

Pendekatan Diagnosis Ensefalitis Toksoplasma pada Penderita HIV/AIDS

Edho Yuwono*

Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Indonesia, Jakarta

Abstrak

Toxoplasma gondii merupakan penyebab ensefalitis toksoplasma. Infeksi ini merupakan bagian dari infeksi oportunistik yang sering muncul pada penderita HIV/AIDS (ODHA). Akibat penurunan sistem imunitas menyebabkan reaktivasi dari infeksi laten yang menyebabkan kejadian ensefalitis toksoplasma. Dalam menegakkan diagnosis ensefalitis toksoplasma diperlukan beberapa modalitas seperti manifestasi klinis yang sesuai, pemeriksaan radiologi CT scan atau MRI kepala dan pemeriksaan laboratorium seperti serologi antibodi, PCR maupun histopatologi. Dengan beberapa modalitas tersebut maka pemberian terapi dan profilaksis dapat segera diberikan untuk mencegah morbiditas maupun mortalitas.

Kata kunci: Toxoplasmosis, diagnosis, terapi

Diagnostic approach of Toxoplasma Encephalitis in HIV/AIDS

Abstract

Toxoplasma encephalitis is caused by Toxoplasma gondii. Toxoplasma encephalitis is part of opportunistic infection that almost occur in patient with HIV/AIDS. Latent reactivation is occurred by compromised of immune system that lead toxoplasma encephalitis. For diagnosing this disease need several modalities such as clinical manifestation, imaging, anti T. gondii immunoglobulin antibodies, PCR or histopathology. With modalities that mention above, toxoplasma encephalitis treatment and prophylaxis can be done to reduce morbidity and mortality.

Keywords: Toxoplasmosis, diagnosis, therapy

*EY: Penulis koresponden; email: nervus_9@yahoo.com

Pendahuluan

Ensefalitis toksoplasma adalah infeksi otak yang disebabkan oleh *Toxoplasma gondii*. Infeksi ini merupakan infeksi oportunistik yang disebabkan oleh reaktivasi dari infeksi laten dan umumnya ditemukan pada ODHA. Infeksi oleh toksoplasma tidak hanya terbatas pada otak namun dapat menyebar ke beberapa organ seperti mata, paru, saluran pencernaan dan kelenjar limfe.¹ Penderita ODHA dengan CD4 kurang dari 100 sel/ μ l memiliki risiko tinggi mengalami ensefalitis toksoplasma.² Studi yang dilakukan oleh Hryzhak (dikutip dari Bondarenko *et al.*)² menunjukkan bahwa ODHA dengan infeksi laten memiliki risiko enam kali lipat untuk mengalami ensefalitis dibandingkan

ODHA dengan infeksi primer yang sudah mengalami seronegatif.

Infeksi pada manusia terjadi ketika tertelan kista jaringan atau ookista. Saat di usus, parasit akan berinteraksi dengan sistem imun dan dengan interaksi tersebut akan terjadi migrasi dan invasi ke otak dengan menembus sawar darah otak. Pada penderita imunokompeten biasanya asimtomatik atau gejala ringan seperti demam, pembesaran kelenjar getah bening dan malaise. Sedangkan pada penderita imunodefisiensi terjadi infeksi toksoplasma di otak dengan gejala seperti sakit kepala, kebingungan, kelemahan motorik, gangguan sensorik, gangguan keseimbangan dan kejang.³

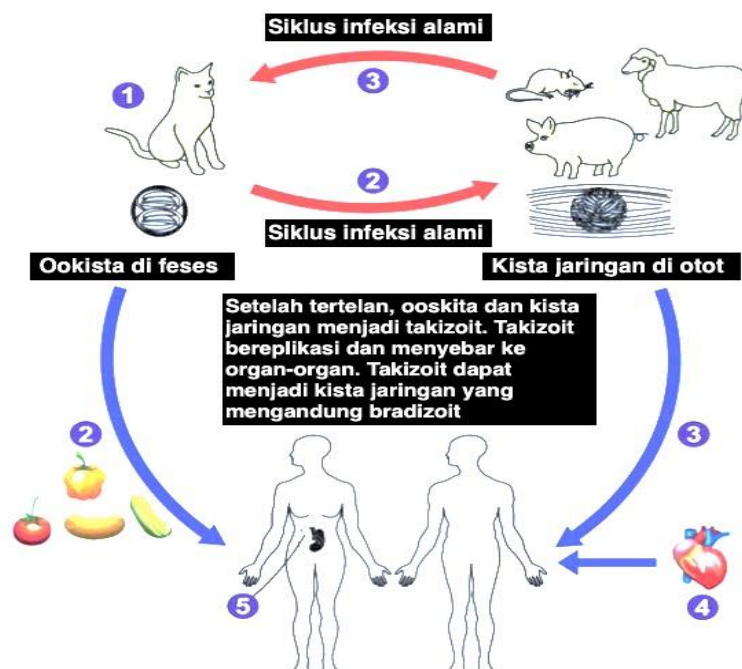
Kriteria diagnosis ensefalitis toksoplasma dibagi menjadi dua yaitu *definite* dan *presumptive* yang masing-masing berdasarkan manifestasi klinis, pemeriksaan laboratorium seperti histopatologi, serologi antibodi, *polymerase chain reaction* (PCR) dan pemeriksaan radiologi memakai *computed tomography* (CT) *scan* atau *magnetic resonance imaging* (MRI). Pilihan utama terapi yang digunakan untuk ensefalitis toksoplasma adalah kombinasi sulfadiazin/sulfadoksin dan pirimetamin diikuti dengan kombinasi terapi antiretroviral (ARV).⁴

Ensefalitis Toksoplasma

Toxoplasma gondii pertama kali ditemukan pada tahun 1908 oleh Nicolle dan Manceaux. Mereka melihat parasit berbentuk busur (dalam bahasa Yunani busur: *toxon*, bentuk: plasma) pada binatang pengerat *Ctenodactylus gundi*.

Masih di tahun yang sama, Splendore juga menemukan parasit ini pada kelinci. Parasit ini hidup pada hospes definitif yaitu kucing yang merupakan famili Felidae. Manusia, binatang pengerat, burung dan binatang mamalia lainnya merupakan hospes perantara bagi *T.gondii*.⁵ Manusia terinfeksi ketika tidak sengaja tertelan ookista atau kista jaringan. Studi di Amerika Serikat menunjukkan bahwa konsumsi daging mentah atau kerang dan kepemilikan tiga atau lebih anak kucing merupakan faktor risiko infeksi *T.gondii*.^{3,6}

Transmisi *T.gondii* ke manusia dapat melalui beberapa cara yaitu tertelan ookista yang terdapat di sayuran, buah-buahan atau air yang telah terkontaminasi oleh tinja kucing, memakan daging kurang matang atau mentah yang mengandung kista jaringan, menjalani transplantasi organ yang mengandung kista jaringan atau transfusi darah yang mengandung takizoit serta transmisi dari ibu hamil ke anak.⁷



Gambar 1. Siklus hidup dan transmisi *Toxoplasma gondii*. Dimodifikasi dari: Pleyer, et al⁷

Toxoplasma gondii merupakan parasit obligat intraseluler yang memiliki tiga stadium yaitu (1). Takizoit yang aktif bereplikasi dan menyebabkan infeksi akut, (2). Bradizoit yang tidak aktif bereplikasi dan menyebabkan infeksi laten, dan (3). Ookista yang merupakan bentuk infeksi yang diekskresikan oleh kucing melalui tinja.⁶ Saat ookista tertelan, sporozoit yang berada didalam ookista akan berkembang menjadi takizoit yang kemudian masuk ke sel-sel berinti. Takizoit merupakan bentuk aktif yang bereplikasi dengan cepat sehingga dapat menyebabkan pecahnya sel dan menyerang sel-sel sekitarnya. Takizoit kemudian akan terbawa ke bagian tubuh lainnya melalui sirkulasi pembuluh darah dan limfatik. Sebagai akibat dari respon inflamasi takizoit akan menjadi kista jaringan yang mengandung bradizoit. Bradizoit dapat menghindari dari sistem imun sehingga dapat berada terus menerus dalam tubuh *host*. Kista jaringan merupakan bentuk dorman yang memiliki predileksi di otak, otot jantung dan otot rangka.^{3,8} (Gambar 1).

Ensefalitis toksoplasma merupakan infeksi oportunistik yang umum ditemukan pada ODHA. Reaktivasi dari infeksi laten oleh karena kegagalan dari sel T untuk berperan sebagai antiparasit dan juga mengendalikan parasit yang menetap dalam jangka waktu lama didalam tubuh menyebabkan terjadinya ensefalitis toksoplasma.⁴ Infeksi susunan saraf pusat (SSP) terjadi ketika CD4 dibawah 200 sel/ μ l dan ketika dibawah 50 sel/ μ l maka risiko akan semakin besar.⁸

Epidemiologi

Ensefalitis toksoplasma merupakan infeksi yang sering terjadi pada penderita imunodefisiensi seperti AIDS.³ Penelitian *systematic review* dan meta-analisis yang dilakukan oleh Wang *et al.*⁹ menyatakan bahwa prevalensi tinggi infeksi toksoplasma pada penderita AIDS banyak

ditemukan di Ghana (80%), Ethiopia (65,8%), Tanzania (57,7%), Brazil (52,6%), Iran (50%) dan Meksiko (28%). Sedangkan prevalensi rendah ditemukan di India (24,3%), Singapura (17,2%) dan China (7,9%). Selain itu ditemukan juga korelasi antara infeksi toksoplasma dengan tingginya tingkat pendapatan negara dimana masyarakat dapat dengan mudahnya menggunakan fasilitas kebersihan dan air bersih yang dapat menurunkan kejadian infeksi oleh parasit. Safarpour *et al*¹⁰ dalam penelitian *systematic review* dan meta-analisis menyatakan terdapat hubungan antara prevalensi infeksi toksoplasma pada ODHA dengan jenis kelamin perempuan, konsumsi daging mentah, kontak dengan kucing dan pengetahuan terhadap toksoplasmosis. Dalam penelitian tersebut juga dinyatakan bahwa terdapat peningkatan seroprevalensi anti-toksoplasma IgG pada ODHA (44,2%) dibandingkan dengan anti-toksoplasma IgM (3,24%) dan pemeriksaan PCR (26,22%). Penderita ODHA dengan CD4 dibawah 200 sel/ μ l dengan seropositif anti-toksoplasma IgG memiliki risiko besar menderita ensefalitis toksoplasma.

Patogenesis

Setelah ookista tertelan dan berkembang menjadi takizoit, parasit ini akan menyebar ke seluruh tubuh dan menyerang sel-sel berinti sehingga terjadi nekrosis yang dikelilingi oleh peradangan. Imunitas seluler dalam tubuh akan menyebabkan takizoit berubah bentuk menjadi bradizoit didalam kista jaringan sehingga terjadi infeksi laten. Sel T, makrofag, interleukin-12 (IL-12) dan interferon gamma (IFN- γ) adalah imunitas seluler yang berperan dalam menjaga kista jaringan supaya tidak mengalami reaktivasi. CD154 berperan dalam menstimulasi produksi IL-12 melalui

dendrit dan makrofag serta IFN- γ melalui sel T. Pada penderita AIDS terjadi penurunan ekspresi CD154 yang disertai penurunan sel T-CD4 sehingga menyebabkan gangguan produksi IL-12 dan IFN- γ serta gangguan aktifitas sel T limfosit sitotoksik sehingga menyebabkan terjadinya reaktivasi dari bradizoit menjadi takizoit.^{8,11}

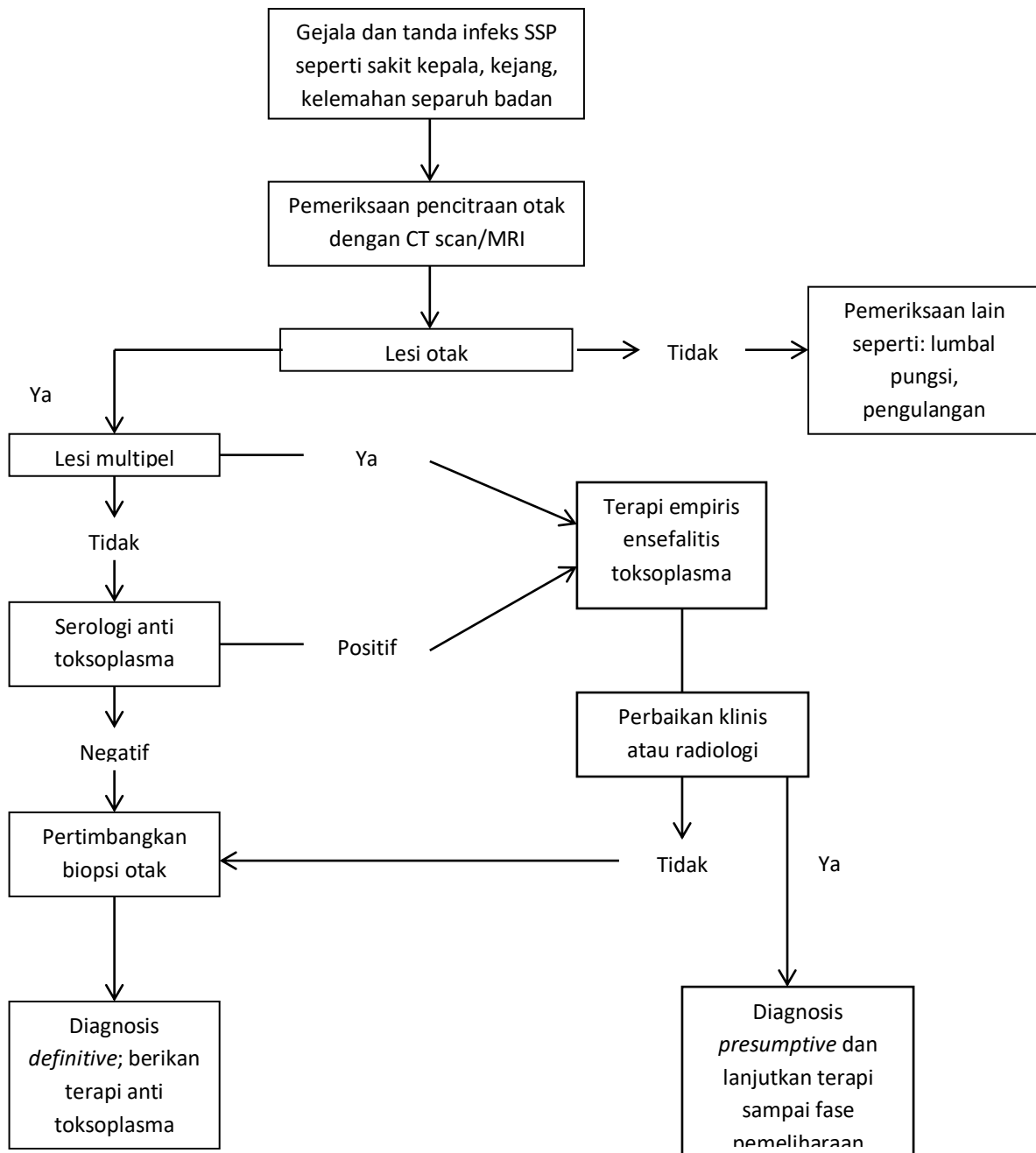
Manifestasi Klinis

Penderita ensefalitis toksoplasma dapat menunjukkan gejala dan tanda klinis dengan awitan subakut sesuai dengan lokasi anatomi otak yang mengalami gangguan. Gejala dan tanda seperti sakit kepala, demam, hemiparesis, kelumpuhan saraf kranial, penurunan kesadaran dan kejang. Gangguan gerak berupa gerakan spontan abnormal juga dapat terjadi seperti khorea dan balismus. Begitu juga dengan gangguan kognitif dapat terjadi pada penderita ensefalitis toksoplasma.^{3,6} Manifestasi klinis seperti tanda meningitis dan ensefalopati umumnya jarang ditemukan.¹²

Azovtseva *et al*¹ dalam penelitian kohort di Rusia menyatakan penderita ensefalitis toksoplasma dengan CD4 dibawah 100 sel/ μ l lebih banyak dibandingkan dengan CD4 diatas 101 sel/ μ l dan 350 sel/ μ l. Begitu juga dengan viral load diatas 50 copies/ μ l lebih banyak mengalami ensefalitis toksoplasma dibandingkan dengan dibawah 50 copies/ μ l. Untuk manifestasi klinis yang umum ditemukan pada penderita ensefalitis toksoplasma adalah defisit neurologi fokal seperti hemiparesis, ataksia, aleksia, afasia, gangguan saraf kranial dan gangguan kognitif.

Diagnosis dan Diagnosis Banding

Diagnosis ensefalitis toksoplasma ditegakkan berdasarkan beberapa parameter yaitu manifestasi klinis, pemeriksaan radiologi seperti CT scan kepala atau MRI kepala, pemeriksaan molekular PCR, pemeriksaan serologi anti-toksoplasma IgG, pemeriksaan histopatologi dari jaringan otak dan respon terapi empiris toksoplasma.⁴ Dari beberapa parameter tersebut dibuatlah kriteria diagnosis yaitu *definite dan presumptive*. Kriteria *definite* merujuk pada manifestasi klinis, satu atau lebih lesi fokal di otak melalui pemeriksaan radiologi dan pemeriksaan histopatologi dari biopsi jaringan otak yang menunjukkan takizoit atau pemeriksaan LCS dengan PCR menunjukkan DNA *T.gondii*.^{4,12} Untuk kriteria *presumptive* merujuk pada manifestasi klinis, satu atau lebih lesi fokal di otak melalui pemeriksaan radiologi dan hasil positif dari pemeriksaan serum anti-toksoplasma IgG.^{12,13} Menurut *Centers for Disease Control* atau CDC (dikutip dari Rey *et al*¹³) kriteria *presumptive* ensefalitis toksoplasma adalah (1). defisit neurologi fokal yang sesuai dengan penyakit intrakranial atau penurunan kesadaran, (2). lesi fokal di otak yang menyangat kontras dengan pemeriksaan CT scan atau MRI, (3). hasil pemeriksaan serologi positif terhadap toksoplasma atau (4). respon yang baik terhadap terapi anti toksoplasma dalam waktu 10-14 hari. Umumnya kriteria *presumptive* sering digunakan dalam menegakkan diagnosis ensefalitis toksoplasma.¹² Chan (dikutip dari Basavaraju⁸) merumuskan suatu algoritme mengenai penegakkan diagnosis ensefalitis toksoplasma. (Gambar 2)⁸



Gambar 2. Algoritme penegakkan diagnosis ensefalitis toksoplasma. Dimodifikasi dari: Basavaraju⁸

Diagnosis banding ensefalitis toksoplasma pada AIDS adalah *progressive multifocal leukoencephalopathy* (PML), ensefalitis sitomegalovirus, ensefalitis herpes simpleks, meningitis kriptokokus dan meningitis tuberculosis.¹⁴

Pemeriksaan Penunjang

Pemeriksaan radiologi seperti CT scan dan MRI serta pemeriksaan laboratorium seperti PCR, serologi serum anti-toxoplasma dan histopatologi biopsi jaringan otak merupakan pemeriksaan yang digunakan dalam menegakkan diagnosis ensefalitis toksoplasma.^{3,4,8,15}

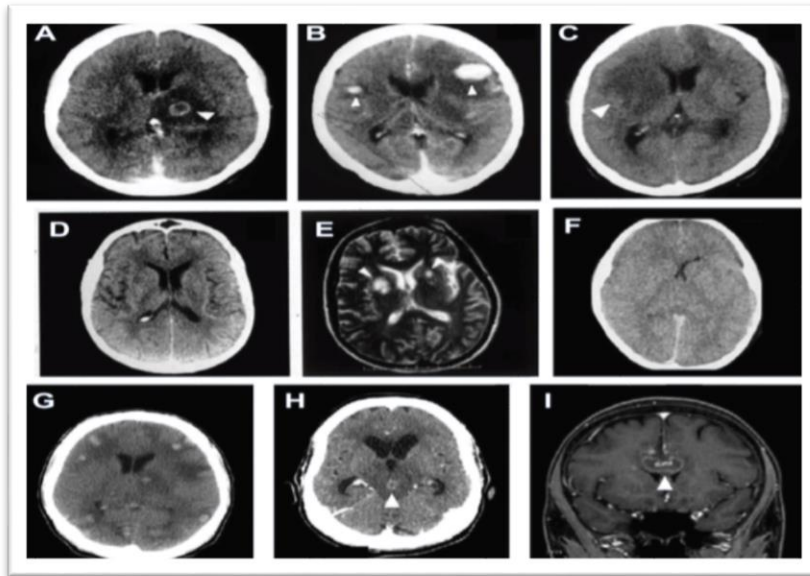
Pemeriksaan MRI kepala merupakan pilihan utama dalam menunjang diagnosis ensefalitis toksoplasma dan lebih sensitif dibandingkan CT scan kepala walaupun tidak spesifik. Namun CT scan kepala lebih banyak tersedia di banyak Rumah Sakit dibanding MRI kepala sehingga umumnya pemeriksaan dengan MRI kepala dilakukan jika hasil CT scan kepala meragukan atau tidak menunjukkan lesi di otak. lesi khas yang ditemukan pada pemeriksaan MRI kepala dan CT scan kepala adalah lesi multipel berbentuk cincin yang menyangat kontras disertai edema perifokal.

Predileksi lesi ditemukan di ganglia basal (48%), lobus frontal dan parietal (37%), lobus oksipital (19%), lobus temporal (18%) batang otak serta serebelum (5-15%). Lesi tunggal ditemukan pada 30-40% penderita dari pemeriksaan CT scan kepala dan 15% dari pemeriksaan MRI kepala. Umumnya lokasi lesi tunggal tersebut dapat berada di supratentorial atau infratentorial. Terdapat beberapa bentuk lesi yang dapat ditemukan pada CT scan kepala adalah lesi berbentuk cincin yang menyangat kontras dengan edema perifokal (44-82%), lesi nodular menyangat kontras (3-33%), lesi hipodens besar yang tidak menyangat kontras disertai edema (6-20%), edema serebri tanpa lesi fokal (3-15%) dan hasil CT scan kepala normal namun hasil MRI menunjukkan lesi fokal (3%). (Gambar 2)⁴

Pemeriksaan molekular dengan PCR konvensional menggunakan spesimen LCS mendeteksi DNA *T.gondii*. Sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif dan nilai ramal negatif dari pemeriksaan PCR adalah 50-60%, 96-100%, 100% dan 71-92%.

Hasil pemeriksaan yang positif menunjukkan infeksi namun jika negatif belum dapat menyingkirkan kemungkinan infeksi sehingga dapat disimpulkan pemeriksaan PCR dengan LCS spesifik namun tidak sensitif. Apabila terdapat kontraindikasi pengambilan LCS maka dapat digunakan spesimen darah namun rendahnya konsentrasi DNA *T.gondii* akan mempengaruhi sensitifitas. Akurasi pemeriksaan PCR memakai LCS akan menurun jika dilakukan pemeriksaan lebih dari satu minggu setelah dimulainya pemberian terapi spesifik anti toksoplasma sehingga dianjurkan pemeriksaan dilakukan pada tiga hari pertama sampai maksimal tujuh hari setelah pengobatan dimulai. PCR kuantitatif (*Real-time PCR*) selain dapat memakai spesimen LCS dan darah, dapat digunakan memantau progresifitas penyakit dan efikasi terapi. Selain itu pemeriksaan cepat dan risiko kontaminasi lebih rendah di laboratorium.^{3,4,15}

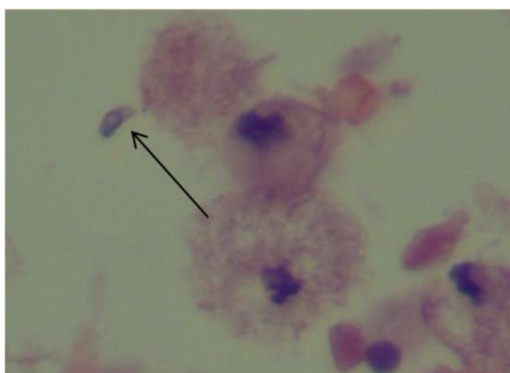
Pemeriksaan histopatologi dari biopsi jaringan otak dapat menggunakan pewarnaan wright, hematoxylin dan eosin dan *periodic acid shift* (PAS). Teknik pewarnaan lainnya yang digunakan untuk meningkatkan deteksi dan lokasi parasit adalah imunohistokimia.^{3,15} Pemeriksaan histopatologi akan menunjukkan bentuk takizoit (Gambar 4)¹⁶ dan atau kista jaringan (Gambar 5).¹



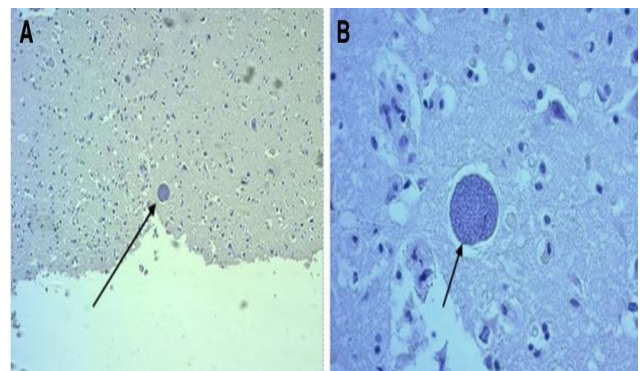
Gambar 3. Beberapa bentuk lesi pada ensefalitis toksoplasma dari CT scan dan MRI kepala. CT scan kepala dengan kontras: A). lesi hipodens bentuk cincin menyangat kontras dengan edema perifokal, B). lesi nodular hiperdens dengan edema perifokal, C). lesi hipodens besar yang tidak menyangat kontras dengan edema, D). tidak ada kelainan dan E). dengan MRI kepala kontras ditemukan lesi multipel yang hiperdens di ganglia basal, F). edema serebri yang luas, G). CT scan tanpa kontras menunjukkan lesi multipel yang hiperdens dengan edema perifokal, H). lesi cincin menyangat kontras di mesensefalon; MRI kepala dengan kontras: I.) lesi bentuk cincin menyangat kontras yang melintasi korpus kalosum. Dimodifikasi dari: Vidal⁴

Tes *Sabin and Feldman* atau *dye test* merupakan pemeriksaan baku emas dalam mendeteksi antibodi dalam serum terhadap antigen *T.gondii*. Serum penderita dicampur dengan takizoit hidup kemudian diberikan pewarna *methylene blue*. Jika didalam serum penderita mengandung antibodi toksoplasma, maka parasit akan mengalami lisis akibat faktor komplemen

dalam serum tersebut dan mengakibatkan parasit tidak dapat menangkap warna. Sehingga hasil positif pemeriksaan dibawah mikroskop adalah menunjukkan parasit tidak menangkap warna. Namun kelemahan dari pemeriksaan ini adalah berhubungan dengan risiko pekerjaan di laboratorium ketika menggunakan takizoit hidup dan tidak semua laboratorium dapat mengerjakan pemeriksaan ini.¹⁵



Gambar 4. Takizoit dengan pewarnaan H&E, pembesaran 400X. dimodifikasi dari: Sloeymani, *et al*¹⁶



Gambar 5. Kista/bradizoit dengan pewarnaan H&E, A.) pembesaran 100X, B). pembesaran 400X. dimodifikasi dari: Azovtseva, *et al*¹

Teknik ELISA untuk deteksi IgM dan IgG anti-toxoplasma dalam serum adalah pemeriksaan yang paling umum dikerjakan dalam menentukan infeksi akut dan kronik toksoplasma. Pada penderita imunodefisiensi dengan diketahui infeksi akut maka dapat menunjang diagnosis dan inisiasi pemberian terapi. Setelah infeksi, titer IgG akan meningkat dalam satu atau dua bulan, kemudian menurun dalam waktu 1-2 tahun dan menetap dalam jangka waktu lama. Dengan bertahan lamanya IgG dalam darah merupakan penanda yang baik untuk digunakan dalam menunjukkan risiko ensefalitis toksoplasma pada ODHA. ODHA dengan ensefalitis toksoplasma hampir selalu menunjukkan hasil seropositif terhadap IgG anti-toxoplasma. Jika hasil negatif, maka belum menyingkirkan kemungkinan diagnosis. Titer antibodi tidak bermakna dalam menunjang diagnosis ensefalitis toksoplasma. IgM anti-toxoplasma biasanya jarang terdeteksi. Tes aviditas IgG merupakan modifikasi dari teknik ELISA untuk mengukur kekuatan ikatan antara antibodi dengan antigen toksoplasma. Pada tahap awal infeksi nilai aviditas biasanya rendah dan akan meningkat seiring perjalanan infeksi sehingga tes ini dapat membedakan infeksi akut atau kronik.^{3,15,17}

Tatalaksana

Tatalaksana dalam ensefalitis toksoplasma terbagi menjadi dua yaitu terapi fase akut dan pemeliharaan berdasarkan panduan pengobatan dan profilaksis infeksi oportunistik pada remaja dan dewasa penderita HIV yang dikeluarkan oleh CDC pada tahun 2017. Terapi fase akut menggunakan regimen utama yaitu pirimetamin yang dikombinasikan dengan sulfadiazine dan leucovorin. Sedangkan regimen alternatif yang biasa digunakan adalah pirimetamin yang dikombinasikan dengan klindamisin

dan leucovorin. Regimen alternatif digunakan jika penderita mengalami reaksi alergi dengan sulfadiazine atau ketika regimen utama tidak memberikan hasil yang baik. Pada keadaan tertentu seperti tidak tersedianya pirimetamin, maka trimethoprim-sulfametoxazole (TMP-SMX) dapat digunakan sebagai pengganti kombinasi pirimetamin-sulfadiazin atau pirimetamin-klindamisin. Jika penderita alergi dengan komponen sulfa, maka pemberian diberikan dengan cara desensitisasi sampai mencapai dosis optimal dimana penderita tidak mengalami alergi. Terapi fase akut diberikan minimal selama 6 minggu. Setelah fase akut, maka direkomendasikan untuk pemberian terapi pemeliharaan untuk mencegah kekambuhan dengan regimen utama pirimetamin yang dikombinasikan dengan sulfadiazine dan leucovorin. Sedangkan regimen alternatif yang dapat digunakan adalah pirimetamin yang dikombinasikan dengan klindamisin dan leucovorin ditambah dengan pentamidin aerosol sebagai perlindungan terhadap pneumonia pneumocystis (PCP). Terapi pemeliharaan ini dapat dihentikan jika penderita tetap asimtomatik setelah terapi fase akut dan jumlah CD4 di atas 200 sel/ μ l selama enam bulan dengan pemberian ARV. Sedangkan terapi pemeliharaan dapat dimulai kembali jika ternyata jumlah CD4 dibawah 200 sel/ μ l. (Tabel 1.)¹⁷

Untuk terapi tambahan seperti anti konvulsan dan kortikosteroid dapat diberikan pada penderita ensefalitis toksoplasma. Anti konvulsan diberikan bukan sebagai profilaksis melainkan untuk penderita yang memiliki riwayat kejang dan diberikan selama terapi fase akut. Sedangkan kortikosteroid digunakan untuk mengurangi edema sekitar fokus lesi otak dan dihentikan jika penderita mengalami perbaikan klinis atau hasil radiologi tidak menunjukkan edema.¹⁷

Terdapat dua pertimbangan khusus terkait terapi ARV dan ibu hamil yang menderita ensefalitis toksoplasma. Walaupun belum terdapat kesepakatan mengenai inisiasi terapi ARV, mayoritas klinisi akan memulai terapi dua sampai tiga minggu setelah diagnosis toksoplasmosis ditegakkan. Untuk ibu hamil yang menderita toksoplasmosis maka regimen

utama dan alternatif pada infeksi fase akut serta terapi pemeliharaan kronik adalah sama dengan penderita yang tidak mengalami kehamilan. Perkecualian untuk terapi pirimetamin direkomendasikan pemakaiannya setelah trimester pertama. Untuk profilaksis primer regimen yang digunakan juga sama dengan penderita yang tidak mengalami kehamilan.¹⁷

Tabel 1. Obat dan dosis terapi fase akut dan pemeliharaan. Dimodifikasi dari: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV¹⁷

Tahap pengobatan	Regimen utama (obat dan dosis)	Regimen alternatif (obat dan dosis)
Fase akut	<p>Loading dose: pirimetamin 200 mg PO, selanjutnya disesuaikan dengan berat badan (BB): BB ≤ 60 kg: pirimetamin 50 mg/hari PO + sulfadiazine 4x1000 mg PO + leucovorin 10-25 mg/hari, PO BB > 60 kg: pirimetamin 75 mg/hari PO + sulfadiazine 4x1000 mg, PO + leucovorin 10-25 mg/hari, PO</p>	<p>Pirimetamin+leukovorin (dosis sama dengan regimen utama)* + klindamisin 4x600 mg, PO/IV Atau, TMP-SMX (TMP 5 mg/KgBB dan SMX 25 mg/KgBB), PO/IV Atau, Atovaquone 2x1500 mg PO + pirimetamin + leukovorin* Atau, Atovaquone 2x1500 mg, PO + sulfadiazine 4x1000 mg, PO Atau, Atovaquone 2x1500 mg, PO</p>
Fase pemeliharaan	<p>Pirimetamin 25-50 mg/hari, PO + sulfadiazine 2000-4000 mg/hari, PO (terbagi 2-4 dosis) + leucovorin 10-25 mg/hari, PO</p>	<p>Klindamisin 3x600 mg/hari, PO + Pirimetamin 25-50 mg/hari, PO + leucovorin 10-25 mg/hari, PO + pentamidin aerosol Atau, TMP-SMX 2x960 mg/hari atau 1x960 mg/hari, PO Atau, Atovaquone 2x750 mg-1500 mg/hari, PO + Pirimetamin 25 mg/hari, PO + leucovorin 10 mg/hari, PO Atau, Atovaquone 2x750 mg-1500 mg/hari, PO + sulfadiazine 2000-4000 mg/hari, PO (terbagi 2-4 dosis) Atau, Atovaquone 2x750 mg-1500 mg/hari, PO</p>

Pencegahan

Dalam mencegah *T.gondii* sebagai penyebab infeksi, maka diperlukan pencegahan terhadap pajanan dan penyakit (profilaksis primer). Pencegahan ditujukan untuk mencegah terjadinya infeksi pada kondisi imunodefisiensi dan infeksi kongenital, mencegah pembentukan kista di jaringan hewan yang dikonsumsi serta mencegah penyebaran ookista di lingkungan.^{17,18}

Profilaksis primer diberikan jika penderita dengan anti-toxoplasma IgG positif dan jumlah CD4 dibawah 200 sel/ μ l dan dihentikan jika jumlah CD4 diatas 200 sel/ μ l selama lebih dari 3 bulan dengan pengobatan ARV. Penderita yang berisiko terhadap toksoplasmosis juga berisiko terhadap PCP sehingga terapi profilaksis tidak hanya ditujukan kepada toksoplasmosis saja. Regimen utama yang diberikan adalah TMP-SMX. Regimen alternatif digunakan jika penderita alergi terhadap sulfa adalah dapson yang dikombinasikan dengan pirimetamin dan leucovorin. Selain itu atovaquone dengan atau tanpa pirimetamin dan leucovorin juga dapat digunakan sebagai alternatif. Profilaksis diberikan kembali jika jumlah

CD4 dibawah 100 sel/ μ l atau jika jumlah CD4 100-200 sel/ μ l dengan viral load yang masih terdeteksi dalam darah. (Tabel 2)¹⁷

Beberapa pencegahan pajanan tersebut adalah hewan peliharaan kucing diberikan makanan khusus kucing dan jangan diberikan daging mentah, melatih kucing untuk menggunakan pasir kucing, mengganti pasir kucing setiap hari, mencegah kucing tidak berkeliaran diluar rumah, menggunakan sarung tangan ketika mengganti pasir kucing, menggunakan sarung tangan ketika berkebun atau aktifitas yang berhubungan dengan tanah, menutup tempat pasir, mencuci sayuran dan buah-buahan dengan baik, tidak mengkonsumsi daging kurang matang atau mentah, membekukan daging dua hari sebelum dikonsumsi pada suhu -12°C atau lebih rendah, memasak daging unggas minimal suhu 74°C atau suhu 71°C untuk daging sapi atau 63°C untuk potongan daging lainnya serta didiamkan 3 menit sebelum di konsumsi, mencuci peralatan yang digunakan untuk mengolah daging mentah, menghindari minum air mentah dan selalu mencuci tangan.¹⁸

Tabel.2 Obat dan dosis profilaksis primer. Dimodifikasi dari: Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV¹⁷

Profilaksis	Regimen utama (obat dan dosis)	Regimen alternatif (obat dan dosis)
Primer	TMP-SMX 1x960 mg, PO	TMP-SMX 1x960 mg, seminggu tiga kali, PO atau TMP-SMX 1x480 mg/hari atau Dapsone 1x50 mg/hari, PO + seminggu sekali Pirimetamin 50 mg/hari, PO + leucovorin 25 mg, PO atau Dapsone 200 mg, PO + Pirimetamin 50 mg, PO + leucovorin 25 mg, PO seminggu sekali atau Atovaquone 1x1500 mg/hari, PO + Pirimetamin 25 mg/hari, PO + leucovorin 10 mg/hari, PO atau Atovaquone 1x1500 mg/hari

Kesimpulan

Infeksi toksoplasma pada ODHA merupakan bagian dari infeksi oportunistik yang umum ditemukan. Reaktivasi dari infeksi laten menyebabkan terjadinya ensefalitis toksoplasma pada ODHA sehingga diperlukan beberapa modalitas yang dapat menegakkan diagnosis baik secara *definite* atau *presumptive*. Beberapa modalitas tersebut adalah manifestasi klinis, pemeriksaan radiologi dan laboratorium. ODHA dengan hasil positif serum anti-toksoplasma IgG disertai penurunan jumlah CD4 dibawah 200 sel/ μ l memiliki risiko infeksi ensefalitis toksoplasma sehingga pemberian profilaksis primer wajib diberikan. Jika penderita mengalami infeksi maka terapi fase akut dan terapi pemeliharaan harus diberikan. Pencegahan merupakan hal yang penting bagi ODHA agar tidak mengalami infeksi oportunistik maupun kekambuhan terhadap infeksi.

Daftar Pustaka

1. Azovtseva O V., Viktorova EA, Bakulina CG, Shelomov AS, Trofimova TN. Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients over 2015-2018 (a case study of Russia). *Epidemiol Infect.* 2020;2018:1-6.
2. Bondarenko A V., Katsapov D V., Gavrylov A V., Didova T V., Nahorny IA. Immunodiagnosics of cerebral toxoplasmosis depending on permeability of blood-brain barrier. *Wiad Lek.* 2020;73:285-288.
3. Elsheikha HM, Marra CM, Zhu XQ. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management of cerebral toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev.* 2020;34:1-28.
4. Vidal JE. HIV-related cerebral toxoplasmosis revisited: current concepts and controversies of an old disease. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2019;18:1-20.
5. Schlüter D, Barragan A. Advances and challenges in understanding cerebral toxoplasmosis. *Front Immunol.* 2019;10:1-13.
6. Marra CM. Central nervous system infection with *Toxoplasma gondii*. *Handb Clin Neurol.* 2018;152:117-122.
7. Pleyer U, Groß U, Schlüter D, Wilking H, Seeber F. Toxoplasmosis in Germany—epidemiology, diagnosis, risk factors, and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116:435-444.
8. Basavaraju A. Toxoplasmosis in HIV infection: an overview. *Trop Parasitol.* 2016;6:129-135.
9. Wang ZD, Wang SC, Liu HH, Ma HY, Li ZY, Wei F, et al. Prevalence and burden of *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV.* 2017;4:e177-88.
10. Safarpour H, Cevik M, Zarean M, Barac A, Hatam-Nahavandi K, Rahimi MT, et al. Global status of *Toxoplasma gondii* infection and associated risk factors in people living with HIV. *Aids.* 2020;34:469-74.
11. Wohlfert EA, Blader IJ, Wilson EH. Brains and brawn: *Toxoplasma* infections of the central nervous system and skeletal muscle. *Trends Parasitol.* 2017;33:519-531.
12. Fard SA, Khajeh A, Khosravi A, Mirshekar A, Masoumi S, Tabasi F, et al. Fulminant and diffuse cerebral toxoplasmosis as the first manifestation of HIV infection: A case presentation and review of the literature. *Am J Case Rep.* 2020;21:1-6.
13. Rey M-F, Mary C, Sanguinetti D, Ranque S, Bartoli C, L'Ollivier C. Successful treatment of pulmonary and cerebral toxoplasmosis associated with pneumocystis pneumonia in an HIV patient. *Diseases.* 2017;5:1-5.
14. Toffel S, Velez L, Trejo-Lopez J, Beal SG, Kresak JL. Educational case: opportunistic infections of the central nervous system. *Acad Pathol.* 2020;7:1-6.
15. Ramírez M de la LG, Orozco LVS, Ramírez CGT. The Laboratory Diagnosis in *Toxoplasma* Infection. In: Isin A, editor. *Toxoplasmosis.* Croatia: InTech; 2017. p. 89-99.
16. Soleymani E, Babamahmoodi F, Davoodi L, Marofi A, Nooshirvanpour P. Toxoplasmic encephalitis in an AIDS patient with normal CD4 count: A case report. *Iran J Parasitol.* 2018;13:317-322.
17. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Inf.2017.Available from: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Accessed

18. Smith NC, Goulart C, Hayward JA, Kupz A, Miller CM, van Dooren GG. Control of human toxoplasmosis. *Int J Parasitol.* 2021;51:95-121.