REVIEW

DEMENSIA TERKAIT INFEKSI

INFECTION-ASSOCIATED DEMENTIA

Herpan Syafii Harahap, Sri Budhi Rianawati**

*Laboratorium Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang, Indonesia

pISSN : 2407-6724 • eISSN : 2442-5001 • <http://dx.doi.org/10.21776/ub.mnj.2015.001.01.6> • MNJ.2015;1(1):28-35

• Received 24 February 2014 • Reviewed 24 April 2014 • Accepted 24 June 2014

ABSTRAK

Infeksi SSP dapat menyebabkan terjadinya penurunan fungsi kognitif dengan spektrum yang luas, mulai dari gangguan kognitif ringan (*mild cognitive impairment*) hingga gangguan kognitif yang berat berupa demensia terkait infeksi (*infection-associated dementia*). Demensia terkait infeksi adalah demensia yang berkembang bersama-sama atau setelah terjadinya infeksi SSP, dengan berbagai macam etiologi agen penyebab infeksi. Berbagai hasil observasi menunjukkan bahwa demensia terkait infeksi cenderung berkembang sebagai respon neuronal sekunder terhadap aktivasi sel-sel kekebalan di otak yang diaktivasi oleh agen infeksi. Pemeriksaan dengan tes neuropsikologis skrining dan formal merupakan modalitas yang paling penting untuk menegakkan diagnosis demensia terkait infeksi. Ketersediaan teknik pemeriksaan radiologi fungsional juga sangat membantu dalam melihat fungsi jaringan otak dan memvisualisasikan aktivitas otak secara *in vivo*. Modalitas terapi untuk demensia terkait infeksi saat ini masih sama dengan demensia oleh penyebab yang lain, meliputi terapi non-farmakologik dan farmakologik dengan bukti klinis yang bervariasi.

Kata kunci: Demensia terkait infeksi, inflamasi, neurodegenerasi, tes neuropsikologis

ABSTRACT

Central nervous system infection may decrease cognitive function in broad spectrum, ranged from mild cognitive impairment to infection-associated dementia. Infection-associated dementia is a dementia which develops concomitantly or lately after central nervous system infection by any microorganism. Some study showed infection-associated dementia was likely developing as the secondary neuronal response to the activation of immune cell in the brain activated by infectious agent. Screening and formal neuropsychological testing are the most important examination modalities for the diagnosis of infection-associated dementia. The availability of functional radiological examination techniques are useful for identifying of brain function and visualizing the brain activities in vivo. The recent modality treatments for infection-associated dementia are insignificantly different with the modality treatments for other dementia. These treatment are consists of pharmacological and non-pharmacological treatments.

Keywords: *Infection-associated dementia, inflammatory process, neurodegeneration, neuropsychological tests*

Korespondensi: herpanharahap@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Demensia terkait infeksi (*infection-associated dementia*) adalah demensia yang berkembang bersama-sama atau setelah terjadinya infeksi SSP, dengan berbagai macam etiologi agen penyebab infeksi. Epidemiologi demensia terkait infeksi yang terdokumentasikan dengan baik saat ini adalah demensia terkait HIV-1 (*HIV-1 associated dementia*/HAD). Prevalensi HAD di Asia Pasifik sebesar 12%, di Afrika Selatan dan Uganda masing-masing sebesar 25,4% dan 31%, dan di negara maju sebesar 10%.^{1,2,3} Demensia terkait infeksi dengan agen infeksi selain HIV-1 saat ini masih belum didokumentasikan dengan baik, sehingga umumnya ditemukan secara sporadis.⁴

Patofisiologi terjadinya demensia terkait infeksi masih jelas. Peran infeksi SSP terhadap proses neurodegenerasi yang mendasari terjadinya demensia terkait infeksi dari berbagai literatur yang ada bersifat asosiatif. Berbagai agen infeksi menyebabkan infeksi pada SSP dengan memanfaatkan faktor virulensi yang dimilikinya.⁴ Dengan faktor virulensi tersebut, agen infeksi mampu menginduksi respon inflamasi di otak dengan akibat terjadinya proses neurodegenerasi, suatu proses yang mengakibatkan terjadinya demensia.⁵

Penegakan diagnosis demensia terkait infeksi cukup sulit karena banyak kondisi medis yang menjadi diagnosis banding demensia terkait infeksi, diantaranya adalah depresi, penyalahgunaan obat, serta bentuk lain dari demensia seperti penyakit Alzheimer dan demensia vaskuler.⁶ Penegakan diagnosis demensia terkait infeksi merujuk pada *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision* (DSM-IV-TR). Dalam DSM-IV-TR, demensia terkait infeksi masuk dalam kriteria diagnosis demensia akibat kondisi medis lain.⁷ Pemeriksaan penunjang yang bisa digunakan yaitu tes neuropsikologis, pemeriksaan laboratorium, dan pemeriksaan radiologis.⁸ Terapi untuk demensia terkait infeksi secara umum sama dengan terapi untuk terapi demensia pada umumnya, meliputi terapi non-farmakologik dan farmakologik.⁹

Tujuan penulisan artikel ini adalah untuk membahas aspek klinik demensia terkait infeksi, meliputi definisi, epidemiologi, etiologi, patofisiologi, manifestasi klinik, penegakan

diagnosis, terapi, dan prognosis demensia terkait infeksi.

DISKUSI

Definisi. Infeksi sistem saraf pusat (SSP) dapat menimbulkan komplikasi berupa penurunan fungsi kognitif dengan spektrum yang luas, mulai dari gangguan kognitif ringan (*mild cognitive impairment*/MCI) hingga gangguan kognitif yang berat berupa demensia terkait infeksi (*infection-associated dementia*). Demensia terkait infeksi dapat berkembang bersama-sama atau setelah terjadinya infeksi SSP oleh berbagai agen infeksi. Pasca infeksi SSP, inflamasi yang berlebihan akibat mikroglia yang teraktivasi dapat terus berlanjut meskipun agen infeksi telah dieradikasi.⁵

Agen infeksi, baik bakteri, virus, *protozoa*, *spirochaeta*, maupun fungi, dapat secara tunggal atau bersama-sama menyebabkan infeksi otak sebelum berkembangnya demensia.⁴

Epidemiologi. Prevalensi demensia terkait infeksi saat ini belum terdokumentasikan dengan baik, kecuali untuk HAD, sehingga demensia terkait infeksi umumnya ditemukan secara sporadis. Secara umum prevalensi demensia terkait infeksi berkorelasi dengan prevalensi infeksi SSP. Pasca ditemukannya antimikroba, secara umum kejadian infeksi SSP menurun secara signifikan, sehingga kejadian demensia terkait infeksi cenderung menurun dan ditemukan secara sporadis.⁴

HIV-1 associated dementia (HAD), seperti disebutkan sebelumnya telah didokumentasikan dengan cukup baik. Epidemi infeksi HIV/AIDS saat ini menjadi masalah kesehatan dan sosial yang utama. Lebih dari 95% kasus AIDS ditemukan di negara berkembang.⁹ Data WHO menunjukkan setiap tahun jumlah individu terinfeksi HIV-1 terus meningkat. Tahun 2010, jumlah individu terinfeksi HIV-1 sebanyak 34 juta jiwa.¹⁰ Laporan mengenai prevalensi HAD untuk tiap-tiap wilayah bervariasi. Studi di Asia Pasifik menunjukkan bahwa prevalensi HAD sebesar 12%, di Afrika Selatan sebesar 25,4%, di Uganda sebesar 31%, dan di negara maju diperkirakan sebesar 10%.^{1,2,3} Rendahnya prevalensi HAD di negara maju tersebut berkaitan dengan meningkatnya penggunaan *antiretroviral treatment* (ART), namun penurunan angka kejadian HAD tersebut digantikan oleh meningkatnya angka kejadian gangguan kognitif yang lebih ringan terkait

dengan infeksi HIV-1.¹¹ Pada penderita infeksi HIV-1 tahap lanjut, gangguan kognitif akibat infeksi virus tersebut diperkirakan sebesar 20% kasus. Saat ini masih diperlukan data epidemiologik yang lebih baik, terutama untuk negara berkembang karena laporan yang ada masih bervariasi.⁹

Etiologi. Etiologi demensia terkait infeksi adalah semua agen penyebab infeksi pada SSP, yaitu dapat berupa bakteri, virus, *protozoa*, *spirochaeta*, maupun fungi, yang dapat secara tunggal atau bersama-sama menyebabkan terjadinya infeksi otak sebelum berkembangnya demensia.⁴ *Mycobacterium tuberculosis* merupakan penyebab penting meningoensefalitis atau tuberkuloma, terutama pada pasien dengan kondisi immunosupresi, misalnya pasien dengan infeksi HIV-1.⁹ *Enterovirus*, *arbovirus*, *herpes virus*, *prion protein* bentuk patogenik (PrP^{Sc}) penyebab penyakit *sporadic Cruetzfeldt-Jacob disease* (sCJD), dan HIV-1 adalah beberapa kelompok virus yang sering menyebabkan ensefalitis. *Enterovirus* merupakan penyebab utama meningitis viral. *Enterovirus* penyebab ensefalitis viral diantaranya adalah *coxsackievirus*, *echovirus*, *poliovirus*, dan *human enterovirus* 68 hingga 70. Virus dari golongan herpes yang sering menyebabkan meningoensefalitis viral adalah *herpes simplex virus type 2* (HSV-2), *Epstein-Barr virus*, dan *varicella-zoster virus* (VZV).⁹ Saat ini mulai banyak diteliti mengenai keterkaitan infeksi virus herpes simpleks dengan kejadian penyakit Alzheimer.¹² *Prion protein* bentuk patogen (PrP^{Sc}) merupakan penyebab terjadinya *Cruetzfeldt-Jacob disease* (CJD) yang ditandai dengan demensia progresif.¹³

Plasmodium falciparum dan *Toxoplasma gondii* merupakan *protozoa* penyebab penting kerusakan jaringan otak. *Plasmodium falciparum* dapat menimbulkan komplikasi berupa malaria serebral.¹⁴ *Toxoplasma gondii* merupakan penyebab penting infeksi oportunistik di otak, terutama pada pasien terinfeksi HIV-1.^{15,16,17} *Treponema pallidum* dan *Borrelia burgdoferi* merupakan *spirochaeta* yang bersifat neurotropik dan dapat menyebabkan terjadinya demensia, atrofi korteks, dan deposisi amiloid.¹⁸ *Cryptococcus neoformans* merupakan fungi penyebab meningitis fungal yang paling sering dan penting pada populasi pengidap HIV-1.⁹

Patofisiologi. Berbagai agen infeksi, baik bakteri, virus, *protozoa*, *spirochaeta*, maupun fungi pada kondisi tertentu mampu menginfeksi otak melalui

berbagai mekanisme spesifik dengan memanfaatkan berbagai faktor virulensi. Agen infeksi dari golongan bakteri mengandung *lipopolysaccharide* (LPS), *teichoic acid*, *peptidoglycan*, dan toksin bakteri yang mampu menginduksi pelepasan mediator proinflamasi, ekspresi faktor kemotaktik, dan ekspresi molekul adhesi. *Mycobacterium tuberculosis* mampu bertahan hidup didalam makrofag/monosit, sehingga dapat menyebar secara hematogen ke ekstrapulmoner, termasuk SSP.⁹ Virus HIV-1 mampu menginfeksi makrofag, mikroglia, dan astrosit, dan mampu menghasilkan protein toksik seperti gp120 dan *Tat*.⁵ *Prion protein* bentuk patogenik (PrP^{Sc}) memiliki gugus *glycosylphosphatidylinositol* (GPI) yang memfasilitasi melekatnya *prion protein* pada membran sel neuron.^{13,19} *Plasmodium falciparum* dalam eritrosit terinfeksi mampu menghasilkan protein antigenik *Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein-1* (PfEMP1) yang memediasi terjadinya *cytoadherence*.¹⁴ *Toxoplasma gondii* mampu membentuk kista, menembus dinding sel *host* dan bereplikasi didalam sel *host*,^{16,20} dan memiliki protein permukaan yang memediasi melekatnya parasit tersebut pada dinding leukosit dan menyebar ke berbagai organ, termasuk otak.^{21,22} *Cryptococcus neoformans* memiliki kapsul *polysaccharide* sebagai faktor virulensinya.⁹

Berbagai karakteristik spesifik yang dimiliki oleh agen infeksi diatas mampu menginduksi respon inflamasi di otak, yang ditandai dengan disfungsi sawar darah-otak, terjadinya migrasi sel-sel keradangan ke jaringan otak, dan peningkatan produksi sitokin proinflamasi di otak. Kondisi tersebut akan mengaktifasi mikroglia dan astrosit di jaringan otak sehingga terjadi produksi radikal bebas dan semakin meningkatnya produksi sitokin proinflamasi. Hasil akhir dari semua proses diatas adalah berlangsungnya proses neurodegenerasi, suatu proses yang mengarah pada kondisi demensia.⁵

Bakteri mampu mencapai otak melalui beberapa cara, antara lain melalui penyebaran langsung dari fokus infeksi di struktur kranial dan penyebaran yang terjadi setelah trauma kepala. HIV-1, *Toxoplasma gondii*, dan *Mycobacterium tuberculosis* menggunakan limfosit dan/atau monosit/makrofag untuk mencapai jaringan otak.⁹

Plasmodium falciparum menggunakan mekanisme *cytoadherence* untuk dapat menyebabkan patologi di otak.¹⁴

Tabel 1. Perbedaan demensia kortikal dan subkortikal.⁶

No	Karakteristik	Demensia	
		Subkortikal	Kortikal
1	Bahasa	Afasia (-)	Afasia (+)
2	Memori	Gangguan daya ingat (<i>recall/retrieval</i>) > pengenalan (<i>recognition/encoding</i>)	Daya ingat dan pengenalan terganggu
3	Atensi	Terganggu	Terganggu
4	Ketrampilan visuospasial	Terganggu	Terganggu
5	Kalkulasi	Normal	Terganggu
6	Fungsi eksekutif	Derajat gangguan tidak konsisten dengan fungsi yang lain	Derajat gangguan konsisten dengan gangguan fungsi yang lain
7	Kecepatan pemrosesan kognitif (<i>speed of cognitive processing</i>)	Lambat	Normal
8	Bicara (<i>speech</i>)	Disartria	Normal
9	Postur	Membungkuk	Tegak
10	Koordinasi	Terganggu	Normal
11	Kecepatan dan kontrol motorik	Lambat	Normal
12	Gerakan abnormal	Korea, tremor, <i>tics</i> , distonia	Tidak ada
13	Abstraksi	Terganggu	Terganggu

Makrofag/monosit dan mikroglia merupakan faktor penting dalam neuropatogenesis infeksi SSP, yaitu dengan cara meningkatkan lalu lintas agen infeksi kedalam SSP dan menjadi *reservoir* bagi agen infeksi tersebut.²³ Suatu observasi menunjukkan bahwa gejala klinis demensia terkait infeksi berkorelasi dengan mikroglia yang teraktivasi.²⁴

Dalam suatu penelitian diketahui bahwa derajat beratnya demensia terkait infeksi juga ditentukan oleh jumlah astrosit yang teraktivasi.²⁵ Astrosit mampu menghasilkan mediator inflamasi penyebab terjadinya

disrupsi homeostasis neuronal, sehingga aktivasi astrosit ikut berkontribusi terhadap terjadinya neuropatologi yang terkait dengan infeksi SSP.^{9,25}

Tabel 2. Perbedaan demensia dan pseudodemensia⁶

Karakteristik	Pseudodemensia	Demensia
Perjalanan penyakit:		
• Kesadaran keluarga terhadap adanya gejala pada pasien	Disadari	Tidak disadari
• Onset	Mudah ditentukan	Sulit ditentukan
• Durasi gejala sebelum diterapi	Pendek	Lama
• Progresi gejala	Cepat (+)	Lambat (-)
• Riwayat psikiatrik		
Keluhan		
• Keluhan kognitif	Menonjol	dan Samar
• Keluhan rasa detail tidak mampu	Menonjol	Menyangkal
• Upaya menyelesaikan tugas sederhana	Kecil	Besar
Gejala terkait disfungsi memori, kognitif, dan intelektual		
• Atensi dan konsentrasi	Tetap	Menurun
• Penyelesaian tugas dengan tingkat kesulitan sama	Bervariasi	Konsisten

Saat ini diketahui terdapat dua mekanisme kerusakan neuron pada infeksi SSP, yaitu neurotoksisitas langsung dan tidak langsung. Neurotoksisitas langsung diperantarai oleh protein spesifik agen infeksi, misalnya gp120 dan protein *Tat* pada infeksi HIV-1. Sedangkan neurotoksisitas tidak langsung diperantarai oleh faktor-faktor terlarut yang dilepaskan oleh makrofag dan mikroglia yang terinfeksi dan/atau teraktivasi, seperti *quinolinic acid*, TNF- α , ROS, dan berbagai macam sitokin.²⁶ Kerusakan neuron tersebut selanjutnya mencetuskan terjadinya disfungsi dan kematian sel neuron dan glia.²⁴

Mediator proinflamasi juga mengganggu ambilan glutamat oleh astrosit, sehingga terjadi aktivasi reseptor NMDA dan stres oksidatif. Indikator patologis dari kerusakan dan kematian neuron

berhubungan erat dengan terdapatnya makrofag dan mikroglia yang teraktivasi.²⁷

Peran deposisi A β dalam patogenesis demensia terkait infeksi telah dibuktikan oleh beberapa penelitian, misalnya pada infeksi HIV-1, virus herpes simpleks, *prion protein* bentuk patogenik (PrP^{Sc}), *Treponema pallidum*, dan *Borrelia burgdoferi*. Suatu penelitian menunjukkan bahwa pembentukan plak A β prevalensinya secara signifikan lebih besar pada kelompok yang terinfeksi HIV-1 dibandingkan dengan kontrol.²⁸ Observasi terakhir juga menunjukkan bahwa *Treponema pallidum* dan *Borrelia burgdoferi* mengandung protein amiloidogenik.¹⁸ Virus herpes simpleks juga diketahui mampu meningkatkan deposisi A β dan fosforilasi protein *tau*, sehingga virus ini dianggap sebagai faktor resiko untuk terjadinya penyakit Alzheimer.¹²

Manifestasi Klinik. Individu dengan riwayat infeksi SSP rentan untuk mengalami perkembangan penyakit menjadi demensia yang progresif. Manifestasi klinis demensia terkait infeksi seringkali bersifat stereotipik, berkembang dalam beberapa bulan, dan kadang-kadang mengalami perjalanan yang lebih fulminan. Domain yang dapat terkena pada demensia terkait infeksi adalah pada domain fungsi eksekutif, kecepatan pemrosesan informasi, atensi/*working memory*, kecepatan motorik, mempelajari informasi baru, dan pemanggilan informasi baru (*retrieval*).^{11,29} Gejala awal dapat ringan dan kadang-kadang tidak tampak dan seringkali pasien oleh dokter didiagnosis depresi.^{9,30} Demensia terkait infeksi dapat merupakan demensia kortikal maupun subkortikal. Demensia kortikal memiliki perjalanan penyakit yang mirip dengan penyakit Alzheimer. Kondisi yang dapat menyebabkan terjadinya demensia kortikal terkait infeksi diantaranya adalah virus herpes simpleks, *prion protein* bentuk patogenik (PrP^{Sc}), *Treponema pallidum*, dan *Borrelia burgdoferi*.^{12,13,18} Kondisi yang dapat menyebabkan terjadinya demensia subkortikal terkait infeksi adalah meningitis kriptokokal, infeksi HIV-1, *prion protein* bentuk patogenik (PrP^{Sc}), dan ensefalitis oleh infeksi CMV.^{9,30}

Karena demensia terus berkembang, maka defisit yang muncul juga akan semakin berkembang, termasuk diantaranya adalah demensia global. Perjalanan demensia terkait infeksi sendiri bervariasi dan beberapa pasien masih tetap stabil

selama periode waktu yang lama.²⁷ Bentuk yang lebih ringan seringkali menjadi penanda awal untuk berkembangnya suatu demensia terkait infeksi.⁹

Pemeriksaan Fisik. Pemeriksaan fisik umum merupakan komponen rutin untuk tatalaksana demensia. Pemeriksaan ini diawali dengan penilaian tanda vital (*vital signs*) yang meliputi kesadaran, tekanan darah, nadi, frekuensi pernapasan, dan suhu tubuh. Pemeriksaan pada sistem organ dilakukan dengan teliti untuk menyingkirkan kondisi-kondisi ekstrakranial yang berpotensi menyebabkan disfungsi otak. Pemeriksaan fisik umum juga bisa menunjukkan penyakit sistemik yang berkaitan dengan proses spesifik di SSP, misalnya infeksi tuberkulosis di paru dapat berkaitan dengan meningitis tuberkulosis.⁶ Pasien demensia terkait infeksi dapat menunjukkan temuan defisit neurologis fokal berupa defisit motorik, paralisis saraf kranial, gangguan gerak (*movement disorders*), dismetria, gangguan lapangan pandang, dan afasia.^{16,20} Pasien dengan disfungsi kortikal yang difus dapat mengalami gejala neurologis fokal akibat progresivitas penyakit infeksi. Perubahan kondisi tersebut tidak hanya disebabkan oleh *necrotizing encephalitis* akibat invasi agen infeksi secara langsung, tetapi juga bisa akibat komplikasi infeksi, seperti vaskulitis, edema, dan perdarahan intrakranial. Onset penyakit juga bisa bervariasi, bisa insidius selama beberapa minggu hingga timbul kondisi kebingungan akut (*acute confusional state*) dengan defisit fokal yang fulminan, termasuk hemiparesis/hemiplegia, gangguan lapang pandang, nyeri kepala, dan kejang fokal. Keterlibatan batang otak akan menimbulkan berbagai disfungsi neurologis, termasuk paralisis saraf kranial.¹⁶

Tes Neuropsikologis. Penilaian area-area fungsi kognitif umumnya dilakukan dengan menggunakan berbagai tes neuropsikologis, baik tes yang hanya digunakan untuk skrining maupun tes yang bersifat formal (Campbell, 2013; Lopes *et al.*, 2009; Valcour *et al.*, 2011; Robbins *et al.*, 2011).^{2,31,32,33} Pemeriksaan neuropsikologi merupakan alat yang paling penting untuk mendiagnosis dan mengkategorikan efek infeksi terhadap SSP. Pada kondisi dengan sumber daya terbatas, dimana teknologi *neuroimaging* yang memadai tidak tersedia, maka karakterisasi fungsi kognitif melalui pemeriksaan neurokognitif sangat penting untuk keberhasilan diagnosis dan pengobatan. Kita perlu

sadari bahwa penggunaan tes dan instrumen skrining neuropsikologi masih sangat bervariasi pada tiap-tiap hasil penelitian.³⁴ Tes neuropsikologis untuk skrining meliputi *mini mental state examination* (MMSE), *clock drawing test* (CDT), dan *International HIV dementia scale* (IHDS). Tes neuropsikologis formal meliputi *forward digit span test* dan *backward digit span test*, *constructional praxis*, *verbal fluency test*, *Boston naming test* (BNT), *word list memory task*, *word list memory recall*, *word list recognition*, *recall of constructional praxis*, dan *trailmaking test* (TMT) A dan B.³⁵

Gambar 1. Patofisiologi infeksi otak oleh agen infeksi¹⁴

Gambar 2. Peran respon inflamasi terhadap terjadinya gangguan fungsi kognitif²⁴

Pemeriksaan Laboratorium. Pemeriksaan laboratorium, selain dikerjakan untuk membantu menegaskan diagnosis demensia terkait infeksi, juga untuk mengevaluasi keberadaan kondisi medis yang mendasari terjadinya demensia terkait infeksi dan dapat diterapi. Penelitian terakhir sebenarnya menunjukkan bahwa “demensia yang dapat terkoreksi” hanya sekitar 1% dari seluruh kasus demensia. Namun konsensus terakhir mengenai penilaian dan pengobatan demensia telah melihat adanya bukti pentingnya investigasi laboratorium dalam memperbaiki prognosis demensia. Pemeriksaan laboratorium dasar yang direkomendasikan untuk semua pasien demensia antara lain hitung darah lengkap, TSH, elektrolit

serum (termasuk kalsium), pemeriksaan kadar vitamin B12 dan asam folat serum, dan gula darah puasa. Pemeriksaan laboratorium lain dikerjakan secara selektif, misalnya tes serologis atau penanda untuk berbagai agen infeksi.⁸ Penanda yang bisa dipertimbangkan untuk digunakan sebagai penunjang diagnosis demensia adalah kadar Aβ (terutama kadar Aβ₄₂), total protein tau (*t-tau*), dan protein tau terfosforilasi (*p-tau*) dalam CSS.³⁶ Untuk penyakit *sporadic Cruetzfeldt-Jacob Disease* (sCJD), perlu dilakukan pemeriksaan protein 14-3-3 dalam CSS.¹³

Pemeriksaan Radiologi. Ketersediaan pemeriksaan radiologi dengan *CT scan* atau *MRI* memungkinkan penilaian pola struktur atrofi otak yang lebih detail. Saat ini juga terdapat teknik pemeriksaan radiologi yang digunakan untuk melihat fungsi jaringan otak dan bisa memvisualisasikan aktivitas otak secara *in vivo*. Modalitas pemeriksaan radiologi fungsional yang bisa digunakan antara lain *positron emission tomography* (PET) yang menggunakan *fluoro-D-2-deoxyglucose*, *single-photon emission computed tomography* (SPECT), *functional MRI* (fMRI), dan *MR spectroscopy*.⁸ Berbagai modalitas pemeriksaan radiologi fungsional tersebut diatas ketersediaannya terbatas dan masih belum direkomendasikan secara rutin untuk evaluasi diagnostik demensia.

Penegakan Diagnosis. Penegakan diagnosis demensia terkait infeksi didasarkan pada data yang diperoleh dari anamnesis mengenai riwayat medis yang lengkap, pemeriksaan fisik umum dan neurologis, dan pemeriksaan penunjang. Diagnosis demensia terkait infeksi umumnya dibuat setelah menyingkirkan penyebab lain yang mungkin, Diagnosis demensia terkait infeksi harus ditentukan dengan cara menilai semua area fungsi neurokognitif.^{3,37}

Untuk penegakan diagnosis demensia terkait infeksi, dokter merujuk pada *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision* (DSM-IV-TR).³⁷ Dalam DSM-IV-TR, demensia terkait infeksi masuk dalam kriteria diagnosis demensia akibat kondisi medis lain.

Diagnosis Banding. Diagnosis demensia terkait infeksi harus didiagnosis oleh dokter spesialis, terutama oleh dokter spesialis saraf. Diagnosis tersebut biasanya dibuat dengan menyingkirkan penyebab lain yang mungkin. Kondisi lain yang bisa menyerupai demensia terkait infeksi adalah bentuk

demensia yang lain, seperti penyakit Alzheimer dan demensia vaskuler, dan kondisi medis lain seperti PML, PCNSL, intoksikasi obat, dan depresi.⁹

Terapi. Terapi yang bisa diberikan pada pasien dengan demensia terkait infeksi meliputi terapi non-farmakologik dan terapi farmakologik. Terapi non-farmakologik yang direkomendasikan antara lain manajemen perilaku (*behavioral management*) (Rekomendasi B), stimulasi kognitif (*cognitive stimulation*) (Rekomendasi B), terapi orientasi realitas (*reality orientation therapy*) (Rekomendasi D), aktivitas rekreasi (*recreational activity*) (Rekomendasi B), dan program intervensi terhadap pengasuh pasien (*caregiver intervention programme*) (Rekomendasi B).³⁸

Terapi farmakologik yang direkomendasikan untuk diberikan adalah obat golongan *cholinesterase inhibitor*, yaitu *donepezil* (Rekomendasi B), *galantamine* (Rekomendasi B), dan *rivastigmine* (Rekomendasi B). *Memantine* (NMDA receptor antagonist) dan *ginkgo* bisa dipertimbangkan penggunaannya, namun saat ini masih belum direkomendasikan.³⁸ Meskipun belum direkomendasikan, penggunaan *memantine* untuk pengobatan penurunan fungsi kognitif pada pasien demensia saat ini telah mendapatkan persetujuan dari FDA.³⁹

Prognosis. Onset usia dan kecepatan deteriorasi bervariasi, tergantung tipe demensia dan kategori diagnostik individualnya. Sekali pasien didiagnosis demensia, maka pasien tersebut harus mendapatkan penanganan medis dan neurologis secara lengkap. Hal ini disebabkan karena 10-15% pasien demensia memiliki kondisi dengan potensi reversibel jika pengobatannya diinisiasi sebelum kerusakan otak yang permanen terjadi. Regresi gejala masih mungkin terjadi pada demensia yang reversibel jika pengobatan diinisiasi lebih dini.⁶

SIMPULAN

Infeksi SSP dapat menyebabkan terjadinya penurunan fungsi kognitif dengan spektrum yang luas, mulai dari gangguan kognitif ringan (*mild cognitive impairment*) hingga gangguan kognitif yang berat berupa demensia terkait infeksi (*infection-associated dementia*). Demensia terkait infeksi diduga terjadi akibat serangkaian proses yang meliputi proses inflamasi, eksitotoksitas glutamat, dan akumulasi radikal bebas, yang selanjutnya menyebabkan terjadinya proses

neurodegenerasi. Berbagai hasil observasi menunjukkan bahwa demensia terkait infeksi cenderung berkembang sebagai respon neuronal sekunder terhadap aktivasi sel-sel kekebalan di otak yang diaktivasi oleh agen infeksi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Chan LG, Kandiah N, Chua A. HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) in a South Asian population - contextual application of the 2007 criteria. *BMJ Open* 2012;2:e000662.
2. Robbins RN, et al. Screening for HIV-Associated Dementia in South Africa: Potentials and Pitfalls of Task-Shifting. *AIDS PATIENT CARE and STDs* 2011; 25(10):587-592.
3. Ghafouri M, Amini S, Khalili K, Sawaya BE. HIV-1 associated dementia: symptoms and causes. *Retrovirology* 2006; 3:28-39.
4. Almeida OP, Lautenschlager NT. Dementia associated with infectious disease. *Int Psychogeriatr* 2005;17(1):65-77.
5. Wang T, Rumbaugh JA, Nath A. Viruses and the brain: from inflammation to dementia. *Clinical Science* 2006;110: 393-407.
6. Sadock BJ, Sadock VA. 2007. *Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry*. Tenth edition. USA: Lippincott Williams and Wilkins. p330-338.
7. Griffin PT, Gerhardstein K. Cognitive testing in HIV/AIDS: A case for early assessment. *Fall* 2010;22(4):6-9.
8. Feldman HH, et al. Diagnosis and treatment of dementia: diagnosis. *CMAJ* 2008;178(7): 825-835.
9. Roos KL, et al. 2005. *Principles of Neurologic Infectious Disease*. USA: The McGraw-Hill Companies, Inc. p113-130.
10. WHO. 2011. Global HIV/AIDS Response: Epidemic update and health sector progress toward Universal Access. *Progress Report* 2011.
11. Duarte AG, Cikurel K, Simpson DM. Selected Neurologic Complications of HIV and Antiretroviral Therapy. *The PRN Notebook* 2006; 11(2): 24-29.
12. Carter CJ. Alzheimer's Disease: A Pathogenetic Autoimmune Disorder Caused by Herpes Simplex in a Gene-Dependent Manner. *International Journal of Alzheimer's Disease* 2010;10:1-17.

13. Imran M, Mahmood S. An overview of human prion diseases. *Virology Journal* 2011;8:559.
14. Idro R, Jenkins NE, Newton NE. Pathogenesis, clinical features, and neurological outcome of cerebral malaria. *Lancet Neurol* 2005;4:827-840.
15. Suzuki Y, Halonen S, Wang X, Wen X. 2007. Cerebral Toxoplasmosis: Pathogenesis and Host Resistance. In: *Toxoplasma gondii*. First edition. London: Elsevier. p 567-582.
16. Kasper LH. 2008. Toxoplasma Infection. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th edition. USA: McGraw-Hill Companies, Inc. p.1305-1308.
17. Gligley JP, Bhadra R, Khan IA. CD8 T cells and Toxoplasma gondii: a new paradigm. *Journal of Parasitology Research* 2011. pp1-9.
18. Miklossy J. 2008. Biology and neuropathology of dementia in syphilis and Lyme disease. In: *Handbook of Neurology*. USA: Elsevier B. V. p825-840.
19. Kovacs GG, Budka H. Molecular Pathology of Human Prion Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2009;10: 76-999.
20. Jayawardena S, Singh S, Burzyantseva O, Clarke H. Cerebral toxoplasmosis in adult patients with HIV infection. *Hospital Physician* 2008.pp 17-24.
21. Kim SK, Karasov A, Boothroyd JC. Bradyzoite-specific surface antigen SRS9 plays a role in maintaining *Toxoplasma gondii* persistence in the brain and in host control of parasite replication in the intestine. *Infection and Immunity* 2007; 75(4): 1626-1634.
22. Randall LM, Hunter CA. Parasite dissemination and the pathogenesis of toxoplasmosis. *European Journal of Microbiology and Immunology* 1 2011;1:3-9.
23. Hagberg L, et al. Cerebrospinal fluid neopterin: an informative biomarker of central nervous system immune activation in HIV-1 infection. *AIDS Research and Therapy* 2010; 7(1): 15.
24. Garsten M, et al. An Integrated Systems Analysis Implicates EGR1 Downregulation in Simian Immunodeficiency Virus Encephalitis-Induced Neural Dysfunction. *J Neurosci* 2009; 29(40):12467–12476.
25. Williams R, et al. Pro-inflammatory cytokines and HIV-1 synergistically enhance CXCL10 expression in human astrocytes. *Glia* 2009; 57(7): 734–743.
26. Lindl KA, et al. HIV-associated neurocognitive disorder: pathogenesis and therapeutic opportunities. *J Neuroimmune Pharmacol* 2010; 5(3):294-309.
27. Ellis R. HIV and antiretroviral therapy: impact on the central nervous system. *Prog Neurobiol* 2010; 91(2): 185-187.
28. Giunta B, et al. HIV-1 TAT Inhibits Microglial Phagocytosis of A β Peptide. *Int J Clin Exp Pathol* 2008;1: 260-275.
29. Schouten J, et al. HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART-era: a review. *AIDS* 2011;25:1-16.
30. Lawler K, et al. Neurocognitive impairment among HIV-positive individuals in Botswana: a pilot study. *J International AIDS Society* 2010; 13:15.
31. Campbell WW. 2013. *DeJong's The Neurologic Examination*. 6th Edition. USA: Lippincott Williams and Wilkins. p75-84.
32. Lopes M, Brucki SMD, Giampaoli V, Mansur LL. Semantic Verbal Fluency test in dementia: preliminary retrospective analysis. *Dement Neuropsychol* 2009;3(4):315-320.
33. Valcour V, et al. Screening for Cognitive Impairment in Human Immunodeficiency Virus. *CID* 2011;53(8): 836-842.
34. Robertson K, Liner J, Heaton R. Neuropsychological Assessment of HIV-Infected Populations in International Settings. *Neuropsychol Rev* 2009; 19:232–249.
35. Pokdi Fungsi Luhur. 2010. *Panduan Pemeriksaan Neurologi dan Neurobehavior*. Jakarta: PERDOSSI.
36. Humpel C. Identifying and validating biomarkers for Alzheimer's disease. *Trends in Biotechnology* 2011;29(1):20-31.
37. Woods SP, Moore DJ, Weber E, Grant I. Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychol Rev* 2009;19:152-168.
38. SIGN. 2006. Management of patients with dementia. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. p7-20.
39. Qaseem A, et al. Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann Intern Med*. 2008;148:370-378.