbul, kadang-kadang disertai vertigo, diplopia, strabismus, penurunan pendengaran, kejang dan muntah. Perubahan status mental dan somnolen dapat terjadi pada infeksi berat. Kelainan saraf otak terjadi pada 30% penderita. Kriptokokosis meningeal mengakibatkan peningkatan tekanan intrakranial yang berakibat munculnya gejala klinik seperti sakit kepala hebat. Pada otak, jamur tersebut juga dapat menyebabkan kriptokokoma yang sering ditemukan pada orang imunokompeten.¹² Kejadian *Cryptococcus* pada cairan otak penderita AIDS cukup tinggi, di Uganda 53,5% (46/86 dengan pemeriksaan langsung tinta india), di Argentina 72% (72/93 dengan pemeriksaan langsung tinta india) dan di Jakarta 21,9% (dengan pemeriksaan langsung tinta india dan kultur).^{20,29,30}

Prevalensi kriptokokosis kulit pada individu imunokompromis sekitar 15%. Kelainan kulit yang dapat berbentuk pustul, papul, purpura, selulitis, granuloma superfisial, lesi mirip akne sampai ulkus dan abses. Sebagian besar kriptokokosis kulit merupakan manifestasi kriptokokosis diseminata, namun infeksi primer pada kulit juga dapat terjadi.^{12,23}

Diagnosis Kriptokokosis

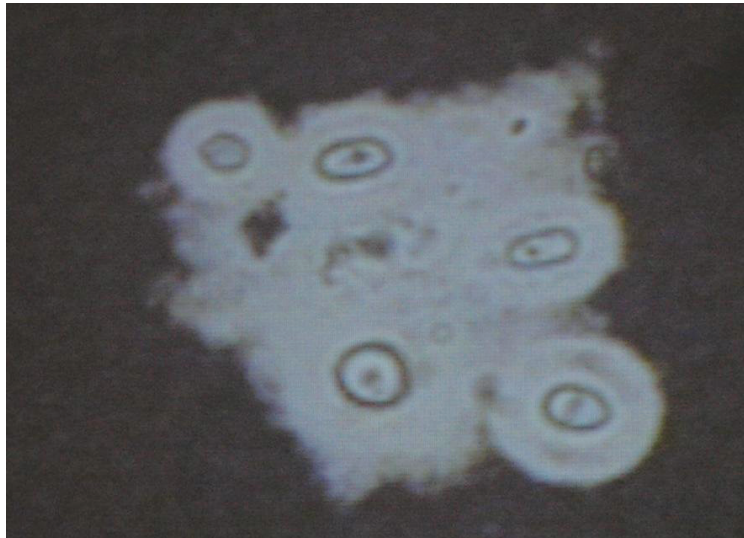
Diagnosis kriptokokosis ditegakkan berdasarkan gejala klinis dan pemeriksaan laboratorium serta pemeriksaan radiologis. Pemeriksaan radiologis dilakukan untuk

menyingkirkan kemungkinan massa yang dapat meningkatkan tekanan intra kranial. Diagnosis pasti ditegakkan bila ditemukan jamur penyebab pada bahan klinik. Untuk menemukan jamur dalam cairan otak dan jaringan dilakukan pemeriksaan mikologi dengan tinta india dan kultur. Pemeriksaan tinta india adalah pemeriksaan langsung yang dapat menemukan jamur dalam bahan klinik. Pemeriksaan tersebut sangat bermanfaat karena mudah, murah dan memberikan hasil dalam waktu singkat. Selain menemukan jamur dalam bahan klinik dapat dilakukan deteksi antigen GXM dan deteksi DNA dengan teknik PCR.^{9,31}

juga dapat diamati dengan menambahkan antibodi spesifik sehingga terjadi ikatan antara antibodi dengan polisakarida sebagai salah satu komponen kapsul.³²

Pemeriksaan kultur dapat dilakukan pada media agar sabouraud dekstroza (ASD) dan agar *bird sheed* (ABS), yang diinkubasi pada suhu kamar. Koloni jamur tumbuh setelah 48-72 jam. Koloni jamur tampak sebagai koloni ragi mukoid berwarna ke kuningan pada media ASD dan coklat gelap pada media ABS.³² Kultur dapat dilakukan dari berbagai spesimen klinik, namun yang paling banyak diperiksa adalah cairan otak.

Diagnosis kriptokokosis juga dapat



Gambar 4. Sel ragi berkapsul *C. neoformans* (berkelompok) pada cairan otak yang berasal dari seorang penderita AIDS yang diwarnai dengan tinta india. Jamur tampak sebagai sel ragi berkapsul tebal dengan latar belakang gelap. (Foto: Wahyuningsih R, 2008).

Diagnosis pasti kriptokokosis ditegakkan dengan menemukan sel ragi berkapsul pada pemeriksaan langsung dengan tinta india. Kapsul akan tampak terang pada latar belakang tinta india yang berwarna gelap, karena partikel tinta india tidak diserap oleh kapsul *C. neoformans* (Gambar 4). Pemeriksaan tinta india akan memberikan hasil positif bila jumlah sel jamur berkisar antara 10^3 - 10^4 sel/ml cairan otak. Kapsul

dilakukan dengan menemukan jamur dalam sediaan histopatologi. Dengan pewarnaan HE tampak sel ragi berwarna pucat karena jamur tidak mengambil warna. Kapsul dapat terlihat jelas pada pewarnaan spesifik *mucicarmine*. Kapsul berwarna merah yang mudah dibedakan dari jaringan sekitarnya. (Gambar 7).

Pemeriksaan serologi dilakukan untuk mendeteksi antigen atau antibodi



Gambar 5. Koloni *Cryptococcus neoformans* pada media ASD. Kultur berumur tiga hari. Koloni ragi berwarna kekuningan dan tampak berlendir/mukoid. (Koleksi Laboratorium Mikologi Departemen Parasitologi FKUI)



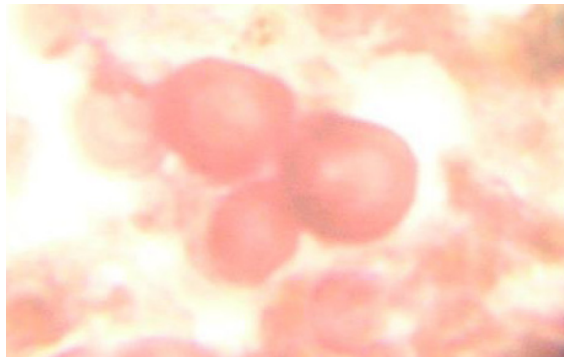
Gambar 6. Koloni *C. neoformans* pada media BSA. Tampak koloni ragi berwarna coklat tengguli (Koleksi Laboratorium Mikologi Departemen Parasitologi FKUI).

C. neoformans, dan merupakan salah satu pemeriksaan penunjang yang penting. Pemeriksaan deteksi antigen atau antibodi diperlukan karena pemeriksaan langsung dengan tinta india sensitifitasnya rendah (50% pada individu imunokompeten, 80% pada penderita AIDS). Hal itu disebabkan hasil pemeriksaan langsung hanya akan positif bila sel berjumlah 10^3 - 10^4 sel/ml spesimen klinik.³² Sedangkan pemeriksaan kultur membutuhkan waktu cukup lama yaitu 4-5 hari.

Deteksi antigen atau antibodi *C.*

neoformans dapat memberikan hasil dalam waktu yang lebih cepat, dapat menunjukkan hasil positif pada infeksi akut/kronis, sensitifitas dan spesifisitasnya tinggi. Deteksi antibodi tidak digunakan untuk kepentingan diagnostik karena dapat memberikan hasil positif setelah individu tidak terinfeksi. Antigen *C. neoformans* dapat dideteksi dari cairan otak, serum, bilasan bronkhus dan urin.^{9,32}

Beberapa teknik yang digunakan untuk mendeteksi antigen GXM *C. neoformans* adalah: tes aglutinasi lateks (AL), *enzym*



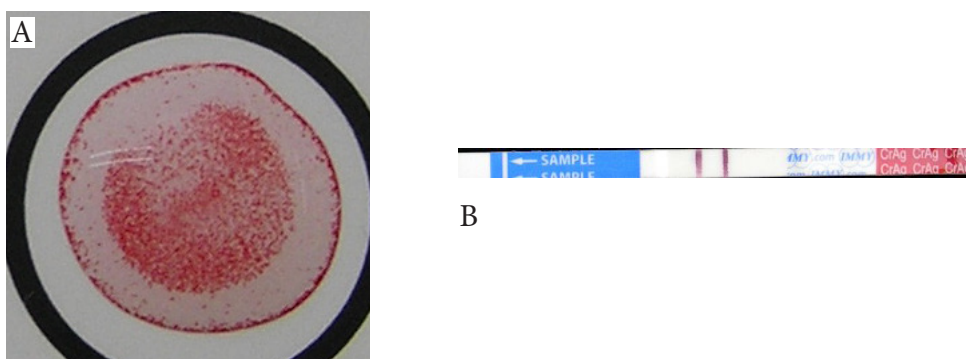
Gambar 7. Sel ragi *C. neoformans* pada sediaan histopatologi dengan pewarnaan mucicarmin. Kapsul jamur berwarna merah sehingga mudah dibedakan dari jaringan sekitar. (Koleksi Laboratorium Mikologi Departemen Parasitologi FKUI)

linked immunosorbent assay (ELISA), *enzym immunoassay* (EIA) dan *lateral flow assay* (LFA). Metode aglutinasi lateks dan LFA merupakan teknik yang paling sering dipakai saat ini, karena mudah dilakukan dan memberikan hasil yang cepat.. Cara pemeriksaannya lebih sederhana dari pada teknik ELISA. Sensitivitas teknik AL dan LFA dapat mencapai 95%-100%. Hasil positif AL dinyatakan bila terlihat aglutinasi atau penggumpalan hasil reaksi antigen GXM yang terdapat pada bahan klinik dengan antibodi monoklonal GXM yang melekat pada partikel lateks dengan hasil semikuantitatif dalam pengenceran tertentu (Gambar 7).³¹⁻³⁵ Hasil positif LFA, terlihat sebagai pita yang terbentuk pada carik celup, Pada LFA hasilnya bersifat kualitatif,

positif atau negatif saja.

Beberapa hal yang diduga menyebabkan negatif palsu pada deteksi antigen dengan metode AL adalah efek *prozone* atau akibat proses *masking* antigen GXM oleh protein yang belum diketahui, kadar antigen rendah, tipisnya kapsul pada *strain* tertentu, kit yang digunakan tidak dalam kondisi baik dan GXM belum dilepaskan ke cairan tubuh yang diperiksa karena infeksi masih dini, namun negatif palsu sangat jarang terjadi.^{9,31,36} Fenomena efek *prozone* dapat diatasi dengan pemberian pronase sebelum pemeriksaan dan atau pengenceran spesimen klinis.^{35,36}

Deteksi antibodi dapat dilakukan dengan deteksi IgA dan IgG, tetapi deteksi antibodi memiliki beberapa kelemahan,



Gambar 8. (A) Deteksi antigen dengan cara uji aglutinasi lateks. Hasil positif tampak sebagai aglutinasi yang mudah dilihat dengan mata telanjang (Foto Laboratorium Mikologi Departemen Parasitologi FKUI). (B). Deteksi antigen dengan lateral flow assay (LFA). Terbentuknya dua pita (*band*) pada carik celup menandakan hasil positif, sedangkan terbentuknya satu pita menyatakan hasil negatif atau tidak ada antigen *Cryptococcus* pada bahan klinik (foto Laboratorium Mikologi Departemen Parasitologi FKUI).

diantaranya; tidak menunjukkan hasil positif pada infeksi akut, hal itu karena pembentukan antibodi membutuhkan waktu. IgA masih positif setelah 1-2 tahun fase penyembuhan, sedangkan IgG dapat persisten sehingga terdeteksinya antibodi belum tentu menunjukkan infeksi aktif. Pada individu imunokompromis deteksi antibodi menunjukkan hasil yang sangat kompleks dan kadarnya sering naik turun tidak konsisten, sehingga menyulitkan diagnosis. Kondisi imunokompromis mengakibatkan perangkat kekebalan tubuh menurun atau tidak ada sama sekali sehingga hanya sedikit terbentuk antibodi atau bahkan tidak terbentuk sama sekali. Teknik tersebut lebih banyak digunakan dalam studi sero-epidemiologi dan tidak digunakan untuk keperluan diagnosis.^{9,32} Deteksi antibodi dari cairan tubuh diketahui kurang bermanfaat untuk penegakan diagnosis.

Teknik biologi molekular telah berkembang pesat pada dekade terakhir. Teknik tersebut sangat spesifik, namun prosesnya lebih rumit, memerlukan peralatan khusus dan biaya yang dibutuhkan cukup mahal. Teknik PCR tidak digunakan untuk pemeriksaan rutin pasien kriptokokosis, namun lebih banyak dipakai untuk keperluan penelitian.^{9,32}

Penutup

Kriptokokosis yang disebabkan khamir berkapsul *Cryptococcus* merupakan salah satu infeksi oportunistik penting pada individu imunokompromi. Jamur tersebut tersebar luas di seluruh dunia, termasuk Indonesia. Manifestasi klinis yang paling sering ditemukan adalah meningitis yang mempunyai angka kecacatan dan kematian yang tinggi. Gejala klinis kriptokokosis tidak khas, diperlukan pemeriksaan laboratorium supaya diagnosis dini yang akurat dapat ditegakkan dan pengobatan dapat diberikan

sedini mungkin hingga kecacatan dan kematian dapat dicegah.

Daftar Pustaka

1. Casadeval A, Perfect R.(ed) Ecology of *Cryptococcus neoformans*. Dalam: *Cryptococcus neoformans* 1998; 12: 41-70
2. Simmer M, Secko D. A Peach of a pathogen: *Cryptococcus neoformans*. The Science of Creative Quarterly. 2003 (8)
3. Baddley JW, Dismukes WE. In. Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD 9ed. Cryptococcosis in Clinical Mycology. Oxford university Press. 2003. 188-205
4. Chamberlain JJ, Granger DL. *Cryptococcus neoformans*. Dalam: Wilson WR, Sande MA, Drew WL, Hendry NK, Rielman DA, Steckelberg ED. Current diagnosis and treatment in infectious diseases. 1st ed. McGraw Hill/ Appleton & Lange. New York. 2001: 616
5. Kwon-Chung KJ, Boekhout T, Fell JW, Diaz M. Proposal to conserve the name *Cryptococcus gattii* against *C. hondurianus* *C. bacillisporus* (*Basidiomycota*, *Hymenocetes*, *Tremellomycetidae*). Taxon 2002; 51: 804-6
6. Gambar habitat *Cryptococcus neoformans*. Diunduh dari www. Cryptococcus neoformans .com. tanggal 28/2/2008
7. Wahyuningsih R, Raeminto, Siagian FE, Mulyati. *Cryptococcus neoformans* isolated from pigeon dropping (preliminary report) Maj Kedok Indon 2006; 56(8): 464-7
8. Levitz SM. The ecology of *Cryptococcus neoformans* and the epidemiology of cryptococcosis. Rev Infect Dis. 1991 Nov-Dec; 13(6) :1163-9
9. Richardson MD, Warnock DW. Fungal infection diagnosis and management. Blackwell Publishing. 2003; 3rd ed:215-29
10. Abbas AK, Litchman AH. Immunity to microbe; 15 in: Cellular and molecular immunology 5th edition. Elsevier Saunders 2005. p. 345-66
11. Pan W, Khayhan K, Hagen F, Wahyuningsih R, Chakrabarti A, Chowdhary A, *et al*. Resistance of Asian *C. neoformans* serotype a is confined to few microsatellite genotypes. PLoS One 2012; 7(3):e32868
12. Casadeval A, Perfect R.(ed) Human Cryptococcosis. Dalam: *Cryptococcus neoformans*. 1998; 12: 407-56
13. Dupont B, Pappas PG, Dismukes WE. Fungal Infection among patients with AIDS, in:

- Dismukes WE, Pappas PG, Sobel JD. Clinical Microbiology. New York. Oxford University Press. 2003. p. 488-501
14. Infection Disease Epidemiology Section, Office of Public Health, Louisiana Dept of Health & Hospitals, *Cryptococcosis*. 2004
 15. Aberg JA, Powderly WG. *Cryptococcosis* and HIV. HIV insite. 2006; 1-21
 16. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. Brit Med Bull 2004; 72: 99-118
 17. Buchanan KL, Murphy JW. What Makes *Cryptococcus neoformans* a Pathogen?. Synopses. 1998; 4(1)
 18. Casadeval A, Perfect R. Specific immunity and cytokines. Dalam: *Cryptococcus neoformans*. 1998; 12: 223-70.
 19. Jaiswal SP, Hemwani N, Sharma N, Athale S, Chitnis DS. Prevalence of fungal meningitis among HIV positif and negatif. Indian J Med Sci. 2002 Jul;56(7):325-9
 20. Mitchell TG, Perfect JR. Cryptococcosis in the Era of AIDS-100 years after the discovery of *Cryptococcus neoformans*. Clin Microbiol Rev. 1995; 515-48
 21. Lakshmi V, Sudha T, Teja VD, Umabala P. Prevalence of central nervous system cryptococcosis in human immunodeficiency virus reactive hospitalized patients. Indian J Med Microbiol. 2007; 25: 146-149
 22. Dromer F, Mathoulin S, Dupont B, Laporte A and the French *Cryptococcosis* study group. Epidemiology of *Cryptococcosis* in France: A-9-Year Survey (1985-1993) Clin Infect Dis. 1996. 23: 82-90
 23. Lacaz CS, Vaccari EMH, Arriagada GLH, Martins EL, Prearo CAL, Corim SM, Martins MA. Case Report: primary cutaneous Cryptococcosis due to *Cryptococcus neoformans* var. *gattii* Serotype B, in an immunocompetent patient. Rev Inst Med Trop S Paulo. 2002; 44(4): 225-228
 24. Subsai K, Kanoksri S, Siwaporn C, Helen L. Neurological complications in AIDS patients: the 1-year retrospective study in Chiang Mai University, Thailand. Eur J Neurol. 2004; 11: 755-9
 25. Inverarity D, Bradshaw Q, Wright P, Grant A. The spectrum of a HIV-related disease in rural central Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2002; 822-31
 26. Likasitwattanukul S, Poneprasert B, Sirisanthana V. Cryptococcosis in HIV-infected children. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 2004; 935-9(12)
 27. Maher D, Mwandumba H. Cryptococcal meningitis in Lilongwe and Blantyre, Malawi. J Infect Dis. 1994; 13: 59-64
 28. Micol R, Lortholary O, Sar B, Laureillard D, Ngeth C, Dousset J. *et al.* Prevalence, determinant of positivity and clinical utility of Cryptococcal antigenemia in Cambodian HIV-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndrome. 2007
 29. Sjam R, Adawiyah R, Mulyati, Wahyuningsih R. Cryptococcosis among AIDS Patients with Central Nervous System Involvement (abstract). Medicine Health Vol. 3 (1, Supl.) June 2008; 200
 30. Milogo A, Ki-Zerbo GA, Andonaba JB, Lankoandé D, Sawadogo A, Yaméogo I *et al.* Cryptococcal meningitis in HIV-infected patients at Bobo-Dioulasso hospital (Burkina Faso). Bull Soc Pathol Exot. 2004; 119-21
 31. Sheet of PASTOREX™ CRYPTO PLUS 61747. Detection of soluble *Cryptococcus neoformans* antigen in Biological Fluids.
 32. Casadeval A, Perfect R. Diagnosis and Laboratory techniques. Dalam: *Cryptococcus neoformans*. 1998; 12: 381-406.
 33. Hamilton JR, Noble A, Denning DW. Performance of Cryptococcus antigen latex agglutination kits on serum and cerebrospinal fluid specimens of AIDS patients before and after pronase treatment. J Clin Microbiol. 1991; 333-9
 34. Sheet of CrAg Lateral Flow Assay for the detection of Cryptococcal Antigen-Ref CR 2003. IMMY.2012.
 35. Heelan IS, Copus L, Kessimian N. False-positif reactions in latex agglutination test for *Cryptococcus neoformans* antigen. J Clin Microbiol 1991; 29: 1260-1
 36. Hopfer RL, Perry EV, Fainstein V. Diagnostic of value of cryptococcal antigen in the cerebrospinal fluid of patients with malignant disease. J Infect Dis 1982; 145: 915