

**SKORING DIAGNOSTIK BERBASIS KLINIS DAN LABORATORIUM SEBAGAI
PREDIKTOR AWAL UNTUK MEMBEDAKAN MENINGITIS TUBERKULOSA
DAN MENINGITIS VIRAL PADA PASIEN USIA DEWASA DI RS SAIFUL**

ANWAR MALANG

PENELITIAN AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Spesialis Saraf**



Oleh :

**dr. Eko Aprilianto Handoko
NIM 148071200011002**

Pembimbing :

dr. Badrul Munir, Sp.S

dr. Dessika Rahmawati, Sp.S, M.Biomed

dr. Alidha Nur Rakhmani, M.Sc

**PROGRAM STUDI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG**

2019

DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN Error! Bookmark not defined.

TUGAS AKHIR Error! Bookmark not defined.

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN Error! Bookmark not defined.

KATA PENGANTAR Error! Bookmark not defined.

ABSTRAK Error! Bookmark not defined.

ABSTRACT Error! Bookmark not defined.

DAFTAR TABEL Error! Bookmark not defined.

DAFTAR GAMBAR Error! Bookmark not defined.

DAFTAR SINGKATAN Error! Bookmark not defined.

BAB I Error! Bookmark not defined.

PENDAHULUAN Error! Bookmark not defined.

 1.1 Latar Belakang **Error! Bookmark not defined.**

 1.2 Rumusan Masalah..... **Error! Bookmark not defined.**

 1.3 Tujuan Penelitian **Error! Bookmark not defined.**

 1.3.1 Tujuan Umum **Error! Bookmark not defined.**

 1.3.2 Tujuan Khusus..... **Error! Bookmark not defined.**

 1.4 Manfaat..... **Error! Bookmark not defined.**

 1.4.1 Manfaat Akademis **Error! Bookmark not defined.**

 1.4.2 Manfaat Klinis **Error! Bookmark not defined.**

BAB II Error! Bookmark not defined.

TINJAUAN PUSTAKA Error! Bookmark not defined.

 2.1 Epidemiologi Meningitis Tuberkulosis **Error! Bookmark not defined.**

 2.2 Etiologi dan Patogenesis **Error! Bookmark not defined.**

 2.2.1 Mycobacterium tuberkulosis **Error! Bookmark not defined.**

 2.2.2 Pembentukan Makrofag dan Granuloma..... **Error! Bookmark not defined.**

 2.2.3 Respon Imun pada Meningitis Tuberkulosa **Error! Bookmark not defined.**

 2.2.4 Patologi Susunan Saraf Pusat..... **Error! Bookmark not defined.**

 2.2.5 Tuberkuloma pada SSP..... **Error! Bookmark not defined.**

 2.2.6 Kejadian Vaskular..... **Error! Bookmark not defined.**

 2.3 Manifestasi Klinis Meningitis Tuberkulosa. **Error! Bookmark not defined.**

 2.3.1 Gejala dan Presentasi Umum..... **Error! Bookmark not defined.**

 2.4 Diagnosis Meningitis Tuberkulosa..... **Error! Bookmark not defined.**

 2.4.1 Definisi Kasus Klinis **Error! Bookmark not defined.**

 2.4.2 Analisa LCS..... **Error! Bookmark not defined.**

 2.4.3 X-Ray Thoraks..... **Error! Bookmark not defined.**

 2.4.4 Kultur Mikrobiologi..... **Error! Bookmark not defined.**



2.4.5	Tuberculin Skin Testing	Error! Bookmark not defined.
2.5	Perkembangan Diagnostik Meningitis Tuberkulosa	Error! Bookmark not defined.
2.5.1	Tes Biokimia	Error! Bookmark not defined.
2.5.2	Immunoassay	Error! Bookmark not defined.
2.5.3	Tes Amplifikasi Asam Nukleat (NAATs)	Error! Bookmark not defined.
2.5.4	Imaging pada Susunan Saraf Pusat	Error! Bookmark not defined.
2.6	Diagnosis Banding Meningitis Tuberkulosa	Error! Bookmark not defined.
2.6.1	Meningitis Viral	Error! Bookmark not defined.
2.7	Terapi	Error! Bookmark not defined.
2.7.1	Terapi Antituberkulosis Spesifik	Error! Bookmark not defined.
2.7.2	Terapi Ajuvan	Error! Bookmark not defined.
2.8	Prognosis	Error! Bookmark not defined.
BAB III	Error! Bookmark not defined.
KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
BAB IV	Error! Bookmark not defined.
METODE PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
4.1	Desain Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.2	Tempat dan waktu Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.3	Populasi dan Sampel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.3.1	Populasi Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.3.2	Sampel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.3.3	Kriteria Inklusi	Error! Bookmark not defined.
4.3.4	Kriteria Eksklusi	Error! Bookmark not defined.
4.4	Variabel Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.4.1	Tabel 4.1 Variabel Bebas	Error! Bookmark not defined.
4.4.2	Variabel Tergantung	Error! Bookmark not defined.
4.5	Definisi Operasional (Tabel 4.2)	Error! Bookmark not defined.
4.6	Prosedur Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.6.1	Prosedur Pengumpulan Data Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.6.2	Alur Penelitian	Error! Bookmark not defined.
4.7	Analisa Data	Error! Bookmark not defined.
BAB 5	Error! Bookmark not defined.
HASIL PENELITIAN	Error! Bookmark not defined.
5.1	Karakteristik Prediktor Klinis dan Laboratorium Pasien Meningitis Tuberkulosis dan Meningitis Viral	Error! Bookmark not defined.



5.2 Cut Off Point Faktor Prediktor Klinis dan Laboratorium Pasien Meningitis Tuberkulosis dan Meningitis Viral **Error! Bookmark not defined.**

5.3 Skoring Diagnostik Berdasarkan Faktor Prediktor Klinis dan Laboratorium Darah **Error! Bookmark not defined.**

5.4 Skoring Diagnostik Berdasarkan Faktor Prediktor Klinis dan Laboratorium LCS **Error! Bookmark not defined.**

5.5 Skoring Diagnostik Berdasarkan Faktor Prediktor Klinis, Laboratorium Darah dan LCS **Error! Bookmark not defined.**

BAB 6 **Error! Bookmark not defined.**

PEMBAHASAN **Error! Bookmark not defined.**

BAB 7 **Error! Bookmark not defined.**

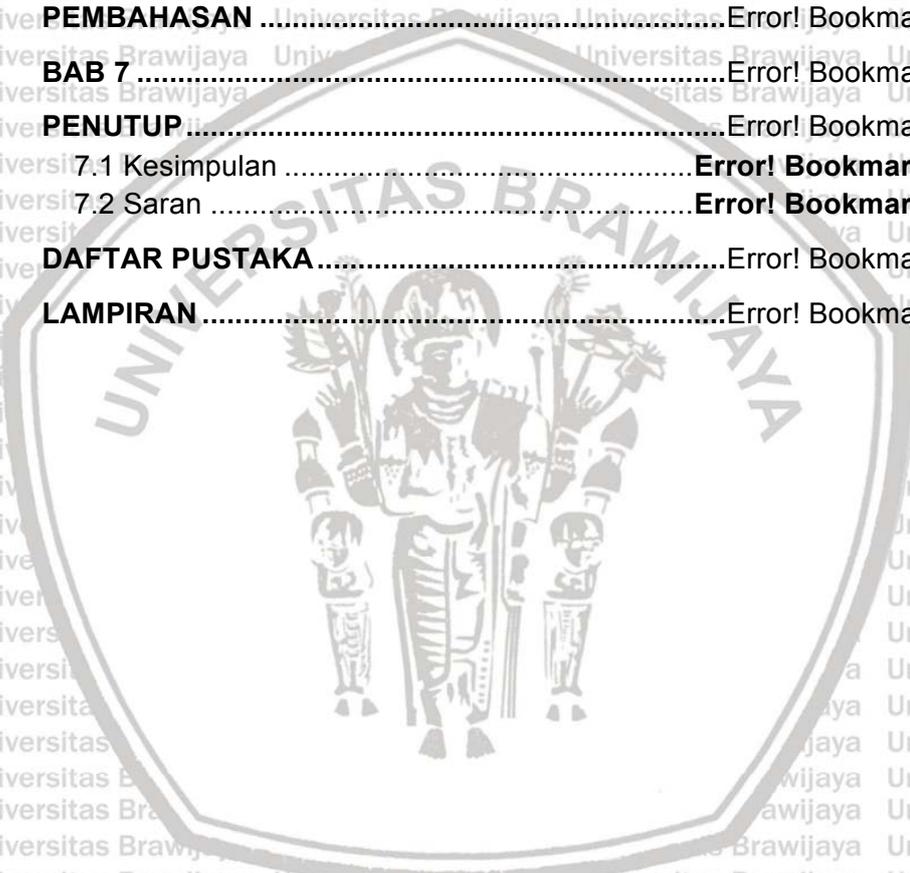
PENUTUP **Error! Bookmark not defined.**

7.1 Kesimpulan **Error! Bookmark not defined.**

7.2 Saran **Error! Bookmark not defined.**

DAFTAR PUSTAKA **Error! Bookmark not defined.**

LAMPIRAN **Error! Bookmark not defined.**



ABSTRAK

SKORING DIAGNOSTIK BERBASIS KLINIS DAN LABORATORIUM SEBAGAI PREDIKTOR AWAL UNTUK MEMBEDAKAN MENINGITIS TUBERKULOSA DAN MENINGITIS VIRAL PADA PASIEN USIA DEWASA DI RS SAIFUL ANWAR MALANG

Eko Aprilianto H*, Badrul Munir**, Dessika Rahmawati**, Alidha Nur Rakhmani***

* Residen Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RS Dr Saiful Anwar Malang; ** Staff, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, RS Dr Saiful Anwar Malang, *** Staff, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Divisi Ilmu Kesehatan Masyarakat

Latar Belakang: Diagnosis Meningitis tuberkulosis (MTB) dan meningitis viral di daerah dengan fasilitas terbatas, ditegakkan secara empiris berdasarkan klinis, epidemiologi dan temuan laboratorium. Keterlambatan dan kesalahan diagnosis meningkatkan angka mortalitas dan morbiditas pasien MTB dan meningitis viral. Penegakan diagnosis MTB dan meningitis viral menantang karena klinis dan nilai laboratorium serupa, Sehingga dibutuhkan alat diagnostik tambahan berupa skoring sederhana untuk membedakan diagnosis MTB dengan meningitis viral. Beberapa skoring telah diteliti namun belum digunakan secara luas sehingga diperlukan skor pembandingan terutama di negara asia tenggara.

Tujuan: Untuk menemukan model skoring baru yang memiliki nilai diagnostik cukup baik dalam membedakan MTB dan meningitis viral.

Metode : Penelitian menggunakan retrospektif kohort. Sampel penelitian adalah pasien MTB dan meningitis viral di RSSA bulan januari 2016 - Desember 2018. Kriteria Diagnosis untuk MTB berdasarkan kriteria Lancet Scoring System dan diagnosis meningitis viral ditegakkan apabila tidak ditemukan penyebab lain meningitis dan perbaikan klinis dengan terapi konservatif. Manifestasi klinis dan nilai laboratorium dibandingkan antara pasien MTB dan Meningitis Viral.

Hasil : Penelitian melibatkan 86 pasien MTB dan 40 meningitis viral. Berdasarkan analisa regresi logistik beberapa faktor prediktif signifikan untuk diikutkan model skoring : kejang, grade meningitis, LED, natrium, leukosit darah, Protein LCS, LDH LCS. Kami menyusun 3 model skoring yaitu : Brawijaya Meningitis Skor 1 (BMS1) (Klinis dan laboratorium darah), BMS2 (Klinis dan Analisa LCS), BMS3 (Klinis, laboratorium darah dan analisa LCS). Titik potong skor ditentukan menggunakan analisa kurva ROC. Ketiga model skoring tersebut memiliki memiliki nilai diagnostik cukup baik.

Kesimpulan : Terdapat 3 model skoring BMS untuk membedakan MTB dan meningitis viral berdasarkan klinis dan nilai laboratorium. Skoring BMS mudah diaplikasikan dan memiliki nilai diagnostik cukup baik, terutama pada daerah dengan fasilitas diagnostik terbatas.

Kata Kunci : Meningitis Tuberkulosis, Meningitis Viral, Brawijaya Meningitis Skor.

ABSTRACT

CLINICAL AND LABORATORY DIAGNOSTIC SCORES AS EARLY PREDICTORS TO DISTINGUISH TUBERCULOUS MENINGITIS AND VIRAL MENINGITIS IN ADULT PATIENTS AT SAIFUL ANWAR HOSPITAL MALANG

Eko Aprilianto H*, Badrul Munir**, Dessika Rakhmawati**, Alidha Nur Rakhmani***

* Neurological Disease Resident, Faculty of Medicine, Brawijaya University, Dr Saiful Anwar Hospital Malang; ** Staff, Medical Faculty of Brawijaya University, Dr Saiful Anwar Hospital Malang, *** Staff, Medical Faculty of Brawijaya University, Division of Public Health Sciences

Background : The diagnosis of tuberculous meningitis (TBM) and viral meningitis, at region with limited health facilities, enforced empirically based on clinical findings, epidemiological, and laboratory result. The Delay and misdiagnosis of TBM and viral meningitis can increase mortality and morbidity. The diagnosis of TBM and viral meningitis was challenging because of similar clinical and laboratory values, so the novel simple scoring to distinguish the diagnosis is needed. Several scoring systems have been studied, but have not been widely applied, so comparative scores are needed especially in Southeast Asian countries.

Objective : The study aims to find a novel scoring system that has good diagnostic's value for distinguishing TBM and viral meningitis.

Methods : The study used a retrospective cohort. The study sample was TBM patients and viral meningitis in RSSA in January 2016 - December 2018. Diagnosis criteria for TBM based on the Lancet Scoring System and diagnosis of viral meningitis are established if no other etiology is found and there are clinical improvements with conservative therapy. Clinical manifestations and laboratory values were compared between TBM and Viral Meningitis group.

Results : The study involved 86 TBM and 40 viral meningitis patients. Significant predictive factors ($P < 0.05$) included a scoring model, based on logistic regression analysis: seizures, meningitis grade, LED, sodium, blood leukocytes, CSF protein, CSF LDH. We compiled 3 novel scoring models : Brawijaya Meningitis Score 1 (BMS1) (Clinical and blood laboratory), BMS2 (Clinical and CSF Analysis), BMS3 (Clinical, blood laboratory and CSF analysis). The BMS cutoff value is determined using the ROC curve analysis. The scoring models have good diagnostic values.

Conclusion : There are 3 novel scoring of BMS to differentiate TBM and viral meningitis. BMS is easy to apply and has good diagnostic value, especially in regions with limited diagnostic facilities.

Keywords: Tuberculous meningitis, Viral Meningitis, Brawijaya Meningitis Score



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis memiliki prevalensi yang cukup tinggi di eropa pada abad ke-19, dengan estimasi incidence >1000 per 100000 orang. Angka mortalitas sangat tinggi (>50% angka mortalitas) karena pasien hanya diterapi bedrest atau terapi yang tidak efektif. Awal Abad ke-20, insiden dan mortalitas kasus menurun pada negara maju dikarenakan perkembangan ekonomi, higienitas dan penemuan obat anti-mikobakterium. Meskipun demikian, Tuberkulosis masih menjadi epidemi global saat ini. (1)

Di seluruh dunia, rata-rata 2,4 miliar orang terinfeksi Mycobacterium Tuberculosis, dimana 10% diantaranya berkembang menjadi penyakit aktif. Kejadian TB ekstrapulmonal terjadi pada >10% dari keseluruhan kasus TB, dan 5,2% diantaranya merupakan TB pada Central Nervous System (CNS) (2).

Meningitis Tuberkulosa merupakan bentuk tuberkulosis paling fatal dan menimbulkan gejala sisa yang permanen, oleh karena itu, dibutuhkan diagnosis dan terapi yang segera. Kejadian meningitis tuberkulosis (MTB) cukup beragam. Di USA kejadian meningitis TB sebesar 3 %, di Filipina kejadian MTB sebesar 28.9% (3). Meningitis tuberkulosis (MTB) merupakan infeksi tuberkulosis yang tergolong berat pada negara berkembang. Angka mortalitas dari MTB sekitar 20-41 % . Berdasarkan data di Departemen Neurologi RS dr. Saiful Anwar Malang, Tahun 2014 terdapat 27 Penderita dengan kasus MTB dengan angka kematian 56 % (4). Tingginya angka kematian dan kecacatan

dipengaruhi oleh terlambatnya diagnosis karena manifestasi klinis dan radiologis yang bervariasi (2)

Diagnosis awal dan terapi penyakit ini merupakan faktor yang mempengaruhi komplikasi dan angka mortalitas. Namun sampai sekarang masih sulit untuk menentukan diagnosis yang tepat. Sampai saat ini, tidak ada satu pemeriksaan diagnosis tunggal yang cukup cepat dan sensitif.

Diagnosis definitif untuk MTB jika ditemukan M. Tuberculosis pada Cerebrospinal Fluid. Pengecatan menggunakan metode Ziehl-Neelsen memiliki sensitifitas 10-60% dan Kultur positif pada LCS memiliki Sensitifitas 25-70%, namun hasil pemeriksaan tersebut membutuhkan waktu 2-6 minggu (5)

Beberapa uji diagnostik terbaru telah dikembangkan untuk penegakan diagnosis awal kasus MTB, seperti PCR, Xpert MTB/RIF, Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs), dan temuan asam tuberculostearic dan adenosine deaminase pada LCS. Namun, Uji diagnostik diatas belum diteliti secara komplit dan uji-uji tersebut tidak didapatkan pada daerah-daerah dengan fasilitas terbatas, terutama di negara-negara berkembang seperti Indonesia.

Untuk mencegah terjadinya komplikasi lebih lanjut akibat tertundanya terapi MTB karena penegakan diagnosis, Hingga saat ini, penegakan diagnosis MTB terutama di daerah-daerah dengan fasilitas terbatas, masih ditegakkan secara empiris berdasarkan klinis, epidemiologi, dan temuan laboratorium (6)

Manifestasi klinis dan analisa LCS pada MTB dapat menyerupai analisa LCS pada meningitis non-tuberkulosa, terutama viral meningitis yang sama-sama dikelompokkan sebagai Aseptic meningitis,. Pemeriksaan radiologis, baik computed tomography (CT) maupun magnetic resonance imaging (MRI) dapat meningkatkan akurasi diagnosis pada kasus MTB, namun pemeriksaan

radiologis juga tidak memiliki gambaran yang patognomonis untuk kasus MTB dan memiliki gambaran yang serupa dengan kasus meningitis lainnya. Selain itu tidak semua rumah sakit, terutama rumah sakit di daerah terpencil memiliki fasilitas radiologis canggih (CT Scan/MRI) (3).

Di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang, MTB, meningitis viral dan meningitis bakteri merupakan 3 kasus meningitis yang memiliki prevalensi terbanyak berturut-turut dalam 3 tahun terakhir. Data klinis dan pemeriksaan penunjang (Laboratorium dan Radiologis) pada 3 kasus meningitis diatas beberapa diantaranya memiliki gambaran yang serupa. Di RSSA Malang, Keterlambatan diagnosis akan menyebabkan penundaan pemberian terapi pada pasien meningitis, penundaan terapi merupakan salah satu faktor tingginya angka mortalitas pasien dengan meningitis, baik pada meningitis tuberkulosis, viral maupun bakteri. Selain itu, kesalahan pemberian terapi tuberkulosis pada pasien dengan penyakit non-tuberkulosis akan menyebabkan meningkatnya angka morbiditas pada pasien, hal ini disebabkan obat-obatan anti-tuberkulosis memiliki efek toksisitas yang tinggi pada pasien non-tuberkulosis, dan meningkat toksisitasnya dengan semakin lamanya pemberian obat.

Untuk membedakan pasien MTB dengan meningitis bakteri, beberapa skor diagnostik berbasis klinis dan laboratorium telah digunakan secara luas, misalnya Skor Thwaites. Namun, Skor tersebut tidak dapat digunakan untuk membedakan MTB dan meningitis viral. Hasil laboratorium pasien dengan MTB dan meningitis viral memiliki hasil yang tidak jauh berbeda, terutama pada hasil analisa LCS, yaitu diantaranya : Gambaran LCS yang jernih, pleositosis dengan dominan sel mononuklear, dan hasil kultur LCS negative pada bakteri

patogen tertentu. Sehingga dibutuhkan alat diagnostik tambahan berupa skoring sederhana untuk membedakan diagnosis MTB dengan meningitis Viral

(6)

Tidak adanya skor diagnostik, sebagai prediktor awal, yang dapat digunakan dalam membedakan MTB dan meningitis viral dan tidak semua rumah sakit daerah, terutama di negara berkembang seperti Indonesia, memiliki fasilitas CT scan/MRI memadai untuk menunjang diagnosis meningitis, selain itu sistem asuransi kesehatan di Indonesia tidak dapat mengcover pemeriksaan canggih untuk diagnosis meningitis TB, maka penulis menganggap penting untuk mengembangkan dan menganalisa suatu skoring diagnostik sederhana berdasarkan temuan klinis dan laboratorium (darah maupun hasil LCS) yang dapat digunakan sebagai prediktor awal untuk membedakan MTB dan meningitis viral pada pasien usia dewasa di RS Saiful Anwar Malang. Dengan harapan dengan skoring tersebut, dapat digunakan sebagai pedoman awal untuk diagnosis antara MTB dan meningitis viral, serta dikarenakan berbasis klinis dan laboratorium, skoring tersebut dapat digunakan di Rumah sakit atau fasilitas kesehatan yang tidak memiliki CT scan/MRI Kepala sebagai penunjang diagnosis, terutama daerah terpencil di Indonesia.

1.2 Rumusan Masalah

Bagaimanakah sensitivitas dan spesifisitas dari skoring diagnostik berbasis klinis dan laboratorium yang dapat digunakan sebagai prediktor awal dalam membedakan meningitis tuberkulosis dan meningitis viral pada pasien usia dewasa di RS Saiful Anwar Malang ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Untuk mengetahui sensitivitas dan spesifisitas dari skoring diagnostik berbasis klinis dan laboratorium yang dapat digunakan sebagai prediktor awal dalam membedakan meningitis tuberkulosis dan meningitis viral pada pasien usia dewasa di RS Saiful Anwar Malang

1.3.2 Tujuan Khusus

- a) Untuk mengetahui profil klinis dan laboratorium pasien meningitis tuberkulosis dan meningitis viral di RS. Saiful Anwar Malang
- b) Untuk mengetahui Faktor-Faktor Prediktor berdasarkan manifestasi klinis dan laboratorium yang dapat digunakan untuk membedakan meningitis tuberkulosis dan meningitis viral
- c) Untuk mengetahui sensitivitas dan spesifisitas dari skoring diagnostik yang dibuat berdasarkan kasus meningitis tuberkulosis pada pasien usia dewasa di RS Saiful Anwar Malang

1.4 Manfaat

1.4.1 Manfaat Akademis

1. Skoring diagnostik dapat digunakan sebagai prediktor awal dalam membedakan meningitis tuberkulosis dan meningitis viral
2. Hasil penelitian dapat digunakan sebagai data profil pasien meningitis tuberkulosis dan meningitis viral di RS. Saiful Anwar Malang dan dapat digunakan untuk pengembangan penelitian lebih lanjut.

1.4.2 Manfaat Klinis

Dapat digunakan sebagai metode skrining dan diagnosis awal pada pasien MTB serta mampu membedakan dengan meningitis viral, sehingga membantu dalam penatalaksanaan dini yang pada akhirnya dapat menghambat progresifitas perkembangan penyakit, mengurangi angka morbiditas dan mortalitas pada pasien MTB maupun meningitis viral



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Epidemiologi Meningitis Tuberkulosis

Tuberkulosis memiliki prevalensi yang cukup tinggi di eropa pada abad ke-19, dengan estimasi insiden >1000 per 100000 orang. Angka mortalitas sangat tinggi (>50% angka mortalitas) karena pasien hanya diterapi bedrest atau terapi yang tidak efektif. Awal Abad ke-20, insiden dan mortalitas kasus menurun pada negara maju dikarenakan perkembangan ekonomi, higienitas dan penemuan obat anti-mikobakterium. Meskipun demikian, Tuberkulosis masih menjadi epidemi global saat ini. (1)

Di seluruh dunia, rata-rata 2,4 miliar orang terinfeksi Mycobacterium Tuberculosis, dimana 10% diantaranya berkembang menjadi penyakit aktif. Pada tahun 2006, 9.2 juta kasus baru dan 1.7 juta kematian akibat tuberkulosis. Pada tahun 2009 kasus TB (tuberculosis) sebanyak 9.4 juta kasus yang ekuivalen dengan 137 per 100.000 populasi, dimana 55 % kasus terjadi di Asia. Kejadian TB ekstrapulmonal terjadi pada >10% dari keseluruhan kasus TB, dan 5,2% diantaranya merupakan TB pada Central Nervous System (CNS) (2).

Insiden meningitis TB berhubungan dengan lokasi geografis, usia, serta prevalensi HIV pada populasi. Faktor resiko lain seperti terapi immunosupresan, transplantasi, limfoma, gastrektomi, kehamilan, diabetes, alkoholisme diketahui dapat membuat sistem imun menurun sehingga dapat mereaktivasi latent foci dan progresi menjadi sindrom klinis tuberkulosis (7) Di Bagian Ilmu Saraf RS DR.

M. Djamil Padang, selama tahun 2007 didapatkan kasus meningitis TBC sebanyak 9 Penderita dan tahun 2008 dengan 7 Penderita. Berdasarkan data di

Departemen Neurologi RS dr. Saiful Anwar Malang, Tahun 2014 terdapat 27

Penderita dengan kasus MTB dengan angka kematian 56 % (4).

2.2 Etiologi dan Patogenesis

2.2.1 *Mycobacterium tuberculosis*

Transmisi TB terjadi ketika seseorang menghirup droplet yang dipenuhi mycobacteria. *M. Tuberculosis* merupakan bakteri obligat aerob intraselular.

Pada permukaannya bakteri ini memiliki lapisan lilin. Tingginya kandungan lipid di dinding sel membuat sel ini tidak tampak pada pengecatan Gram. Organisme ini tumbuh lambat dengan waktu generasi 15 hingga 20 jam, berbeda dengan beberapa bakteri pyogenic seperti *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, dan *Staphylococcus aureus* dengan waktu generasi kurang dari satu jam. Struktur antigen yang kompleks dari dinding sel meliputi polisakarida, protein, peptida, lipid, dan glikolipid dengan ciri imunologi yang spesifik. Antigen yang lain ada di dalam sitoplasma. Molekul ini menentukan karakteristik respon imun terhadap infeksi tuberkulosis dan patologi yang dibentuk (1)

2.2.2 Pembentukan Makrofag dan Granuloma

Pada TB paru, makrofag alveolar memiliki peran penting dalam inisiasi respon imun innate terhadap *M.tuberculosis* demikian juga inisiasi respon imun adaptif sel T. Jika saat pengenalan dan fagositosis bakteri makrofag gagal memberantas *M.tuberculosis*, sel T dipanggil ke lokasi infeksi dan memunculkan inflamasi kronis dan pembentukan granuloma untuk membatasi infeksi.

Granuloma sangat penting untuk tuberkulosis dan memiliki karakteristik dengan pembentukan central necrosis lesion, yang sering disebut kaseosa. Pada nekrosis solid, pertumbuhan mycobacteria dihambat, dan infeksi dapat dibatasi

serta dapat tetap dorman. Granuloma dengan central necrosis cair menyediakan lingkungan optimal bagi mycobacteria ekstrasel dan dapat mengalami ruptur, menyebabkan penyebaran bakteri ke bagian paru lain, aliran darah, maupun lingkungan luar (1)

Onset respon imun adaptif terhadap *M.tuberculosis* lebih lambat dibandingkan infeksi lain. Hal ini memungkinkan pertumbuhan ekponensial mycobacteria sebelum diperlambat atau dihentikan oleh pertahanan tubuh host.

Sebagai respon imun adaptif pada TB, CD4⁺T cell berperan penting. CD4⁺T cell memberikan efek proteksi dengan produksi sitokin, terutama interferon- γ (IFN- γ) dan tumor necrosis factor- α (TNF- α). IFN- γ merupakan sitokin protektif utama pada infeksi mycobacteria diduga memproteksi dengan memediasi induksi induksi nitric oxide synthase (NOS), meningkatkan microbicida system dengan makrofag. TNF- α memiliki peran kunci pada pembentukan granuloma dan induksi makrofag dan memiliki sifat immunoregulatory. Sitokin lain yang terlibat pada kontrol mycobacterial adalah interleukin (IL)-1B, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18 (proinflamasi) dan IL-10, IL-4 dan transforming growth factor- β (TGF- β) (antiinflamasi). Sebagai tambahan dari jaringan regulasi sel yang kompleks dan mediator imun yang mengatur respon imun innate dan adaptif, komponen berbeda mungkin dapat dipengaruhi secara negatif oleh faktor microbe-specific virulence. Virulensi mycobacteria diduga terletak pada kemampuannya dalam meregulasi kemosistesis makrofag, nekrosis, dan apoptosis, memfasilitasi lingkungan yang mendukung di dalam makrofag, atau secara ekstrasel di granuloma sehingga memfasilitasi proliferasi dan memungkinkan penyebaran infeksi ke lokasi lain termasuk SSP (1)

2.2.3 Respon Imun pada Meningitis Tuberkulosa

TNF- α diduga memiliki peran penting sekaligus kontroversial pada patogenesis MTB, TNF- α adalah sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh monosit, makrofag, dan sel dendritik yang distimulasi oleh mycobacteria atau produk mycobacteria dan berperan penting dalam membentuk dan mempertahankan granuloma. Sedangkan pada TB paru, TNF- α menetralkan obat dan berakibat fatal (progresif) pada penyakit, pada MTB, peningkatan produksi TNF- α telah diduga berhubungan dengan tingkat keparahan penyakit yang lebih berat, namun belum dapat ditentukan apakah hal ini hanya sebatas marker keparahan penyakit saja atau apakah respon-respon ketidakseimbangan TNF- α memediasi progresifitas penyakit. Dimungkinkan bahwa protective immunity tergantung pada keseimbangan antara faktor pro dan antiinflamasi dan bahwa individu dengan respon ekstrim diluar spektrum keduanya memiliki resiko keparahan yang lebih besar (1,8)

Infeksi invitro sel microglial (makrofag otak) menghasilkan produksi sejumlah besar TNF- α , IL-6, IL-1B, CCL2, CCL5, dan CXCL10. Pada kelinci yang diinfeksi intrasisterna dengan M.bovis, terapi oral thalidomide menghasilkan penurunan kadar TNF- α dan perbaikan klinis. Pada MTB invivo, kadar TNF- α mencapai puncak pada fase awal penyakit namun segera turun setelah inisiasi terapi. Beberapa peneliti menemukan hubungan antara keparahan penyakit dan kadar IFN- γ dan TNF- α dalam LCS baik pada pasien HIV positif maupun pasien HIV negatif. Hal ini tidak didukung oleh studi kohort di Vietnam, dimana sitokin yang secara independen berhubungan dengan keparahan penyakit adalah IL-6. Ko-infeksi HIV berhubungan dengan penurunan kadar beberapa mediator imun di LCS, dimana level IFN- γ yang rendah menunjukkan hubungan dengan kematian,

menunjukkan peran protektif dari IFN- γ . Menariknya, penambahan deksametason pada terapi tidak berhubungan dengan penurunan indeks inflamasi namun menyebabkan penurunan angka mortalitas (1,8)

Otak menyediakan lingkungan imunologi yang unik bagi patogen. Seperti kita ketahui sebagian besar mediator inflamasi diproduksi lokal di lokasi infeksi. Studi imunologi biasanya melibatkan sel dari darah tepi maupun LCS. Dibandingkan dengan jaringan yang terinfeksi, bahkan pada TB paru, proporsi M.tuberculosis-specific effector cells yang rendah ditemukan di darah. (8)

2.2.4 Patologi Susunan Saraf Pusat

Granuloma kecil intrakranial terbentuk setelah adanya bakteri di otak selama bakteremia. Rich foci ini dapat ruptur selama periode immunosupresif atau stimulasi lain yang tidak diketahui, menyebarkan bakteri ke ruang subarakhnoid atau ventrikular yang menyebabkan terjadinya berbagai jenis TB SSP: meningitis, tuberkuloma, abses tuberkulosis, ensefalitis, atau TB medulla spinalis. Menggabungkan data patologis, Donald dkk mengusulkan beberapa klasifikasi patogenesis pada MTB (1,9)

1. Peyebaran bakteri secara hematogen dari kompleks primer membentuk fokus di kortikal atau meningen. Segera setelah terbentuk, proses ini berlanjut pada kaseasi dan mengeluarkan isinya ke ruang subarakhnoid. Pada anak-anak, penyebaran hematogen ini secara khusus berasal dari TB millier.

2. Pada sebagian kecil kasus, penyebaran hematogen membentuk fokus kaseosa pada pleksus khorioideus atau pada dinding ventrikel dimana dapat terbentuk MTB.

3. Penyebaran hematogen pada saat infeksi primer atau setelahnya, membentuk fokus kortikal atau meningeal. Hal ini awalnya dapat dikendalikan,

namun kemudian mengalami kaseasi dan mengeluarkan isinya ke ruang subarakhnoid.

4. Proses kaseasi memperluas penyebaran infeksi dari struktur yang terkena misalnya vertebra atau telinga tengah ke SSP (sangat jarang).

Hasil dari infeksi ini, terbentuk dense gelatinous fibrinocellular leptomenigeal exudate. Secara mikroskopik, eksudat ini mengandung sel monoselular kecil dan besar, termasuk sel epiteloid yang juga berfungsi sebagai makrofag. Eksudat ini khususnya berpusat di fosa interpeduncular. Ketika cukup banyak eksudat ini dapat menyebar ke anterior ke regio suprasellar, dan dapat meluas hingga sisterna prepontine dan mengelilingi medulla spinalis dan serebelum, sering hingga fisura Sylvian. Eksudat dapat menyelubungi dan menekan nervus kranialis serta arteri. Dapat muncul vaskulitis, yang meningkatkan kejadian iskemik. Hidrosefalus dapat terbentuk karena hambatan pada sirkulasi LCS ketika eksudat menutupi pleksus khorodeus dan sisterna basalis subarakhnoid di sekeliling midbrain dan pons atau ketika tuberkuloma menyebabkan penyempitan aqueductus dan ventrikel III. Eksudat, vaskulitis, dan hidrosefalus dapat menyebabkan perubahan parenkim otak. "Border-zone encephalitis" didefinisikan sebagai reaksi jaringan yang sering terlihat pada jaringan otak yang berdekatan dengan area eksudat yang tebal. Jaringan otak melunak, menunjukkan tanda edema, infiltrasi perivaskular, dan reaksi microglial (1,9).

2.2.5 Tuberkuloma pada SSP

Tuberkuloma SSP dapat ditemukan terpisah dari meningitis TB, diperkirakan hanya sekitar 10% tuberkuloma mengalami meningitis TB.

Sebaliknya, pada beberapa studi radiologis, tuberkuloma ditemukan selama

perkembangan maupun terapi pada 60% pasien meningitis TB. Pada area endemis, tuberkuloma mewakili 30% penyebab pasien dengan massa intrakranial. Tuberkuloma dapat muncul sebagai lesi soliter maupun lesi multipel, beberapa kasus dilaporkan dengan ratusan lesi pada satu pasien, disebut dengan "tuberculomatosus cerebri". Kadang kala, beberapa tuberkuloma dapat bergabung dan mengalami likuifaksi menyebabkan abses tuberkulosa, yang mungkin memerlukan tindakan pembedahan (8)

2.2.6 Kejadian Vaskular

Stroke dapat muncul sebagai akibat sekunder dari infeksi M. Tuberculosis dan akibat dari respon imunologi serebral. Stroke dilaporkan pada 13% hingga 57% pasien suku Indian dengan MTB. Di Vietnam MRI serial menunjukkan stroke hanya pada 9% setelah diagnosis, namun setelah 60 hari perawatan 41% pasien mengalami stroke. Hal ini mungkin lebih banyak lagi pada anak-anak, dengan infark ditemukan pada 76% anak-anak yang menjalani pemeriksaan di Afrika Selatan. Sebagian besar infark muncul di area arteri cerebri media (MCA), terutama di cabang medial lenticulostriata dan talamoperforata, menyebabkan karakteristik infark basal ganglia. Diduga bahwa keterlibatan vaskular yang terjadi mengikuti distribusi dari eksudat meningeal yang menyebabkan lokal vaskulitis, terutama di area basal dan sepanjang fisura Sylvian (1).

2.3 Manifestasi Klinis Meningitis Tuberkulosa

2.3.1 Gejala dan Presentasi Umum

MTB seringkali muncul sebagai gejala yang bersifat subakut. Tanda klinis, gejala, temuan LCS, dan frekuensinya berdasarkan The British Infection Society ditampilkan di tabel 2.1. Pada dewasa, sebagian besar pasien

mengeluarkan gejala demam, nyeri kepala, kaku kuduk, muntah, meningismus, abnormal mental state, dan fotofobia. Gejala penurunan berat badan, keringat malam hari, lemah, dan batuk juga dilaporkan. Durasi rata-rata dari gejala yang muncul adalah 5 hari. Semakin lama durasi dari riwayat gejala tersebut dikaitkan dengan presentasi yang lebih buruk (1)

Tabel 2.1 Gejala Klinis dan Gambaran LCS pasien dengan MTB (1)

MANIFESTASI KLINIS PADA DEWASA DAN REMAJA	
GEJALA	FREKUENSI
Nyeri Kepala	50-80%
Demam	60-95%
Muntah	30-60%
Phoyophobia	5-10%
Weight Loss/Anorexia	60-80%
TANDA KLINIS	
Kaku Kuduk	40-80%
Confusion	10-30%
Koma	30-60%
Parese Nervus VI	30-40%
Parese N III	5-15%
Parese N VII	10-20%
Hemiparesis	10-20%
Paraparesis	5-10%
Kejang Anak-Anak	50%
Kejang Dewasa	5%
TEMUA CAIRAN SEREBROSPINAL	
Jernih	80-90%
Opening Pressure > 25 cm H ₂ O	50%
Nilai Neutrophils	10-70%
Nilai Limfosit	30-90%
Protein	0,45-3,0
Laktat	5,0-10,0
Glukosa	95%

Tabel 2.2 Klasifikasi Derajat Keparahan MTB (1)

SISTEM KLASIFIKASI MEDICAL RESEARCH COUNCIL UNTUK MENINGITIS TUBERKULOSIS	
GRADE MTB	KRITERIA DIAGNOSA
Grade I	GCS 15, Tanpa Defisit Fokal Neurologi
Grade II	GCS 11-14 atau GCS 15 dengan Defisit Neurologi
Grade III	GCS \leq 10

Pada tahun 1948, The British Medical Research Council pertama kali mempublikasikan klasifikasi pasien MTB menurut tingkat keparahan penyakitnya (tabel 2.2). Selama bertahun-tahun kelompok tingkatan ini diperbarui dan dipublikasikan dalam format-format yang berbeda. Secara umum, pada stage I baik dewasa maupun anak dalam kondisi sadar penuh dan dapat menunjukkan gejala non spesifik; pada stage II pasien menunjukkan gejala meningitis, letargi, atau paresis nervus cranialis; pada stage III MTB disertai kondisi stupor, sakit berat, paralisis secara umum, kejang, dan atau involuntary movement. Pada praktek klinis maupun penelitian, akan lebih mudah menggunakan sistem staging dengan GCS (2)

Temuan klinis yang khas pada pemeriksaan adalah adanya paresis nervus VI (didapatkan pada 40% pasien) dan juga paresis nervus III dan VII sering terlibat (5% hingga 20%). Hemiparesis dan paraparesis dapat muncul (5% hingga 20%) namun juga dapat muncul selama perawatan akibat infark sekunder yang muncul. Kejang merupakan gejala yang jarang muncul pada dewasa namun dilaporkan muncul pada anak-anak sekitar 50% pasien. Gangguan visual, penurunan tajam penglihatan, dan diplopia dapat disebabkan oleh berbagai penyebab termasuk keterlibatan primer dari nervus opticus karena lesi tuberkulosis yang menyebabkan neuritis optik, optochiasmatic arachnoiditis

(OCA), dan tuberkuloma di regio kiasma, atau di sepanjang jalur nervus opticus.

Lebih sering lagi, gangguan visual disebabkan sekunder oleh peningkatan tekanan intrakranial atau toksisitas etambutol. Penyebab lain gangguan penglihatan yang jarang adalah neuroretinitis. Tuberkuloma dapat menyebabkan gangguan neurologis yang beragam terkait dengan efek desak ruangnya tergantung lokasi lesi di SSP. Pada beberapa kasus didapatkan retensi urine yang menunjukkan adanya keterlibatan medula spinalis. Gejala gangguan gerak dihubungkan dengan adanya keterlibatan ganglia basalis, kebanyakan tremor, dapat pula ditemukan chorea, balismus, dan myoklonus (1)

Gejala awal MTB mungkin tidak spesifik, namun dalam kondisi gejala tersebut berkepanjangan, dengan riwayat TB, atau gambaran CXR sesuai infeksi TB baik infeksi baru maupun lama, riwayat ini harus mengarahkan kecurigaan klinisi. Pada banyak literatur, MTB dideskripsikan sebagai meningitis subakut atau kronik; namun terminologi ini tidak membantu. Ketika seorang pasien datang dengan MTB, pasien tersebut harus diterapi sebagai kegawatan medis, sebagaimana meningitis lain (1)

Munculnya HIV telah merubah epidemiologi TB dan terutama outcome klinis penyakit. Pasien yang terinfeksi HIV lebih rentan mengalami perkembangan TB ekstrapulmonal. Adanya MTB pada pasien dipertimbangkan sebagai salah satu petunjuk adanya AIDS. Studi tidak menunjukkan bahwa HIV merubah secara signifikan presentasi klinis MTB, terutama pada pasien dengan jumlah CD4 yang tinggi; gejala klinis yang muncul dapat serupa dengan gejala klinis pasien HIV-negatif. Pasien dengan jumlah CD4 yang lebih rendah dapat mengalami perjalanan penyakit yang atipik, dengan gejala yang kurang spesifik

dan kurang jelas, dan differential diagnosis yang lebih luas, menyebabkan penegakan diagnosis lebih sulit. (10)

2.4 Diagnosis Meningitis Tuberkulosa

2.4.1 Definisi Kasus Klinis

Deteksi dini merupakan inti penting, karena terapi awal yang tepat dapat meningkatkan kemungkinan survival dan mengurangi disabilitas. Namun demikian, gejala awal yang tidak spesifik dan konfirmasi diagnosis hampir tidak berkembang sejak awal abad 20. Pengecatan Ziehl-Neelsen untuk bakteri tahan asam merupakan diagnosis sentral karena memberikan hasil yang cepat; tetapi sensitivitasnya rendah. Estimasi sensitivitas tergantung pada kriteria yang digunakan sebagai gold standard dan rentangnya bervariasi mulai 10% hingga 60%. Besarnya variasi ini diduga dipengaruhi banyak faktor termasuk performa laboratorium, beban kerja, kemampuan dan pengalaman teknis, waktu dari pengambilan sampel hingga pengecatan, dan volume LCS yang diperiksa. Kultur cairan pada *M.tuberculosis* dianggap sebagai gold standard untuk diagnosis, namun karena pertumbuhan mycobacteria yang lambat, waktu yang dibutuhkan untuk hasil positif berkisar 2 hingga 8 minggu. Hal ini menyebabkan tes ini tidak efektif sebagai dasar penentuan klinis terkait inisiasi terapi, meskipun hasil positif mengkonfirmasi keputusan untuk melanjutkan terapi (meskipun hasil negatif tidak secara otomatis menjadikan terapi dapat dihentikan) dan menyediakan isolat untuk evaluasi sensitivitas obat. Riwayat yang mengarah TB harus meningkatkan kecurigaan klinis. Algoritme diagnosis klinis berdasarkan data prospektif dan validasi terhadap kelompok data adalah berdasarkan temuan klinis dan laboratorium. Algoritme klinis berbeda dipublikasikan, dan sering digunakan,

algoritme ini berdasarkan kriteria klinis dan laboratorium yang dapat dilakukan pada seting tempat dengan sumberdaya yang terbatas dimana penyakit ini sering ditemukan (11)

Dalam rangka menyamakan heterogenitas dalam diagnosis klinis MTB yang dipublikasikan berbagai penelitian berbeda, sebuah konsensus untuk menentukan definisi kasus yang berdasarkan skor, berdasarkan pendapat para ahli, dibuat untuk digunakan pada kepentingan penelitian, dengan ditambahkan skoring alternatif jika tidak didapatkan imaging. Definisi kasus ini tidak diperuntukkan untuk menentukan pemilihan terapi, dan mungkin tidak praktis digunakan dalam seting klinis. Terutama, tidak untuk mengeksklusi kasus MTB (tabel 2.4). Penilaian definit TB apabila didapatkan basilus tahan asam di LCS, kultur *M. tuberculosis* atau PCR yang positif. Dikatakan probable TB apabila skor ≥ 12 ketika tersedia imaging dan skor ≥ 10 ketika tidak tersedia imaging. Dikatakan possible TB apabila skor 6-11 ketika tersedia imaging dan skor 6-9 ketika tidak tersedia imaging (10)

Tanpa adanya riwayat klinis yang mendukung atau mengarah, MTB dapat menyerupai meningoesefalitis kronis yang lain. Pada pasien HIV-infected utamanya, kesulitan utama pada praktek klinis adalah membedakan dengan bentuk kronis meningitis yang lain, terutama cryptococcal meningitis, cerebral toxoplasmosis, cytomegalovirus ensefalitis, dan lymphoma SSP. Karena diagnosis berdasarkan smear umumnya sangat rendah, eksklusi yang hati-hati terhadap diagnosis lain sangat penting dilakukan. Segera setelah ada kecurigaan MTB, anamnesis dan pemeriksaan cermat harus dilakukan terhadap adanya riwayat paparan TB dan menyingkirkan penyebab lain yang bisa diterapi. (12)

Tabel 2.3 Kriteria Skor Lancet Untuk Diagnosis MTB (10)

Kriteria	Skor diagnosis (skor maksimum untuk tiap kategori adalah 6)
Kriteria klinis	
1. Durasi gejala > 5 hari	4
2. Gejala tuberkulosis (satu atau lebih) : penurunan berat badan, keringat malam, batuk kronis lebih dari 2 minggu	2
3. Riwayat kontak dengan pasien TB paru atau positif tes tuberculin atau <i>interferon gamma release assay</i> (IGRA)	2
4. Defisit neurologis fokal (tanpa defisit nervus kranial)	1
5. <i>Cranial nerve palsy</i>	1
6. Penurunan kesadaran	1
Kriteria CSF	
1. Sel leukosit 10-500/μL	1
2. Predominasi limfosit (>50%)	1
3. Konsentrasi protein > 1 g/L/100mg/dL	1
4. Konsentrasi glukosa CSF < 2.2 mmol/L	1
Kriteria pencitraan serebri	
1. Hidrosefalus	1
2. Penyangatan meningeal basal	2
3. Tuberkuloma	2
4. Infark	1
5. Hiperdensitas basal prekontras	2
Bukti TB di tempat lain	
1. Xray thorak menunjukkan TB aktif =2 dan tuberkulosis milier =4	2/4
2. CT/MRI/USG menunjukkan bukti tuberkulosis diluar CNS	2
3. Identifikasi bakteri tahan asam atau <i>M. tuberculosis</i> kultur dari tempat lain (sputum, limfonodi, cairan lambung, urin dan kultur darah)	4
4. Tes <i>nucleic acid amplification</i> positif dari spesimen ekstraserebral	4

2.4.2 Analisa LCS

Diagnosis yang penting dan mendasar adalah pungsi lumbal dan diikuti analisa LCS. Tekanan LCS meningkat (> 20 cmH₂O) pada sekitar 50% dewasa dan 40% hingga 75% anak-anak (>10 cmH₂O). Warna LCS khas kekuning-kuningan/"straw". Hasil analisa yang didapat bisa meragukan atau samar. Hitung sel darah putih biasanya rendah (10 hingga 1000 x 10⁶ sel/mL) dibandingkan pada meningitis bakteri, dengan predominan limfosit, dan rasio glukosa serum dan LCS yang rendah (<50%). Biasanya didapatkan peningkatan laktat, yang menunjukkan adanya gangguan metabolik intraserebral atau proses iskemik.

Peningkatan level protein ($>0,5$ g/L) menunjukkan adanya kerusakan blood-brain barrier atau peningkatan produksi immunoglobulin intraserebral. Pada anak-anak, perubahan LCS hampir sama dengan dewasa, namun smear dan kultur kurang sensitif (11)

Pada pasien HIV positif, temuan atipik didapatkan dalam proporsi pasien yang cukup besar yang menyebabkan keterlambatan dalam diagnosis dan terapi.

Kadar normal laktat, glukosa, protein, dan leukosit sering ditemukan pada pasien HIV; bahkan hasil LCS yang normal dapat ditemukan terutama pada pasien dengan kondisi immunocompromised yang berat (hitung CD4 <50 sel/ μ L). Pada kasus HIV, sering didapatkan predominasi neutrofil pada populasi sel LCS (11)

Hal yang penting dalam analisa adanya bakteri tahan asam dalam LCS adalah volume sampel, waktu yang dibutuhkan pada pemeriksaan mikroskopik, dan efisiensi sampel LCS oleh laboratorium mikrobiologi, biokimia, dan hematologi. Meningkatkan volume sampel (hingga minimal 6 mL) dan waktu standard pemeriksaan slide (lebih baik 30 menit) dapat meningkatkan hasil temuan hingga 60% pada kasus yang terdiagnosis secara klinis. Terutama pada pasien anak, sangat sulit untuk mendapatkan volume sampel yang cukup besar, namun pengambilan volume yang lebih besar sebaiknya dilakukan untuk meningkatkan tingkat konfirmasi, jika tidak ada kontraindikasi. Harus diingat hal-hal penting yang dipertimbangkan terkait prosedur pungsi lumbal, juga harus dipertimbangkan terkait volume LCS yang akan diambil. Karenanya keputusan untuk mengambil LCS hanya etis jika pengambilannya dalam volume yang akan memberikan kemungkinan yang baik dalam memperbaiki perawatan pasien. LCS sebaiknya dikonsentrasikan sebelum pemeriksaan, baik dengan sentrifugasi atau filtrasi. Pemeriksaan smear LCS jarang memberikan hasil positif (1)

2.4.3 X-Ray Thoraks

Foto polos thoraks dapat menunjukkan infeksi *M.tuberculosis* aktif atau infeksi sebelumnya. Pada anak-anak, tanda adanya infeksi primer dapat terlihat pada foto polos thoraks. Pada dewasa, foto polos thoraks seringkali normal, namun semua lesi tipikal dapat ditemukan termasuk apical scarring, kompleks kalsifikasi Gohn, infiltrasi lobus superior, dan nodul serta kavitas. TB milier yang sering dikaitkan dengan MTB (Gambar 2.1) ditemukan pada foto polos thoraks 25% hingga 50% dewasa dan 15% hingga 25% anak-anak dengan MTB (11)



Gambar 2.1 Foto polos thoraks menunjukkan TB paru milier (1)

2.4.4 Kultur Mikrobiologi

Serupa dengan LCS smear, sensitivitas kultur *M.tuberculosis* dari LCS meningkat dengan volume LCS yang lebih besar yang sebaiknya dikonsentrasikan dulu sebelum inokulasi. Sebelumnya direkomendasikan media Loewenstein-Jensen (LJ) dan kemudian media agar (Middlebrook 7H10, 7H11); namun teknik kultur cair menunjukkan peningkatan sensitivitas dan waktu tumbuh yang lebih cepat pada isolasi mycobacteria dan harus dilakukan di media apapun yang memungkinkan. Sistem kultur komersil termasuk BACTEC MGIT (Vecton

Dickinson Microbiology System, Sparks, MD) dan sistem MB/Bact (BioMerieux, Durham, NC) mengurangi waktu yang dibutuhkan baik untuk isolasi maupun tes kepekaan antibiotik pada mycobacteria. Kultur LCS umumnya menunjukkan hasil positif antara 10 hingga 21 hari pada sistem kultur cair komersil, meskipun bisa didapatkan hasil positif setelah 35 hari karena kurangnya bakteri (11)

Uji Microscopically Observed Drug Susceptibility (MODS) merupakan teknik kultur cair nonkomersil dengan kebutuhan teknik yang minimal yang mampu mendeteksi baik mycobacteria dan resistensi antibiotik. Pada MTB, kultur MODS menunjukkan sensitivitas yang sebanding dengan mycobacteria growth indicator (MGIT) untuk kultur LCS, namun dengan rerata waktu tumbuh 6 hari dibanding 15,5 hari. Studi ini tidak mengevaluasi DST (Drug Susceptibility Tests) menggunakan MODS atau MGIT. MODS banyak digunakan pada negara berkembang untuk diagnosis TB paru MDR; namun belum banyak digunakan untuk MTB, meskipun paradigma tersebut harus dirubah, WHO telah menyatakan penggunaan baik sistem kultur cair komersil maupun non komersil untuk diagnosis TB (11)

TB MDR didefinisikan sebagai M.tuberculosis dengan resistensi terhadap setidaknya rifampisin dan isoniazid. TB XDR didefinisikan sebagai M.tuberculosis dengan resistensi setidaknya terhadap rifampisin dan isoniazid, fluorokuinolon (jenis apapun), dan setidaknya satu dari tiga obat injeksi lini kedua (amikasin, capreomycin, atau kanamisin). Berbeda dengan TB paru MDR yang berespon baik dengan terapi antituberkulosis lini kedua, bukti efektivitas terapi pada kasus MTB MDR sangat terbatas pada laporan kasus serial kecil atau satu laporan kasus, dengan mortalitas yang sangat tinggi. Sebagian besar kematian untuk kasus MTB muncul dalam kurun waktu satu bulan pertama terapi. jika kultur LCS

positif mycobacteria, dapat dilakukan tes diagnosis molekular untuk menentukan resistensi terhadap rifampisin dan isoniazid. Jika hanya tersedia DST konvensional, hasil DST akan diberikan pada dokter yang merawat minimal 4 hingga 6 minggu namun lebih sering setidaknya setelah 8 minggu terapi. Sebagian besar pasien MTB dengan resistensi rifampisin meninggal sebelum keputusan untuk mengganti regimen ke lini kedua diambil; untuk alasan ini, tes molekular terhadap resistensi rifampisin sebaiknya dilakukan untuk semua kasus MTB, terutama ketika didapatkan kecurigaan tinggi MTB MDR (riwayat terapi sebelumnya, adanya paparan kasus TB MDR atau TB kronik, pasien HIV atau kegagalan respon terapi terhadap terapi lini pertama). Baru-baru ini tiak didapatkan bukti yang mendukung regimen terapi pasien MTB MDR, namun prinsip terapi TB “never add a single drug to a failing regimen” harus diterapkan. Pengalaman dari TB paru dan data farmakokinetik mendukung penggunaan fluorokuinolon (levofloxacin, gatifloxacin, atau moxifloxacin). Ciprofloxacin tidak digunakan karena kurang aktif terhadap M.tuberculosis (1)

2.4.5 Tuberculin Skin Testing

Mantoux Tuberculin Skin Test (TST) dilakukan dengan menginjeksi sejumlah dosis kecil purified protein derivative (PPD). Setelah 48 hingga 72 jam, adanya indurasi sebesar 15mm atau lebih dianggap positif pada seluruh orang. Nilai dari tes diagnostik ini sangat tergantung pada latar belakang prevalensi TB, usia pasien, dan adanya co-infeksi HIV. Sekitar 10% hingga 15% anak immunocompetent dengan kultur TB awalnya tidak menunjukkan reaktivitas TST (Tuberculin Skin Testing). Sensitivitasnya dapat menurun oleh faktor host, misalnya usia muda, nutrisi yang kurang, immunosuppresan, infeksi virus lain (seperti measles, varisela, dan influenza), infeksi TB sebelumnya, dan

penyebaran TB. Pada pasien MTB dengan kultur positif di Mesir, hanya 19% pasien yang memiliki tes tuberkulin positif saat awal perawatan. Hasilnya meningkat ketika dilakukan pengulangan setelah 60 hari dengan 62% positif. Kondisi immunosupresi berat juga akan menurunkan reaktivitas skin test. Hasil TST positif palsu dapat ditemukan pada pasien dengan vaksinasi BCG atau mereka yang terpapar dengan lingkungan mycobacteria nontuberculosis. Di United Kingdom, tes Heaf lebih disukai dibandingkan Mantoux. Prinsipnya sama dengan tes Mantoux, namun "Heaf Gun" menggunakan jarum kecil multipel, dengan harapan akan tidak terlalu sakit pada anak-anak dan petunjuk penggunaan yang lebih mudah (13)

2.5 Perkembangan Diagnostik Meningitis Tuberkulosa

2.5.1 Tes Biokimia

Tes biokimia dapat mendeteksi ciri dari mikroorganisme yang menginfeksi atau produk dari respon imun host. Dari sekian banyak tes biokimia, Uji Adenosine Deaminase (ADA) masih merupakan uji yang banyak digunakan, terutama pada kondisi dana yang terbatas. Tes tersebut relatif murah dan mudah dilakukan. Tes ini kandidat yang menjanjikan untuk diagnosis MTB karena tes ini telah terbukti bermanfaat untuk deteksi efusi pleura TB. Sebuah meta-analisis baru-baru ini mereview 10 publikasi tentang ADA sebagai alat diagnosis MTB dan menyimpulkan nilai rerata sensitivitas dan spesifisitas ADA mencapai 79% dan 91% dibandingkan dengan kultur sebagai gold standard, dengan ketidakmampuan terutama untuk membedakan MTB dengan meningitis bakteri. Namun, bias publikasi dan bias spektrum pada kasus yang diikuti kemungkinan dapat menghasilkan overestimasi akurasi diagnosis. Inklusi dari kontrol yang

tidak sesuai akan menghasilkan overestimasi akurasi diagnosis, terutama jika tes tersebut lemah dalam membedakan diferensial diagnosis secara umum; peningkatan level juga didapatkan pada sarcoidosis, meningeal lymphoma, subarachnoid hemorrhage, dan neurobrucellosis. Meskipun ADA dapat dimasukkan dalam algoritme diagnosis, kemungkinan pasien MTB dengan hasil negatif masih terlalu tinggi untuk mengeksklusi diagnosis menggunakan ADA. Lebih jauh lagi, tes tersebut tidak dapat digunakan pada pasien HIV (9)

2.5.2 Immunoassay.

Deteksi adanya lipoarabimomannan (LAM) telah dievaluasi untuk diagnosis TB dan semakin menjanjikan dengan adanya pengembangan point of care lateral flow urine assay, yang menunjukkan nilai diagnostik untuk TB paru pada pasien HIV dengan immunosupresi berat ($CD4 < 100 \text{ sel}/\mu\text{L}$). LAM merupakan komponen dinding sel *M.tuberculosis* yang memiliki efek immunoregulator dan antiinflamasi serta berfungsi sebagai faktor virulensi mycobacteria. Studi sebelumnya mengenai ELISA untuk deteksi antibodi IgG terhadap antigen LAM dilaporkan memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang menjanjikan pada studi kecil, namun hasil yang sangat bervariasi ditemukan untuk populasi klinis TB yang berbeda, mencerminkan adanya bias spektrum dalam evaluasi tes serologi untuk TB.

Sebuah tes ELISA standard untuk mendeteksi antigen LAM menunjukkan hasil dalam 2 hingga 3 jam (Clearview TB ELISA, Inverness Medical Innovations, Waltham, MA), pada tes yang dilakukan pada LCS-150 pasien dengan seting prevalensi HIV yang tinggi. Sayangnya tes ini memiliki sensitivitas rendah, 31% namun spesifisitas mencapai 94%, tes ini memiliki potensi sebagai rapid rule in test untuk MTB pada pasien HIV dengan kondisi immunosupresi berat ketika dikombinasikan dengan clinical prediction rule, namun smear LCS tampaknya

memiliki hasil diagnostik yang lebih tinggi. Tes imunologi lain yang telah dievaluasi adalah Interferon- γ Release Assay (IGRA), termasuk respon peripheral blood IgG ELISPOT terhadap PPD, CFP-1, dan ESAT-6, namun semuanya menunjukkan hasil yang kurang sensitif pada pasien dengan MTB. Salah satu tes IGRA yang tersedia secara komersil, QuantiFeron-TB Gold In-Tube tes (QFT-GIT) menggunakan teknik Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) untuk mengukur respon imun seluler terhadap protein spesifik untuk kompleks M.tuberculosis. Ketika digunakan untuk MTB di India, whole blood IGRA memiliki sensitivitas 44,4% dan spesifisitas 62,5% untuk diagnosis dengan positive predictive value (PPV) 72,7%. IGRA pada LCS memiliki 88% hasil indeterminate pada pasien MTB (1)

2.5.3 Tes Amplifikasi Asam Nukleat (NAATs)

Amplifikasi DNA mycobacterium dengan polymerase chain reaction telah menjauhkan perhatian dari teknik imunologi. Review sistematis pada Nucleic Acid Amplification Tests (NAATs) komersial untuk MTB menyimpulkan adanya potensi untuk inklusi atau konfirmasi diagnosis (spesifisitas 98%) namun sensitivitas rendah (56%) yang menghalangi tes ini untuk fungsi eksklusi. NAAT seharusnya digunakan sebagai tes tambahan pada pemeriksaan mikroskopik konvensional, kultur, dan algoritme klinis (12)

Alat diagnosis paling mutakhir saat ini adalah GeneXpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA), sebuah mesin desktop yang mudah digunakan yang secara simultan mendeteksi adanya M.tuberculosis dan resistensi rifampisin menggunakan PCR real time, memberikan hasil dalam 2 jam. Resiko kontaminasi dan konsekuensi hasil false-positive dikurangi dengan penggunaan sealed disposable cartridge. Waktu turn over yang cepat memberikan perbaikan

yang penting terkait manajemen terapi TB MDR. Tes ini telah disetujui oleh WHO pada tahun 2010 untuk digunakan pada TB paru. GeneXpert lebih sensitif dibandingkan smear, dibandingkan dengan kultur. Pada sampel sputum smear negatif, kultur positif, deteksi M.tuberculosis menunjukkan sensitivitas 76,9% dan spesifisitas 99,0% pada setting decentralized low-income. Sensitivitas untuk resistensi rifampisin adalah 94,4% dan spesifisitas 98,3%, tanpa memperhatikan kondisi infeksi HIV. Hal ini tentu menjanjikan dan keberadaan tes GeneXpert MTB/RIF telah mengesankan dunia global. Tes GeneXpert telah menunjukkan lebih sensitif dibandingkan smear pada sampel ekstrapulmonal pada laporan yang mengkombinasikan analisa seluruh sampel ekstrapulmonal dengan sejumlah kecil sampel LCS. Pada Juni 2013, tim Strategic and Technical Advisory Group (STAG) dari WHO mereview bukti pada penggunaan GeneXpert pada sampel ekstrapulmonal, 15 studi yang dipublikasikan dan 7 studi yang tidak dipublikasikan, melibatkan 5.922 sampel, disertakan dalam studi review yang mendukung penggunaan GeneXpert pada sampel ekstrapulmonal termasuk LCS. Laporan tersebut merekomendasikan "Xpert MTB/RIF harus digunakan dalam preferensi untuk pemeriksaan mikroskopik konvensional dan kultur sebagai tes diagnostik awal untuk memeriksa spesimen LCS dari pasien yang diduga mengalami Meningitis TB (rekomendasi kuat karena perlunya diagnosis cepat, kualitas bukti sangat rendah)." Sensitivitas dan spesifisitas terhadap clinical gold standard berturut-turut 55,6% dan 98,8% (1)

2.5.4. Imaging pada Susunan Saraf Pusat

Pemeriksaan radiologi dapat memperkuat bukti untuk diagnosis dan dapat menghubungkan antara epidemiologi, etiologi, dan patofisiologi, terutama adanya kekurangan pada studi postmortem. Temuan yang didapatkan pluriform, dan

selama perawatan bisa didapatkan progresifitas. MRI dengan kontras merupakan modalitas pilihan utama karena resolusi yang lebih baik dibandingkan computed tomography (CT) scanning. Namun, pada kebanyakan seting endemik, MRI masih terlalu mahal, atau tidak banyak tersedia (11)

Temuan awal yang khas adalah adanya hidrocefalus, basal meningeal enhancement, dan tuberkuloma. Hidrocefalus adalah temuan yang paling sering didapatkan. Hidrocefalus juga didapatkan pada meningitis bakteri, meskipun lebih jarang. Secara umum pada MTB, hidrocefalus yang didapatkan adalah tipe komunikasikan. Ada kalanya, hidrocefalus obstruktif dapat terdiagnosis dengan imaging, adanya penyempitan aqueductus Sylvii atau jika ada massa parenkim yang menyebabkan obstruksi cairan LCS. (11)

Basal meningeal enhancement pada stadium lanjut, meskipun jarang, dapat terdeteksi pada CT scan tanpa kontras, jika didapatkan obliterasi sisterna interpeduncular. Setelah pemberian kontras, biasanya didapatkan penyangatan difus pada basal subarachnoid cistern; kadangkala, meningeal enhancement dapat terlihat pada konveksitas cerebri, fisura sylvii, dan tentorium. Pada stadium awal, gambaran CT atau MRI tanpa kontras dapat menunjukkan abnormalitas minimal atau bahkan normal (8)

Tuberkuloma merupakan karakteristik MTB dan dapat melibatkan parenkim otak, medula spinalis, ruang subarachnoid, subdural, atau epidural; dapat multipel atau soliter; dan dilaporkan muncul pada 5% hingga 40% pasien dengan MTB. Gambaran khas MRI tergantung pada apakah granuloma berupa non-kaseosa, kaseosa dengan solid center, atau kaseosa dengan liquid center.

Tuberkuloma non-kaseosa biasanya tampak hipointense pada T1 dan hiperintens pada T2 dengan penyangatan homogen setelah penambahan

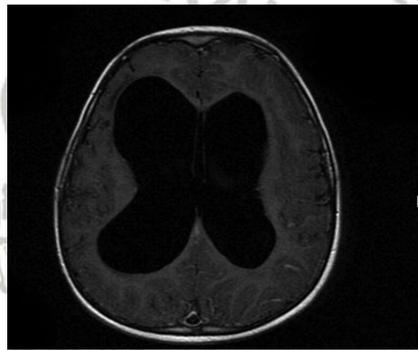
kontras. Tuberkuloma kaseosa dengan kaseosa solid tampak hipointens atau isointens pada T1 dan isointens sampai hipointens pada T2 dengan rim enhancement setelah pemberian kontras. Granuloma kaseosa dengan liquid center tampak hipointens pada T1 dan hiperintens pada T2 dengan rim enhancement setelah penambahan kontras. Pada gambaran imaging, abses (tuberkular) mungkin sulit dibedakan dengan granuloma tuberkular dengan liquid center. Abses tuberkulosa secara umum lebih progresif, lebih besar, dengan dinding lebih tipis dapat terlokulasi dan berbentuk iregular (8)

Penggunaan MRI kontras di Turki, memberikan gambaran meningeal enhancement (90,9%), hidrosefalus (63,6%), infark (45,5%), tuberkuloma (27,2%), keterlibatan nervus kranialis (27,2%), dan atrofi korteks (9,1%). Secara retrospektif, keterlibatan miliary dari leptomeningen muncul dengan proporsi yang cukup besar (88%) pada populasi anak Afrika Selatan yang menjalani scan untuk MTB. Namun, keterlibatan miliary pada SSP yang jarang, juga dilaporkan pada beberapa pasien dewasa. Ketidaksesuaian antara dewasa dan anak ini dapat merupakan indikasi bahwa penyebaran langsung secara hematogen ke meningen berperan besar pada anak kemungkinan karena sistem imun innate dan adaptif yang belum matur.(1)

Kriteria diagnostik imaging yang sama berlaku pada pasien dengan infeksi HIV, namun atrofi korteks lebih banyak ditemukan. Pada dewasa dengan AIDS, temuan radiologis dilaporkan hampir sama dengan mereka yang tanpa HIV; namun harus dipikirkan diagnosis banding infeksi oportunistik lain, dan limfoma SSP primer maupun metastase. Beberapa menemukan bahwa hidrosefalus dan meningeal enhancement lebih jarang ditemukan pada pasien HIV. Infark abses

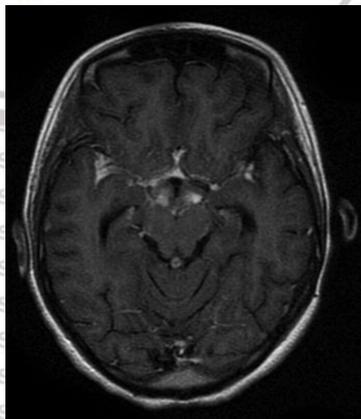
tuberkulosa, ensefalitis tuberkulosa, dan optichiasmatic arachnoiditis pada imaging dikaitkan dengan outcome yang lebih buruk (1)

Dengan adanya teknologi imaging baru yang lebih sensitif, kemampuan untuk mendeteksi abnormalitas akan meningkat. Magnetik Resonance Angiography (MRA) mungkin dapat berperan dalam memprediksi kemungkinan kejadian infark pada MTB. Magnetic resonance neurography 3 Tesla mungkin dapat memberikan sensitivitas dan kemampuan mendeteksi keterlibatan nervus kranialis. Tetapi, tetap kendala yang paling jelas adalah adanya seting sumber daya yang rendah dimana diagnosis cepat sangat diperlukan (1)

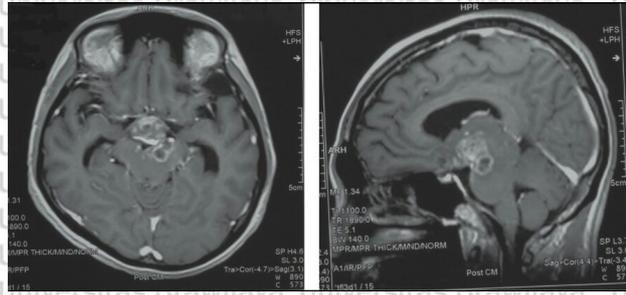


Gambar 2.2 Hidrosefalus terkait MTB. Gadolinium-enhanced T1-weighted magnetic resonance menunjukkan hidrosefalus terkait MTB (1)

Gambar 2.1



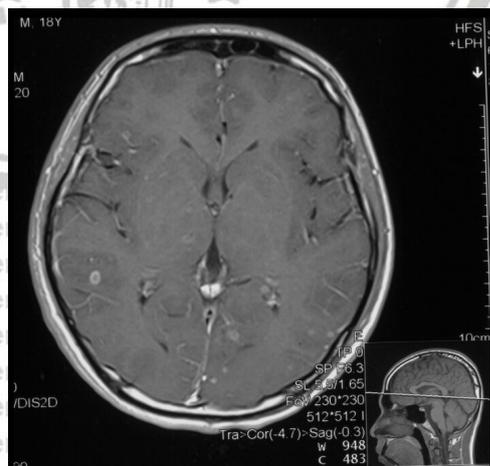
Gambar 2.3 Penyangatan meningeal basal pada dewasa dengan MTB (1)



Gambar 2.4 Tuberculoma pada dewasa dengan MTB (1)



Gambar 2.5 Infark basal ganglia pada dewasa dengan MTB CT tanpa kontras menunjukkan infark di kapsula interna kiri dan nukleus caudatus (1)



Gambar 2.6 Lesi miliary pada dewasa dengan MTB (1)

2.6 Diagnosis Banding Meningitis Tuberkulosa

Meningitis fungi, meningitis bakteri partially treated dan meningitis virus atau ensefalitis merupakan kondisi yang sering menjadi diagnosis banding dari MTB (Tabel 2.4). Penyakit lain yang mirip yaitu fokal parameningeal infection seperti abses serebri, infiltrasi maligna, sarcoidosis, neurosistiserkosis dan meningitis atau ensefalitis yang menghasilkan komplikasi emboli dari infective endokarditis (Pretell et al., 2005). Pasien dengan meningitis dan inflamasi basilar, vaskulitis atau stroke, keterlibatan nervus kranial atau hidrosefalus harus dianggap meningitis TB sampai terbukti (14,15)

Tabel 2.4 Diagnosis Banding Meningitis Tuberkulosis (Pretell et al., 2005).

Diagnosis banding	Keterangan
Infeksi bakteri	Untreated atau partially treated meningitis, abses serebri, leptospirosis, brucellosis, bartonellosis
Infeksi virus	Herpes simplex, mumps, lymphocytic choriomeningitis virus
Infeksi jamur	Kriptokokus, histoplasmosis
Infeksi protozoa	Naegleria, toksoplasmosis
Vaskuler	Emboli, infeksi endokarditis, sinus thrombosis, stroke, sistemik vaskulitis
Kolagen vaskuler	SLE, poliartritis
Lainnya	Sarcoidosis, metastase karsinoma, limfoma, leukemia, hemorrhagic leucoencephalopathy

Untuk membedakan pasien dengan MTB dari penyebab meningitis yang lain, beberapa skor diagnostik telah dikembangkan. Salah satunya yang paling

dikenal untuk membedakan MTB dengan meningitis bakteri adalah skor thwaites (Tabel 2.5) (15,16)

Tabel 2.5 Kriteria Thwaites (15,16)

Variabel	Skor
Usia	
≥36	+ 2
< 36	0
Jumlah sel darah putih (10³/μL)	
≥ 15000	+ 4
< 15000	0
Durasi penyakit (hari)	
≥ 6	-5
< 6	0
Jumlah sel darah putih CSF (10³/μL)	
≥ 900	+ 3
< 900	0
Persen Neutrofil CSF (%)	
≥ 75	+ 4
< 75	0

Keterangan : Skor total ≤4 sugestif meningitis tuberkulosis; skor total > 4 mengarah ke meningitis bakteri.

Pada beberapa studi, disebutkan MTB dan meningitis viral memiliki gambaran klinis yang hampir sama, dimana ditemukan sel leukosit dengan gambaran dominan sel mononuklear pada LCS, gambaran cairan LCS yang jernih, sel leukosit darah normal dan hasil negative pada kultur LCS untuk bakteri patogen tertentu (Aseptic Meningitis). Dengan demikian, Skor diagnostik yang dapat membedakan MTB dan Meningitis Viral, akan dapat sangat membantu untuk diagnostik awal dan manajemen pasien dengan kecurigaan meningitis (6)

2.6.1 Meningitis Viral

Meningitis viral merupakan penyebab yang tersering pasien dikirim ke rumah

sakit, dengan estimasi sekitar 5-15 kasus per 100.00 populasi per tahun di UK.

Sedangkan di Amerika dari beberapa laporan diperkirakan 11 kasus per 100.000

populasi pertahun. Persebaran insiden meningitis viral di dunia bervariasi.

Penyebab meningitis terbanyak yaitu enterovirus, virus campak, VZV dan HIV.

Gejala meningitis dapat timbul sedikitnya pada 1 dari 3000 kasus infeksi oleh virus ini (17)

Menurut umur, insiden meningitis viral meningkat dengan semakin mudanya usia, dengan insiden selama tahun pertama kelahiran menjadi 20 kali beresiko

daripada anak-anak yang sudah remaja dan dewasa. Penelitian di Finlandia

menyebutkan bahwa insiden meningitis viral menjadi 19 kasus per 100.000

populasi pada anak-anak yang berumur 1-4 tahun. Dan sebanyak 219 kasus per

100.000 populasi pada anak yang berumur kurang dari 1 tahun. Sedangkan

insidensi menurut kelamin sangat bervariasi tergantung dengan jenis virusnya.

Enterovirus memiliki rasio 1.3-1.5 kali lebih sering pria daripada wanita.

Sementara untuk virus campak diketahui memiliki rasio 3 kali lebih beresiko pada

pria daripada wanita.(18)

Meningitis viral dapat dikarakteristikan sebagai infeksi virus pada system

saraf pusat dengan tanda iritasi meningeal (kaku kuduk, tanda Kernig atau

Brudzinki) dan pleiositosis cairan serebrospinal (LCS) tanpa disfungsi neurologis

akibat keterlibatan parenkim otak. Jika mengenai parenkim otak dapat

bermanifestasi sebagai gangguan kesadaran, perubahan kepribadian, atau

gejala obyektif defisit neurologis lainnya (misalnya kejang, paresis nervus

kranialis, reflex abnormal, paralisis, dll).

Meningitis virus memiliki manifestasi klinis umum dengan variasi yang

berbeda tergantung virus penyebabnya. Meskipun di beberapa kasus, dapat

ditemukan petunjuk agen virus spesifik, kebanyakan kasus pada temuan klinis tidaklah cukup untuk mendiagnosis etiologi spesifik. Gejala yang paling umum adalah nyeri kepala, demam, myalgia, malaise, menggigil, nyeri tenggorok, nyeri perut, mual muntah, fotofobia, kaku leher dan melantur. Terkadang, gejala penurunan kesadaran pada anak akan muncul sebagai bingung, melantur, atau halusinasi visual. Pemeriksaan fisik akan menunjukkan tanda iritasi meningeal seperti kaku kuduk, Kernig atau Brudzinsky. Iritasi meningeal berat akan nampak dalam posisi tripod, dengan fleksi panggul dan lutut, ekstensi leher, dan tangan ke belakang untuk menopang dada. Iritasi meningeal juga bermanifestasi sebagai nyeri kepala hebat. Nyeri kepala yang memberat dengan menggerakkan kepala maju mundur secara horizontal 2-3 kali per detik merupakan tanda positif. Kejang, deficit neurologis fokal atau gangguan sensoris merupakan manifestasi yang jarang. Banyak virus penyebab penyakit juga menyebabkan rash spesifik. Adanya papilledema atau tidak adanya pulsasi vena pada funduskopi menunjukkan peningkatan tekanan intracranial (17,18)

Kejang, bahkan status epileptikus dapat terjadi pada meningitis aseptic, namun antikonvulsan profilaksis tidak dianjurkan. Banyak komponen dapat terlihat pada meningitis viral. Meningoensefalitis mumps dapat menyebabkan tuli sensorineural dan stenosis akuaduktus dapat menyebabkan hidrosefalus. Komplikasi meningitis tuberculosis antara lain hidrosefalus, infark, deficit neurologis, parese nervus kranialis, epilepsy dan regresi mental (19)

Meningitis viral biasanya penyakit jinak dengan tingkat mortalitas dan morbiditas yang rendah. Kesembuhan sempurna terjadi antara 5-14 hari pada kebanyakan pasien. Kelelahan, kepala terasa ringan, dan asthenia dapat berlangsung hingga beberapa bulan (17)

Tabel 2.6 Analisa LCS tipikal pada meningitis (1)

Patogen	Jumlah Lekosit	Pola		
		Sel Predominan	Glukosa	Protein
Bakteri (umum)	100-1000	Neutrofil	↓	↑
Virus	<500, kadang <1000	Mononuklear	N/↓	↑
Leptospira	<500	Mononuklear	N/↓	↑
Penyakit Lyme	<500	Mononuklear	N/↓	↑
Mycobacteria	<500	Mononuklear	↓	↑
Mycoplasma	10-100	Mononuklear	↓	↑
Mollaret	10-100	Mononuklear	N/↓ ringan	N/↑ ringan
Penyakit Kawasaki	10-100	Mononuklear	N/↓ ringan	N/↑ ringan
Brucella	10-100	Mononuklear	↓	↑
Jamur	10-100	Mononuklear	↓	↑
Parameningeal	10-100	Neutrofil	N/↓ ringan	N/↑ ringan
Partially treated	10-100	Neutrofil	N/↓	N/↑

Pada kebanyakan kasus, meningitis viral menunjukkan perjalanan penyakit yang ringan, self limited, kadang transient. Beberapa pasien dapat menunjukkan gejala bifasik dengan gejala konstitusional nonspesifik diikuti meningitis. Adanya gangguan sensorik berat atau berkepanjangan harus dipastikan tidak ada kondisi lain yang dapat diperbaiki. Sulit untuk membedakan meningitis aseptik karena viral dan nonviral, Tabel 2.6 menyajikan perbedaan antara berbagai penyebab meningitis (1)

Meningitis viral dan tuberkulosis merupakan 2 penyebab meningitis yang memiliki data klinis dan laboratorium serupa, termasuk dalam hasil analisa LCS. Beberapa skoring telah diteliti dalam membedakan meningitis viral dan

tuberkulosis berdasarkan data klinis, laboratorium darah dan analisa LCS. Tabel

2.7 menunjukkan skoring hrisea yang diteliti atau ditemukan pada tahun 2012.

Pada tabel tersebut terdiri dari variabel klinis dan hasil LCS yaitu : durasi ≥ 5 hari,

Grade meningitis, rasio glukosa $< 0,5$ dan protein LCS > 100 mg/dl. Jika skor ≥ 6

maka mengarah ke meningitis tuberkulosis, jika skor < 6 mengarah ke meningitis

viral. Skor tersebut memiliki sensitivitas 92% dan spesifitas 94%. Tabel 2.8

merupakan skoring berdasarkan Sang Ah Lee pada tahun 2018. Pada skoring

tersebut beberapa variabel yang digunakan adalah : Hiponatremia, LDH LCS,

Protein LCS, Parese nervus kranialis, kesulitan berkemih dan confusion.

Interpretasi Skor Sang Ah Lee adalah, jika skor ≥ 4 mengarah ke meningitis

tuberkulosis, dan skor < 4 mengarah ke meningitis viral. Sensitivitas skor

tersebut adalah 89,4% dan spesifitas 80,4%.

Tabel 2.7 Skoring Hrisea Tahun 2012 (14)

Variabel	Skor
Durasi ≥ 5 Hari	3
Grade 2/3	2
Rasio Glukosa $< 0,5$	3
Protein LCS > 100 mg/dl	1

Tabel 2.8 Skoring Sang Ah Lee (20)

Variabel	Skor
Hiponatremia	3
LDH LCS >70 U/L	3
Protein LCS > 160 mg/dL	2
Parese nervus kranial	2
Kesulitan berkemih	2
Confusion	1

2.7 Terapi

Terapi MTB dibedakan menjadi 4 area yang saling melengkapi: terapi antituberkulosis spesifik, adjunctive immunomodulatory therapy, terapi antikoagulan, dan manajemen tekanan intrakranial. Ditambah lagi, terapi MTB dengan HIV harus mempertimbangkan interaksi obat dan IRIS (1)

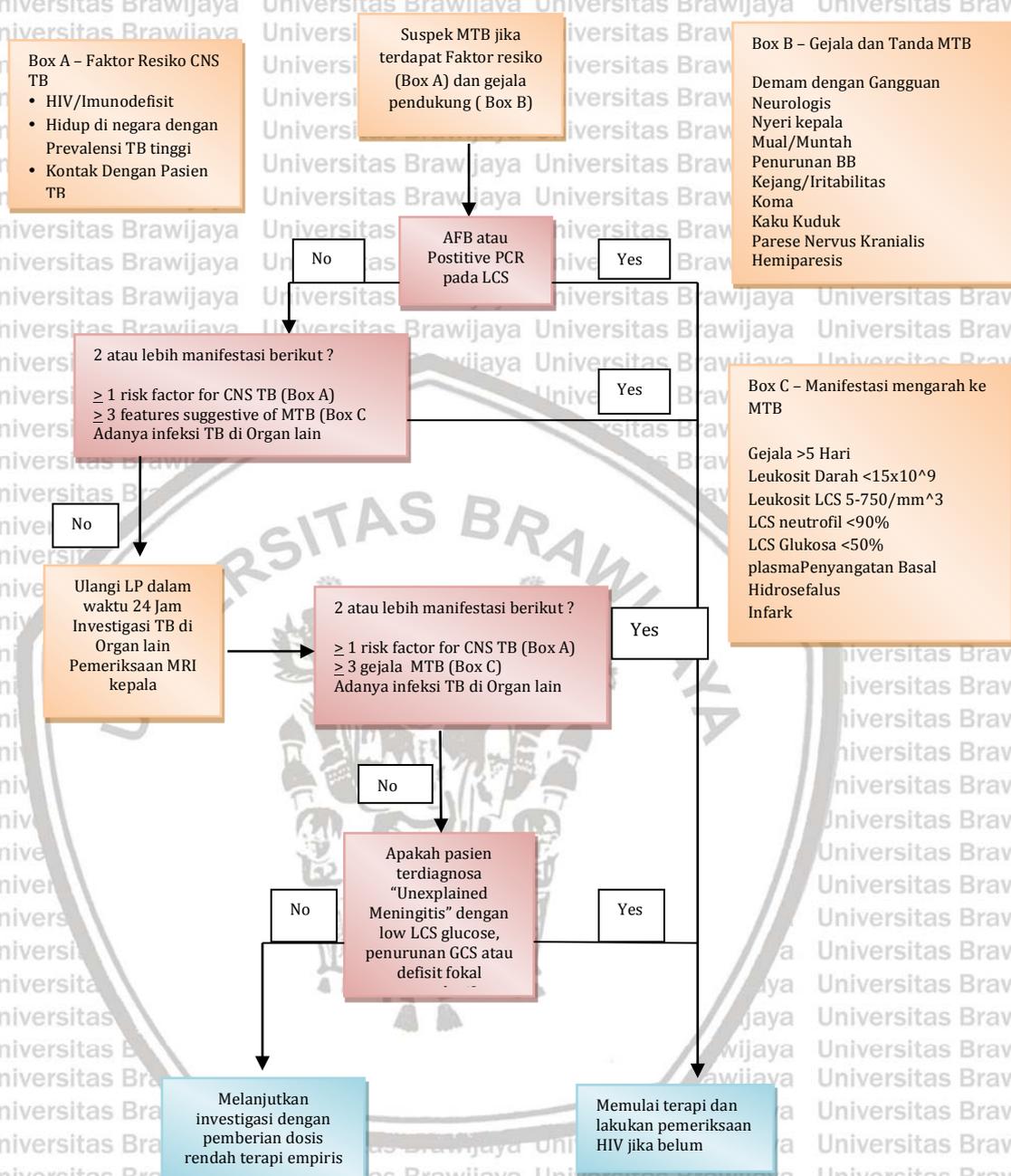
2.7.1 Terapi Antituberkulosis Spesifik

Pedoman terapi MTB tidak seragam. Pedoman secara umum merekomendasikan 9 hingga 12 bulan terapi dengan rifampisin, isoniazid, pyrazinamid, dan streptomycin (atau ethambutol) pada fase intensif, dilanjutkan kombinasi rifapisin dan isoniazid pada fase lanjutan. Regimen terapi ini berdasarkan trial TB paru yang melibatkan pengenalan obat antituberkulosis lini pertama yang baru. Dosis obat dan durasi terapi yang direkomendasikan pada MTB diperoleh dari regimen paru dan tidak berdasarkan prinsip farmakokinetik. Regimen untuk anak dan dewasa hampir sama; namun pada anak sering digunakan dosis yang lebih besar (tabel 2.7) (11)

Tabel 2.9 Rekomendasi Terapi Anti Meningitis Tuberkulosis (1)

REKOMENDASI DOSIS HARIAN 1 ST LINE OBAT ANTI TUBERKULOSIS PADA ANAK-ANAK DAN DEWASA DENGAN MENINGITIS TUBERKULOSIS		
Obat	Anak-Anak (<12 Tahun)	Dewasa
Isoniazid (INH)	10 mg/kg (6-15 mg/kg)	5 mg/kg (4-6 mg/kg)
Rifampicin (RIF)	15 mg/kg (10-20 mg/kg)	10 mg/kg (8-12 mg/kg)
Pyrazinamide (PZA)	35 mg/kg (30-40 mg/kg)	25 mg/kg (20-30 mg/kg)
Streptomycin (SM)	17,5 mg/kg (15-20 mg/kg)	15 mg/kg (12-18 mg/kg)
Ethambutol (EMB)	20 mg/kg (6-15 mg/kg)	15 mg/kg (15-20 mg/kg)

Kemampuan penetrasi SSP obat antituberkulosis lini pertama yang berbeda bervariasi dan beberapa obat lini kedua lebih efektif mencapai otak. Secara keseluruhan aktivitas antimikrobal dan penetrasi SSP obat lini pertama yang digunakan pada fase intensif sudah sesuai. Penulis juga mereview beberapa agen lini kedua yang memiliki kadar cukup tinggi di LCS. Sebagai catatan, sangat sedikit informasi mengenai kadar obat antimikroba pada jaringan otak. Obat harus mampu melewati blood-LCS barrier yang terdiri dari pleksus khoroid dan sel epitel, serta blood-brain barrier, yang tersusun oleh endothelial tight junction pada kapiler dan dikelilingi sel glia. Kadar obat pada 2 kompartemen, LCS dan jaringan otak, mungkin tidak sama. Hambatan ketiga adalah penetrasi dan aktivitas obat pada lingkungan yang relatif anaerob dalam tuberkuloma (1)



Gambar 2.7 Algoritma Manajemen pada pasien MTB (1)

2.7.2 Terapi Ajuvan

Kortikosteroid

Pedoman global saat ini merekomendasikan penggunaan kortikosteroid sebagai terapi ajuvan. Penambahan deksametason dalam regimen terapi

antibiotik pada MTB terbukti menurunkan mortalitas pada MTB baik pada dewasa maupun anak-anak. Review Cochrane menyimpulkan bahwa penggunaan ajuvan kortikosteroid menurunkan resiko kematian pada pasien MTB. Data tentang residual neurologic deficit menunjukkan bahwa kortikosteroid menurunkan resiko kematian atau disabling residual neurologic deficit. Hal ini belum dibuktikan maupun dibantah pada pasien dengan HIV. Manfaat penggunaan steroid mungkin tidak terdistribusi homogen pada populasi pasien yang berbeda. Pada kelompok dengan tingkat keparahan berbeda, manfaat deksametason lebih terlihat pada grade yang lebih ringan. Baru-baru ini dilaporkan bahwa respon imun dapat dimodulasi melalui gen leukotriene A₄ hydrolase (LTA₄H). Secara tidak langsung, gen ini meregulasi kadar TNF- α dan promoter polymorphism dapat menyebabkan baik kondisi respon hiperinflamasi, inflamasi inadkuat, maupun inflamasi sedang. Pasien MTB yang memiliki homozygous untuk LTA₄H-high polymorphism (T/T), memiliki kadar TNF dan leukosit yang lebih tinggi pada LCS. Diantara pasien yang tidak mendapat terapi glukokortikoid, mortalitas yang lebih tinggi didapatkan pada pasien dengan genotip T/T. Namun, pasien-pasien ini menunjukkan penurunan tingkat kematian yang signifikan pada kelompok yang menerima ajuvan deksametason, menunjukkan bahwa deksametason dapat mengurangi respon inflamasi yang berlebihan pada kelompok ini. Sebaliknya pasien dengan polimorfisme homozygous menyebabkan rendahnya ekspresi LTA₄H (C/C) menunjukkan peningkatan kematian ketika diterapi dengan deksametason, kemungkinan karena supresi lebih jauh terhadap respon imun yang tidak adekuat. Pasien-pasien heterozygous pada lokus ini (C/T) memiliki mortalitas yang lebih rendah dan penggunaan deksametason nampaknya tidak mempengaruhi tingkat

kematian pada kelompok ini (11)

Hasil ini menunjukkan bahwa tingkat keparahan penyakit pada manusia dapat disebabkan oleh respon imun yang berlebihan maupun yang tidak adekuat, mungkin yang lebih penting, tetapi dengan kortikosteroid bermanfaat pada mereka dengan predisposisi tertentu terhadap hiperinflamasi dan mungkin berdampak buruk bagi mereka dengan defisiensi respon imun. Hal tersebut membutuhkan prospektive assesment dan jika terbukti mungkin diperlukan penyesuaian dalam penggunaan kortikosteroid menurut genotip individu atau fenotip respon imun di masa depan (11)

Peningkatan Tekanan Intrakranial dan Hidrosefalus

Furosemid dengan atau tanpa acetazolamide dapat digunakan dalam terapi hidrosefalus komunikan pada MTB untuk mengurangi produksi LCS oleh pleksus khoroides. Beberapa institusi lebih mendukung pungsi lumbal harian dengan monitoring tekanan intrakranial melalui manometer untuk menilai respon terhadap terapi. External ventricular drain, ventriculoperitoneal shunting, atau endoscopic third ventriculostomy mungkin diperlukan pada pasien yang tidak berespon dengan terapi konservatif dan hidrosefalus non-komunikan. Pasien yang akan menjalani prosedur ini harus diseleksi dengan hati-hati karena tingkat kesuksesan tergantung pada ketepatan diagnosis, keparahan penyakit, dan keahlian tim yang menangani. Outcome lebih baik didapatkan pada pasien dengan intervensi dini. Beberapa institusi menggunakan agen osmotik, seperti manitol atau salin hipertonis, namun belum ada studi yang menjelaskan efektivitasnya pada TB di SSP (9)

Hiponatremia

MTB disertai hiponatremia berhubungan dengan outcome yang lebih buruk.

Sebagian besar disebabkan oleh Syndrome of Inappropriate AntiDiuretic Hormone (SIADH) atau Cerebral-Salt Wasting Syndrome (CSW). CSW mungkin tidak terdiagnosis pada MTB dan perbedaan keduanya seringkali sulit pada seting daerah endemik. Terapi sebaiknya ditujukan untuk menghindari baik hiperosmolaritas maupun hipovolemia. Restriksi cairan dapat berdampak buruk dan tidak direkomendasikan. Secara umum, disarankan melakukan terapi pasien hiponatremia secara hati-hati dengan salin hipertonik dengan atau tanpa fludrocortisone. Koreksi dilakukan secara bertahap untuk menghindari pontine myelinolysis (11)

2.8 Prognosis

Prognosis MTB tergantung dari derajat klinis penyakit saat awal dan onset dari terapi. Kebanyakan pasien yang diterapi pada derajat satu memiliki keluaran yang bagus. Pasien dengan derajat III kemungkinan besar akan meninggal atau memiliki sequel neurologis yang berat. Beberapa individu dengan derajat II memiliki keluaran yang baik, sedangkan lainnya memiliki defisit neurologis yang menetap. Mortalitas dari MTB dengan terapi adekuat yaitu sebesar 10-20% pada Negara maju. Tetapi pada Negara berkembang bisa setinggi 30-40%. Secara umum prognosis akan lebih buruk pada bayi, usia tua, pasien gizi buruk dan pasien dengan disseminated disease atau peningkatan tekanan intracranial (1)

Studi lainnya yang melibatkan pasien dewasa, disebutkan bahwa stadium penyakit, koinfeksi dengan HIV, kombinasi resistensi isoniazid dan rifampisin, serta parameter LCS seperti laktat yang tinggi, leukopeni, dan kadar glukosa

yang rendah memberikan prognosis yang jelek. Misra et al. Melalui penelitiannya baik pada anak dan orang dewasa menyebutkan bahwa stadium, usia, kelumpuhan focal, paralisa nervus kranialis dan hidrocephalus merupakan indikator prognosis yang jelek pada 3 bulan pertama (21)

Gangguan visual dan pendengaran paling sering terjadi pada tahap lanjut sebagai sequel. Gangguan penglihatan biasanya karena edema yang menekan nervus optikus atau chiasma, tetapi sering terjadi secara sekunder akibat tekanan intracranial. Hilangnya pendengaran merupakan akibat dari kerusakan yang diinduksi oleh eksudat basilar. Penggunaan streptomisin dan aminoglikosida lainnya dapat berkontribusi hilangnya pendengaran. Kebanyakan gangguan nervus kranial akan hilang dengan terapi yang tepat, meskipun terdapat beberapa defisit nervus kranial okulomotor, abduksen atau nervus fasial yang menetap (3)

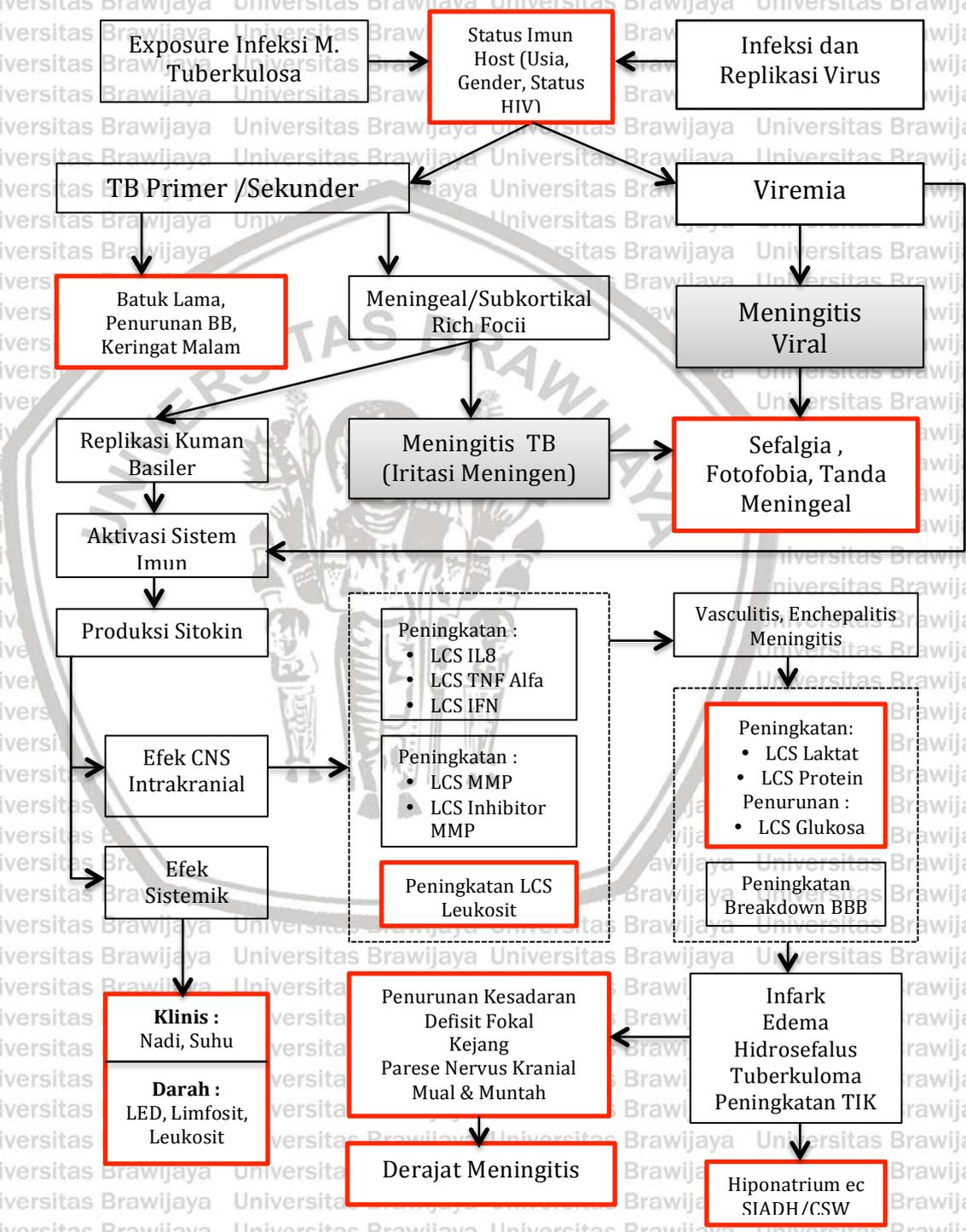
Defisit motorik setelah MTB, sering terjadi pada anak daripada dewasa, telah dilaporkan sebesar 10-25%. Kejang, meskipun sering pada fase akut, dapat terjadi sebagai seuele pada < 10% pasien. Gangguan perilaku dan mental terjadi pada pasien yang terkena meningitis TB kurang dari 3 tahun. 10-50% pasien anak yang membaik setelah MTB memiliki sequel neurologis (22)

Endokrinopati dapat menjadi jelas beberapa bulan sampai tahun setelah sembuh dari MTB. Endokrinopati lebih sering terjadi pada dewasa. Endokrinopati biasanya akibat scarring progresif pada hipotalamus atau sisterna basal. Yang terjadi biasanya obesitas, hipogonadisme, pubertas prekok, diabetes insipidus, retardasi mental (22)

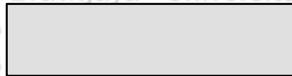
BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan :



Variabel Dependent



Variabel Independent

Host yang memiliki faktor resiko akan terpapar infeksi Mycobacterium Tuberculosis atau infeksi virus. Perjalanan penyakit akan dipengaruhi oleh status imun dari host yaitu : Terutama terkait Usia dan status imunologi. Host dengan HIV, akan memiliki faktor resiko lebih besar untuk mengalami infeksi otak dibandingkan pada Host non-HIV. Pada Infeksi TB, patogen akan menyebar secara hematogen memberikan manifestasi pada pulmonal ataupun ekstrapulmonal (dalam hal ini dapat pada meningen ataupun subkortikal) membentuk suatu rich foci. Infeksi TB akan memberikan gejala sistemik yang cukup khas yaitu : Batuk lama (TB Pulmonal), Penurunan BB, dan keringat malam). Sedangkan pada infeksi virus, virus akan bereplikasi, menyebar secara hematogen dan terjadi viremia. Invasi patogen secara hematogen dapat mengiritasi meningen dan memberikan manifestasi antara lain : sefalgia, fotofobia, dan tanda meningeal.

Lebih jauh lagi, invasi patogen secara hematogen akan mengaktivasi sistem imun tubuh, sehingga menimbulkan manifestasi komplikasi dan gejala klinis dari meningitis. Sistem imun ataupun imun kompleks akan merusak sel endotel, sehingga terjadi rilis sitokin-sitokin proinflamasi dan matrix metaloproteinase (MMP). Sitokin yang dirilis akan memberikan efek pada intrakranial dengan merusak Blood Brain Barrier (BBB), ataupun efek secara

sistemik. Efek secara sistemik akan memberikan manifestasi klinis berupa demam, takikardi, peningkatan LED, leukosit dan sel MN.

Efek intrakranial dari rilis sitokin akan menginduksi vasodilatasi pada pembuluh darah kapiler serebral oleh MMP, dan sitokin yang dirilis akan menginduksi kapiler di BBB sehingga menyebabkan peningkatan ekspresi dari reseptor leukosit. Pada LCS akan terjadi peningkatan ekspresi leukosit, sitokin (IL8, TNF-Alfa, dan IFN-Gamma) dan MMP serta Inhibitor MMP sebagai kompensasi. Proses tersebut akan menyebabkan vaskulitis pada pembuluh darah di otak, ensefalitis, Hidrosefalus (Obstruksi oleh sel inflamatory) dan meningitis. Mekanisme tersebut, akan lebih jauh merusak BBB dan terjadi peningkatan laktat (kerusakan sel neuron), protein (HMW protein menembus BBB), dan penurunan glukosa LCS (oleh makrofag).

Secara keseluruhan, kerusakan BBB dan aktivasi sistem imun yang berkelanjutan akan mengakibatkan peningkatan tekanan intrakranial, edema serebri, iritasi meningen dan kematian sel neuron. Kondisi patologis tersebut akan memberikan manifestasi berupa penurunan kesadaran, timbulnya defisit fokal, kejang, parese nervus kranial, mual, muntah hingga hiponatremia.

3.2 Hipotesis Penelitian

Pada penelitian ini, Hipotesisnya adalah :

1. Skoring diagnostik berbasis klinis dan laboratorium dapat digunakan sebagai prediktor awal dalam membedakan MTB dan meningitis viral serta memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi untuk mendiagnosis kasus MTB pada usia dewasa dan di RS Saiful Anwar Malang.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian diagnostik yang menilai faktor-faktor yang mempengaruhi diagnosis meningitis tuberkulosis berdasarkan klinis dan laboratorium. Faktor-faktor tersebut akan dianalisa secara statistik sehingga didapatkan skor diagnostik sederhana sebagai alat diagnostik awal yang dapat membedakan meningitis tuberkulosis dan meningitis Viral.

Desain penelitian yang digunakan adalah retrospektif kohort

4.2 Tempat dan waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Pengambilan sampel berupa rekam medis dari Januari 2016 - Desember 2018 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

4.3 Populasi dan Sampel Penelitian

4.3.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian yaitu pasien dengan meningitis tuberkulosis dan meningitis viral yang dirawat inap di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

4.3.2 Sampel Penelitian

Teknik sampling yang digunakan dalam penelitian ini adalah Consecutive Purposive sampling yaitu suatu metode pengambilan sampel berdasarkan kriteria-kriteria Inklusi dan dan eksklusi tertentu pada suatu

interval waktu yang ditetapkan atau jumlah sampel atau pasien (Dahlan, 2013; Murti, 2010)

Jumlah Sampel dapat diambil dengan rumus rule of thumb yaitu 5-10 kali jumlah variabel bebas yang diteliti. Besar sampel pada penelitian ini yaitu $5-10 \times 19 : 95-190$ sampel

Dengan rumus rule of thumb, maka jumlah sampel yang dibutuhkan yaitu 100 sampel penelitian

4.3.3 Kriteria Inklusi

Kriteria Inklusi pada penelitian ini adalah :

- a) Pasien usia dewasa yang dirawat oleh dokter bagian neurologi dewasa atau usia lebih dari 16 tahun
- b) Pasien yang telah didiagnosa meningitis tuberkulosis berdasarkan kriteria lancet dan telah dilakukan lumbal pungsi dan pencitraan otak
- c) Pasien yang telah didiagnosa meningitis viral yang ditegakkan berdasarkan klinis dan pemeriksaan penunjang (telah dilakukan lumbal pungsi dan pencitraan otak)

4.3.4 Kriteria Eksklusi

Kriteria Eksklusi pada penelitian ini adalah :

- a) Pasien dengan penyakit autoimun inflamasi, pasien dengan keganasan
- b) Pasien dengan diagnosa meningitis tuberkulosis maupun meningitis viral yang tidak dilakukan lumbal pungsi dan pencitraan otak.
- c) Pasien Meningitis Tuberkulosis dan viral reopname

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Tabel 4.1 Variabel Bebas

Tabel 4.1 Variabel Bebas

1)	Usia	11)	Kadar Natrium darah
2)	Jenis Kelamin	12)	Limfosit Darah
3)	Kejang	13)	Neutrofil Darah
4)	Gejala Tuberkulosis	14)	Leukosit LCS
5)	Grade Meningitis	15)	MN LCS
6)	Durasi Penyakit	16)	PMN LCS
7)	Defisit Fokal	17)	LDH LCS
8)	Status HIV	18)	Protein LCS
9)	Laju Endap Darah	19)	Glukosa LCS
10)	Leukosit darah		

4.4.2 Variabel Tergantung

- 1) Meningitis Tuberkulosis
- 2) Meningitis Viral

4.5 Definisi Operasional (Tabel 4.2)

Tabel 4.2 Definisi Operasional

Varaibel	Definisi Operasional
Meningitis Tuberkulosis	Radang selaput otak dan atau otak yang disebabkan Mycobacterium Tuberculosis . Diagnosa Berdasarkan Kriteria Probable dan Definite Meningitis Tuberkulosa (MTB) sesuai sistem skoring menggunakan Lancet.

<p>Meningitis Viral</p>	<p>Radang selaput otak dan atau parenkim otak yang disebabkan oleh virus. Diagnosa ditegakkan berdasarkan Klinis dan Penunjang (Lumbar Pungsi dan CT Scan/MRI) atau terdapat perbaikan klinis setelah pemberian terapi anti-viral, dan setelah menyingkirkan meningitis jamur, bakteri ataupun penyebab non-infeksi meningitis lainnya (Keganasan ataupun autoimun)</p>
<p>Usia</p>	<p>Usia pada pasien saat terdiagnosis meningitis tuberkulosis dan meningitis viral</p>
<p>Klinis Pasien</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Durasa Klinis sejak onset pertama muncul, dan ada tidaknya Klinis Berikut : <ol style="list-style-type: none"> 1. Nyeri kepala yang berhubungan dengan perjalanan penyakit 2. Tanda meningeal berupa : Kaku Kuduk, Kernig, dan Burdzinski, 3. Ada Tidaknya Defisit Neurologis : Selain Defisit Neurologis Fokal, misalnya Hemiparese 4. Penurunan Kesadaran 5. Kejang Baik Fokal maupun general 6. Parese Nervus Cranialis
<p>Gejala Tuberkulosis</p>	<p>Ada tidaknya 1 atau lebih dari gejala tuberkulosis : Penurunan BB, Keringat Malam, Batuk Kronis >2 minggu, Riw Kontak TB atau tes Tuberkulin/IGRA (+)</p>
<p>Leukosit Darah</p>	<p>Kadar Leukosit Darah diukur di laboratorium sentral RSSA Malang.</p>

Laju Endap Darah	Kecepatan sel darah merah mengendap dalam tabung uji. Nilai dalam bentuk mm/jam. Pemeriksaan ini dilakukan di laboratorium sentral RSSA Malang.
Serum Natrium	Serum Natrium diukur di laboratorium sentral RSSA Malang. Nilai dalam bentuk mmol/L.
Stadium Penyakit	Stadium Penyakit dinilai menggunakan British medical research council kriteria untuk stadium TB. Stadium ini terdiri dari 3 derajat. Stadium 1 = ringan (GCS 15 tanpa defisit fokal), Stadium 2 = sedang (GCS 11-14 dengan defisit fokal), stadium 3 = berat (GCS < 11 dengan defisit fokal)
Status HIV	Pemeriksaan status HIV menggunakan determinan test/rapid test yang menilai reaktif HIV atau tidak. Tes dilakukan di laboratorium patologi klinik RS saiful Anwar Malang
Analisa LCS	Analisis dari cairan serebrospinal yang dilakukan di laboratorium sentral RS Saiful Anwar Malang yang berupa jumlah leukosit (sel/ μ L), jumlah limfosit (sel/ μ L), jumlah protein (mg/dL), kadar glukosa (mg/dL) dan kadar laktat (IU/L)
Infeksi TB organ Lain	Adalah temuan TB ditempat lain baik secara klinis atau penunjang kultur atau imaging (XRAY/USG/CT/MRI) yang dilakukan di RSSA Malang
Penyakit Autoimun inflamasi	adalah penyakit yang didasari patogenesis gangguan respon imun terhadap jaringan tubuh normal yang menyebabkan inflamasi jaringan dan sistemik seperti systemic lupus

	eritematosus, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Chron disease, systemic vasculitis, polymyalgia rheumatic, reiter disease, Crohn disease, familial mediteranian fever. Data ini didapatkan dari anamnesis riwayat penyakit dahulu.
Penyakit Keganasan	neoplasma yang dapat menyebar dan merusak jaringan dan struktur yang berdekatan serta menyebar ke tempat yang jauh sehingga dapat menyebabkan kematian. Keganasan meliputi sarcoma, karsinoma, limfoma. Data ini didapatkan dari anamnesis riwayat penyakit dahulu

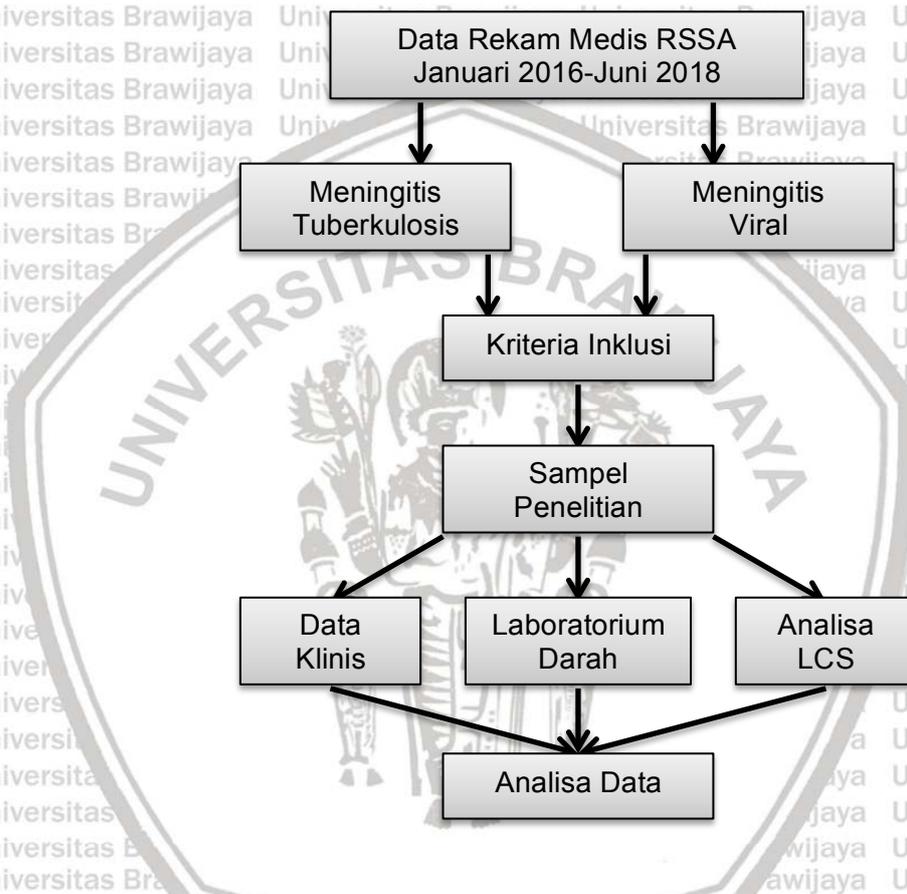
4.6 Prosedur Penelitian

4.6.1 Prosedur Pengumpulan Data Penelitian

Data Penelitian terdiri dari data klinis, laboratoris dan pencitraan radiologis. Data diambil dari rekam medis pasien mulai dari jenis kelamin, usia, keluhan berupa nyeri kepala, demam, defisit neurologis, kejang, paresse nervus kranialis, penurunan kesadaran, dan gejala terkait tuberkulosis. Data laboratoris yang diambil berupa sampel darah yaitu darah lengkap, laju endap darah, natrium dengan metode pengambilan intravena di RS Saiful Anwar Malang. Pasien dengan kecurigaan meningitis dilakukan pemeriksaan CT scan kepala dengan kontras sebelum lumbal pungsi jika didapatkan defisit neurologis fokal, papil edem, immunocompromised state, kejang fokal onset baru. Setelah itu dilakukan pengambilan cairan serebrospinal jika tidak ada kontraindikasi. Analisa cairan serebrospinal, pengecatan gram dan kultur LCS dilakukan sebagai pemeriksaan rutin pasien dengan kecurigaan

meningitis. Pasien akan diklasifikasikan menjadi meningitis Tuberkulosis (berdasarkan Kriteria Lancet) dan meningitis viral.

4.6.2 Alur Penelitian



Gambar 4.1 Alur Penelitian

4.7 Analisa Data

Data yang diperoleh dalam penelitian ini akan dianalisis secara statistik dengan bantuan SPSS 24.0. Variabel Kategorikal akan dikumpulkan dalam bentuk Frekuensi dan presentase. Variabel numerik akan ditampilkan dalam mean + standard deviasi maupun median. Analisa digunakan analisa bivariat. X^2 tes , atau Fisher Exact Test untuk variabel kategorik dan

independent T Test digunakan untuk variabel skala numerik, Mann Whitney U test untuk variabel numerik bila sebaran data tidak normal. Tingkat signifikan dengan nilai $p < 0,05$. Analisa Multivariat regresi logistic digunakan untuk membandingkan variabel dengan nilai $P < 0,05$.

Sebelum dilakukan analisa multivariat, beberapa variabel dilakukan proses dikotomi secara statistik menggunakan kurva receiver operating characteristic (ROC) untuk mencari nilai cutt off yang memiliki maximal sensitivitas serta spesifitas yang baik. Skor Diagnostik yang didapat, akan ditentukan nilai sensitivitas dan spesifitas dibandingkan dengan kriteria baku.



BAB 5

HASIL PENELITIAN

5.1 Karakteristik Prediktor Klinis dan Laboratorium Pasien Meningitis Tuberkulosis dan Meningitis Viral

Telah dilakukan penelitian deskriptif analitik dengan metode retrospektif terhadap 126 pasien, yang dibagi menjadi kelompok meningitis tuberkulosis dan meningitis viral di RSSA antara Januari 2016 - Desember 2018. Data dianalisa dan dibandingkan berdasarkan karakteristik demografi, klinis, laboratorium darah dan laboratorium LCS, diuraikan dalam tabel 5.1. Dari 126 Data Pasien, didapatkan 86 pasien (68,25%) dengan meningitis tuberkulosis dan 40 pasien (31,75%) dengan meningitis viral. Pada kedua kelompok pasien, didapatkan sebagian besar pasien memiliki jenis kelamin pria dengan rincian 52 pria (60%) pada kelompok meningitis tuberkulosis dan 30 pria (75%) pada kelompok meningitis viral, dan tidak didapatkan perbedaan bermakna berdasarkan statistik ($P=0.111$). Usia pada kedua kelompok pasien juga tidak berbeda secara bermakna (Nilai Median : 35 vs 26 , $P=0.088$).

Berdasarkan Klinis didapatkan perbedaan yang bermakna pada kedua kelompok pasien yaitu untuk Ada tidaknya kejang ($P<0,001$), durasi gejala ($P<0,001$), grade meningitis ($P=0,034$) dan ada tidaknya gejala tuberkulosis ($P<0,001$). Gejala tuberkulosis paling banyak ditemukan terutama pada kelompok meningitis tuberkulosis, yaitu sebanyak 83 pasien (97%) dibandingkan pada kelompok meningitis viral didapatkan pada 2 pasien (5%). Pada klinis lainnya, tidak didapatkan perbedaan bermakna pada kedua kelompok pasien, yaitu ada tidaknya kondisi HIV ($P=0,824$) dan defisit fokal (0.284).

Berdasarkan data laboratorium darah, dari data yang dianalisa, kedua kelompok memiliki perbedaan bermakna secara statistik pada semua data

laboratorium darah, yaitu nilai leukosit (P=0.001), neutrofil (P=0.004), limfosit (P<0.001), natrium (P<0.001) dan laju endap darah (P<0.001). Nilai leukosit dan natrium pada kelompok meningitis tuberkulosis didapatkan lebih rendah dibandingkan pada meningitis viral (Mean Leukosit=13937+4886 VS 10944+4060, Median Natrium= 139 vs 128), sedangkan nilai LED didapatkan lebih tinggi pada kelompok meningitis tuberkulosis dibandingkan pada meningitis viral (Median : 63 vs 30).

Tabel 5.1 Karakteristik Klinis, Laboratorium Darah dan LCS

Prediktor Klinis	Meningitis Tuberkulosis (N : 86)	Meningitis Viral (N : 40)	P Value
Demografi dan Klinis			
Pria ^a	52 (60%)	30 (75%)	0.111
Usia (Tahun) ^b	35 (24-47)	26 (22-42)	0.088
Kejang ^a	16 (19%)	24 (60%)	< 0.001
HIV ^a	12 (14 %)	5 (13%)	0.824
Defisit Fokal ^a	35 (41%)	12 (30%)	0.248
Gejala TB ^a	83 (97%)	2 (5%)	< 0.001
Durasi (Hari) ^b	14 (7-14)	3 (2-4)	< 0.001
Grade ^a	9 (10%)	10 (25%)	0.034
Laboratorium Darah			
Leukosit (Cell/ μ L) ^c	10944 (4060)	13937 (4886)	0.001
Neutrofil (Cell/ μ L) ^c	8645 (3288)	10641 (4070)	0.004
Limfosit (Cell/ μ L) ^b	979 (617-1495)	1954 (1231-2508)	< 0.001
Natrium (mmol/L) ^b	128 (124-130)	139 (136-142)	< 0.001
LED (mm/Jam) ^b	63 (45-76)	30 (23-44)	< 0.001
Laboratorium LCS			
Rasio Glukosa ^c	0.28 (0.13)	0.64 (0.1)	< 0.001
LDH (IU/L) ^b	189 (104-314)	53 (37-73)	< 0.001
Leukosit (Cell/ μ L) ^b	60 (23-136)	10 (0-25)	< 0.001
Dominan MN ^b	52 (20-120)	10 (0-25)	< 0.001
Dominan PMN ^b	0 (0-5)	0 (0-0)	< 0.165
Protein (mg/dL) ^b	174 (128-272)	65 (40-93)	< 0.001

Ket : ^a Jumlah dan Prosentase, ^b Median dan Interquartile Range, ^c Mean dan Standard Deviasi

Berdasarkan data laboratorium LCS, dari data yang dianalisa, kedua kelompok memiliki perbedaan bermakna secara statistik pada semua data laboratorium analisa LCS, kecuali nilai PMN LCS (P0.165). Nilai analisa LCS yang berbeda secara bermakna yaitu rasio glukosa ($P<0.001$), Nilai LDH LCS ($P<0.001$), Leukosit LCS ($P<0.001$), MN LCS ($P<0.001$), dan Protein LCS ($P<0.001$). Rasio Glukosa pada kelompok meningitis tuberkulosis didapatkan lebih rendah dibandingkan pada kelompok meningitis viral (Mean= 0.28 ± 0.13 VS 0.64 ± 0.1). Pada Kelompok meningitis tuberkulosis memiliki nilai mean/median analisa LCS yang lebih tinggi dibandingkan pada meningitis viral yaitu LDS LCS (Median= 189 VS 53), Leukosit LCS (Median= 60 VS 10), MN LCS (Median= 52 VS 10), dan Protein LCS (Median= 174 VS 65).

5.2 Cut Off Point Faktor Prediktor Klinis dan Laboratorium Pasien Meningitis Tuberkulosis dan Meningitis Viral

Dari hasil analisa univariat variabel kategorikal menggunakan chi-square dan variabel kontinyu menggunakan mann-whitney untuk sebaran data tidak normal dan independent t-test untuk sebaran data normal, maka didapatkan data prediktor yang berbeda bermakna ($P<0.05$) antara 2 kelompok pasien (meningitis tuberkulosis dan meningitis viral), yaitu : Durasi Gejala, Kejang, Gejala TB, Grade Meningitis, Leukosit, Neutrofil, Limfosit, Natrium, LED, Rasio Glukosa, LDH LCS, Leukosit LCS, MN LCS dan Protein LCS.

Variabel yang berbeda bermakna tersebut akan dianalisa secara multivariat dengan menggunakan regresi logistik. Sebelum dilakukan analisa multivariat dengan regresi logistik, maka variabel kontinyu akan dilakukan dikotomi, sehingga didapatkan variabel kategorikal. Untuk Proses dikotomi variabel kontinyu, akan dilakukan analisa menggunakan kurva ROC untuk menentukan titik potong (cut off point) variabel dari kedua kelompok pasien

(meningitis tuberkulosis dan meningitis viral). Variabel yang akan ditentukan titik potongnya adalah : Durasi, Leukosit darah, LED, Natrium, LDH LCS, Leukosit LCS dan Rasio Glukosa. Hasil dari penentuan titik potong dengan kurva ROC ditunjukkan oleh Tabel 5.2.

Variabel Limfosit, Neutrofil, dan MN LCS tidak ditentukan titik potongnya menggunakan analisa kurva ROC, karena variabel tersebut tidak diikutkan dalam analisa multivariat. Besarnya nilai limfosit dan neutrofil darah akan dipengaruhi oleh besarnya nilai leukosit, sedangkan besarnya nilai MN LCS akan dipengaruhi oleh besarnya nilai Leukosit LCS.

Tabel 5.2 Cut Off Point Variabel Kontinyu Faktor Prediktor Klinis ,Laboratorium Darah dan LCS

Faktor Prediktor	Cut Off Point	Satuan	Area AUC
Durasi	7	Hari	0.955
Leukosit	12590	Cell/ μ L	0.682
LED	44.5	mm/Jam	0.808
Natrium	132.5	mmol/L	0.876
LDH LCS	87	IU/L	0.92
Leukosit LCS	25.5	Cell/ μ L	0.739
Protein LCS	97.6	mg/dL	0.854
Rasio Glukosa	0.5	-	0.982

Dari Tabel 5.2 didapatkan sebagian besar hasil analisa menggunakan kurva ROC memiliki Area AUC > 80% (Bak), yaitu : Durasi Gejala, LED, Natrium, LDH LCS, Protein LCS dan Rasio Glukosa LCS. Sedangkan 2 Variabel memiliki area AUC < 80% (Sedang-Lemah), yaitu : variabel Leukosit darah dan Leukosit LCS.

Nilai titik potong yang telah ditentukan akan digunakan sebagai variabel yang akan diikutkan dalam analisa multivariat regresi logistik dan sebagai titik potong variabel dalam penentuan skoring untuk membedakan meningitis

tuberkulosis dan meningitis viral. Variabel grading meningitis juga dilakukan dikotomi, karena memiliki 3 kategori (Grade 1,2, dan 3).

5.3 Skoring Diagnostik Berdasarkan Faktor Prediktor Klinis dan Laboratorium Darah

Tabel 5.3 menunjukkan perbandingan antara kelompok pasien dengan meningitis tuberkulosis dan meningitis viral, Faktor prediktor klinis dan laboratorium darah yang berbeda bermakna dilakukan analisa univariat dan multivariat regresi logistik untuk menentukan faktor prediktor yang akan digunakan sebagai model skoring.

Durasi Gejala ≥ 7 hari, Ada tidaknya kejang, gejala TB, grade 1 meningitis, nilai leukosit darah >12590 , kadar natrium < 132.5 serta LED > 44.5 merupakan prediktor berdasarkan klinis dan laboratorium darah yang akan dianalisa dengan multivariat regresi logistik dengan metode stepwise backward elimination. Setelah dilakukan analisa multivariat, didapatkan variabel ada tidaknya gejala TB dan durasi gejala ≥ 7 hari menyebabkan terjadinya complete separation, sehingga variabel gejala TB dan durasi gejala dieksklusi dari analisa multivariat. Dari tabel 5.3, didapatkan 5 variabel klinis dan laboratorium darah yang dapat diikuti dalam model skoring.

5 variabel yang didapatkan pada analisa multivariat regresi logistik dengan metode stepwise backward elimination, kemudian dilakukan univariate regresi logistik untuk mendapatkan nilai B value (tabel 5.3).

Tabel 5.3 Analisa Regresi Logistik Klinis, Laboratorium Darah

Variabel	Univariate		Multivariate		B Value
	P	OR	P	OR	
Kejang +	< 0.001	0.152 (0.066 - 0.351)	0.043	0.205 (0.044 - 0.950)	-1.881
Grade 1	0.039	0.351 (0.130 - 0.948)	0.016	0.052 (0.005 - 0.573)	-1.048
Laju Endap Darah > 44.5	< 0.001	0.9 (4.134 - 23.706)	0.001	17.825 (3.368 - 94.331)	2.293
Natrium < 132.5	< 0.001	36 (12.006 - 107.943)	< 0.001	123.506 (15.431 - 988.527)	3.584
Leukosit > 12590	< 0.001	0.197 (0.088 - 0.443)	0.003	0.079 (0.015 - 0.421)	-1.623

Model skoring didasarkan pada nilai B value pada 6 variabel yang telah dianalisa regresi logistik univariat, sehingga didapatkan sistem skoring dengan predictive factor berdasarkan Klinis dan laboratorium darah (Skor MTBV1) seperti ditunjukkan pada tabel 5.4.

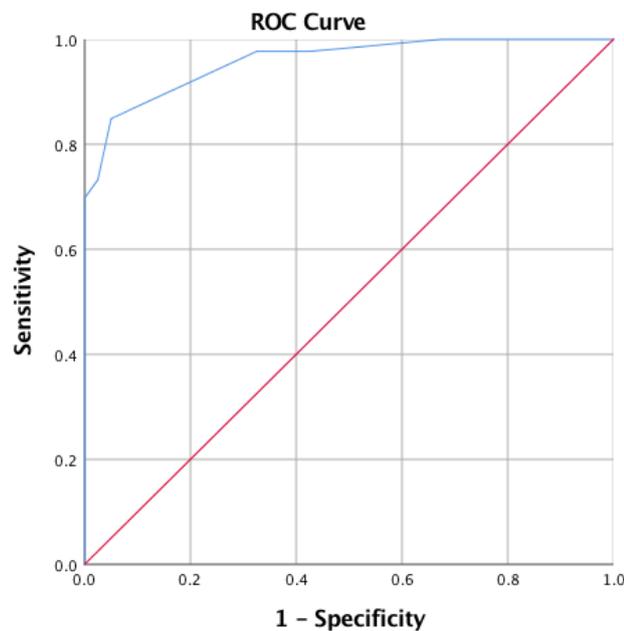
Tabel 5.4 Skoring MTBV1 Berdasarkan Analisa Univariat dan Multivariat menggunakan Regresi Logistik

Faktor Prediktor	Ya	Tidak
Kejang +	-2	0
Grade 1	-1	0
Laju Endap Darah > 44.5	2	0
Kadar Natrium < 132.5	4	0
Leukosit > 12590	-2	0

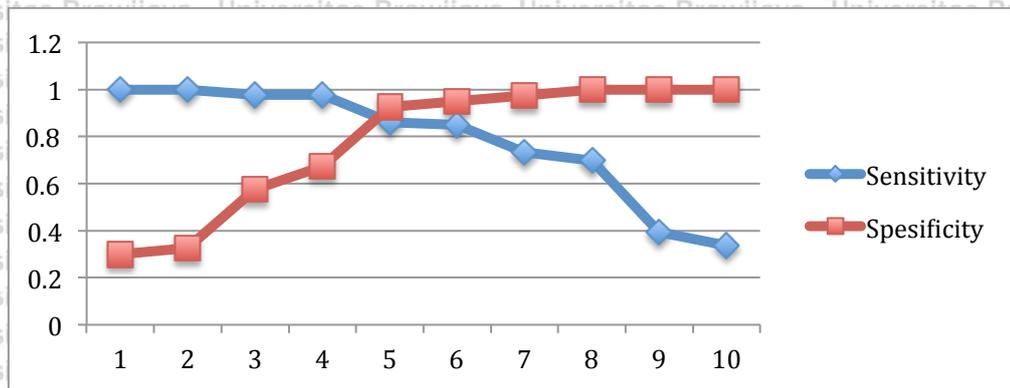
Untuk menentukan titik potong (cut off point) pada sistem skoring MTBV1 maka dilakukan analisa kurva ROC, titik potong ditentukan berdasarkan nilai yang memiliki sensitivitas dan spesifitas optimal. Berdasarkan kurva ROC, maka sistem skoring MTBV1 memiliki Area AUC sebesar 0.958 (Sangat Baik) (Gambar 5.1), artinya apabila Sistem skoring MTBV1 digunakan pada 100 pasien, maka

sistem skoring MTBV1 akan memberikan kesimpulan yang benar dalam membedakan pasien meningitis tuberkulosis dan viral pada 96 orang.

Setelah menentukan area AUC, maka didapatkan titik potong optimal sebesar 0,5 (sensitivitas 85%, spesifitas 93%) (Gambar 5.2). Karena sistem skoring MTBV1 menggunakan skor dengan angka bulat, maka dapat disimpulkan titik potong adalah 1, dimana nilai ≥ 1 pasien mengarah ke meningitis TB, dan nilai < 1 pasien mengarah ke meningitis viral.



Gambar 5.1 Analisa Kurva ROC Skor MTBV1



Gambar 5.2 Penentuan Titik Potong Skor MTBV1

5.4 Skoring Diagnostik Berdasarkan Faktor Prediktor Klinis dan Laboratorium LCS

Tabel 5.5 menunjukkan perbandingan antara kelompok pasien dengan meningitis tuberkulosis dan meningitis viral, Faktor prediktor klinis dan laboratorium LCS yang berbeda bermakna dilakukan analisa univariat dan multivariat regresi logistik untuk menentukan faktor prediktor yang akan digunakan sebagai model skoring.

Durasi Gejala ≥ 7 hari, Ada tidaknya kejang, gejala TB, grade 1 meningitis, Rasio glukosa < 0.5 , LDH LCS > 87 , leukosit LCS > 12590 dan protein LCS > 97.6 merupakan prediktor berdasarkan klinis dan laboratorium

LCS yang akan dianalisa dengan multivariat regresi logistik dengan metode stepwise backward elimination. Setelah dilakukan analisa multivariat, didapatkan variabel rasio glukosa < 0.5 , ada tidaknya gejala TB dan durasi gejala ≥ 7 hari menyebabkan terjadinya complete separation, sehingga variabel rasio glukosa < 0.5 , ada tidaknya gejala TB dan durasi gejala dieksklusi dari analisa multivariat.

Dari tabel 5.5, didapatkan 4 variabel klinis dan laboratorium LCS yang dapat diikuti dalam model skoring.

4 variabel yang didapatkan pada analisa multivariat regresi logistik dengan metode stepwise backward elimination, kemudian dilakukan univariate regresi logistik untuk mendapatkan nilai B value (tabel 5.5).

Tabel 5.5 Analisa Regresi Logistik Klinis dan Laboratorium LCS

Variabel	Univariate		Multivariate		B Value
	P	OR	P	OR	
Kejang +	< 0.001	0.152 (0.066 - 0.351)	0.001	0.114 (0.030 - 0.433)	-1.881
Grade 1	0.039	0.351 (0.130 - 0.948)	0.016	0.126 (0.023 - 0.684)	-1.048
Protein > 97.6	< 0.001	20.571 (7.851 - 53.905)	< 0.001	14.243 (3.805 - 53.320)	3.024
LDH LCS > 87	< 0.001	20.625 (7.742 - 54.948)	0.005	5.714 (1.712 - 19.070)	3.027

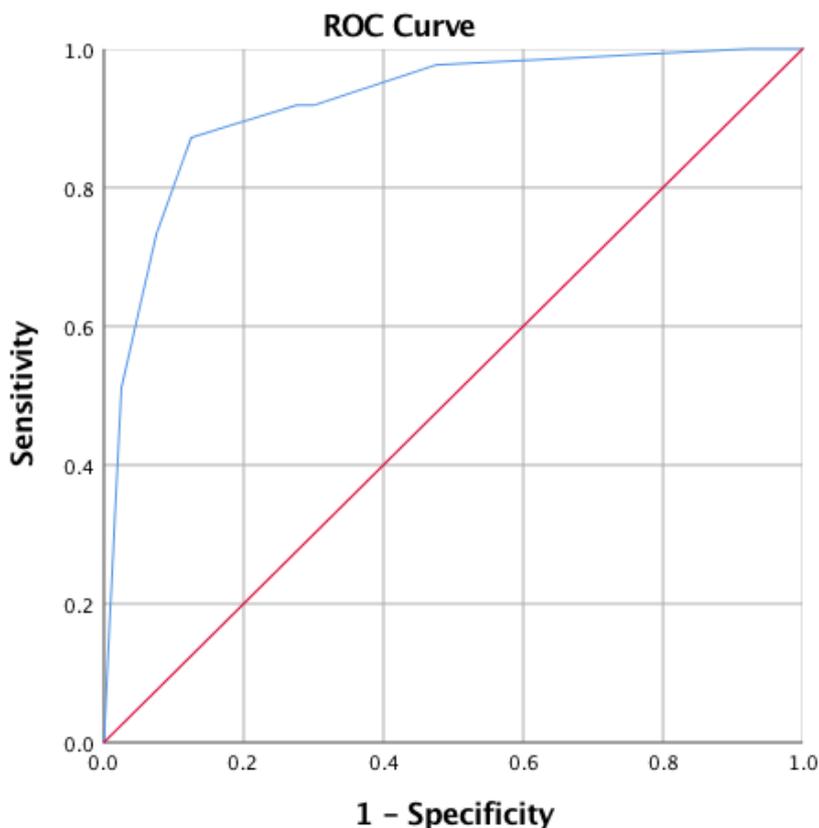
Model skoring didasarkan pada nilai B value pada 4 variabel yang telah dianalisa regresi logistik univariat, sehingga didapatkan sistem skoring dengan predictive factor berdasarkan Klinis dan laboratorium LCS (Skor MTBV2) seperti ditunjukkan pada tabel 5.6.

Tabel 5.6 Skoring MTBV2 Berdasarkan Analisa Univariat dan Multivariat menggunakan Regresi Logistik

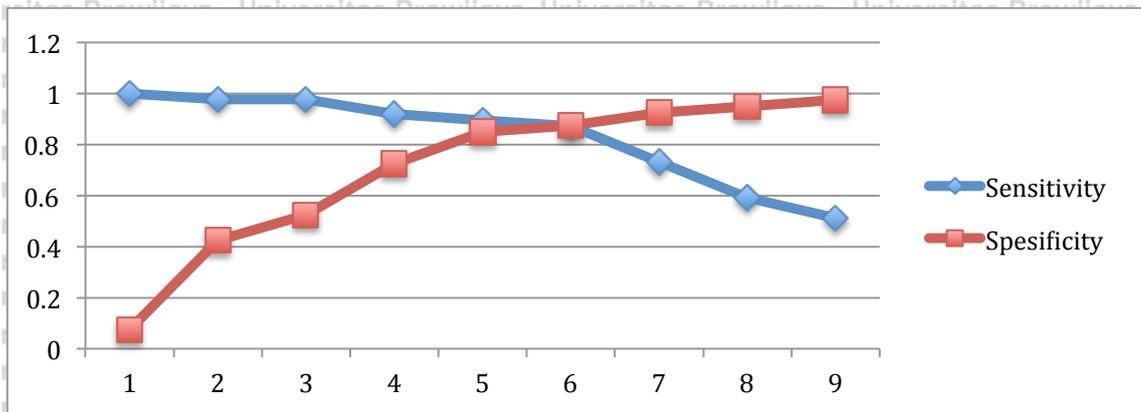
Faktor Prediktor	Ya	Tidak
Kejang +	-2	0
Grade 1	-1	0
Protein > 97.6	3	0
LDH LCS > 87	3	0

Untuk menentukan titik potong (cut off point) pada sistem skoring MTBV2 maka dilakukan analisa kurva ROC, titik potong ditentukan berdasarkan nilai yang memiliki sensitivitas dan spesifitas optimal. Berdasarkan kurva ROC, maka

sistem skoring MTBV2 memiliki Area AUC sebesar 0.920 (Sangat Baik) (Gambar 5.3), artinya apabila Sistem skoring MTBV2 digunakan pada 100 pasien, maka sistem skoring MTBV2 akan memberikan kesimpulan yang benar dalam membedakan pasien meningitis tuberkulosis dan viral pada 92 orang. Setelah menentukan area AUC, maka didapatkan titik potong optimal sebesar 2,5 (sensitivitas 87%, spesifitas 88%) (Gambar 5.4). Karena sistem skoring MTBV2 menggunakan skor dengan angka bulat, maka dapat disimpulkan titik potong adalah 3 , dimana nilai ≥ 3 pasien mengarah ke meningitis TB, dan nilai < 3 pasien mengarah ke meningitis viral.



Gambar 5.3 Analisa Kurva ROC Skor MTBV2



Gambar 5.4 Penentuan Titik Potong Skor MTB2

5.5 Skoring Diagnostik Berdasarkan Faktor Prediktor Klinis, Laboratorium Darah dan LCS

Tabel 5.7 menunjukkan perbandingan antara kelompok pasien dengan meningitis tuberkulosis dan meningitis viral, Faktor prediktor klinis, laboratorium darah LCS yang berbeda bermakna dilakukan analisa univariat dan multivariat regresi logistik untuk menentukan faktor prediktor yang akan digunakan sebagai model skoring.

Durasi Gejala ≥ 7 hari, Ada tidaknya kejang, gejala TB, grade 1 meningitis, nilai leukosit darah > 12590 , kadar natrium < 132.5 serta LED > 44.5 , Rasio glukosa < 0.5 , LDH LCS > 87 , leukosit LCS > 12590 dan protein LCS > 97.6 merupakan prediktor berdasarkan klinis, laboratorium darah dan LCS yang akan dianalisa dengan multivariat regresi logistik dengan metode stepwise backward elimination. Setelah dilakukan analisa multivariat, didapatkan variabel rasio glukosa < 0.5 , ada tidaknya gejala TB dan durasi gejala ≥ 7 hari menyebabkan terjadinya complete separation, sehingga variabel rasio glukosa < 0.5 , ada tidaknya gejala TB dan durasi gejala dieksklusi dari analisa multivariat.

Dari tabel 5.7 , didapatkan 6 variabel klinis dan laboratorium LCS yang dapat diikuti dalam model skoring.

6 variabel yang didapatkan pada analisa multivariat regresi logistik dengan metode stepwise backward elimination, kemudian dilakukan univariate regresi logistik untuk mendapatkan nilai B value (tabel 5.7).

Tabel 5.7 Analisa Regresi Logistik Klinis, Laboratorium Darah dan LCS

Prediktor Klinis	Univariate		Multivariate		B Value
	P value	OR	P value	OR	
Kejang +	< 0.001	0.152 (0.066 - 0.351)	0.035	0.159 (0.029 - 0.879)	-1.881
Grade 1	0.039	0.351 (0.130 - 0.948)	0.019	0.039 (0.003 - 0.589)	-1.048
Protein > 97.6	< 0.001	20.571 (7.851 - 53.905)	0.016	7.405 (1.545 - 37.711)	3.024
LED > 44.5	< 0.001	0.9 (4.134 - 23.706)	0.007	10.541 (1.924 - 57.757)	2.293
Natrium < 132.5	< 0.001	36 (12.006 - 107.943)	< 0.001	63.634 (8.458 - 478.726)	3.584
Leukosit > 12590	< 0.001	0.197 (0.088 - 0.443)	0.04	0.167 (0.030 - 0.925)	-1.623

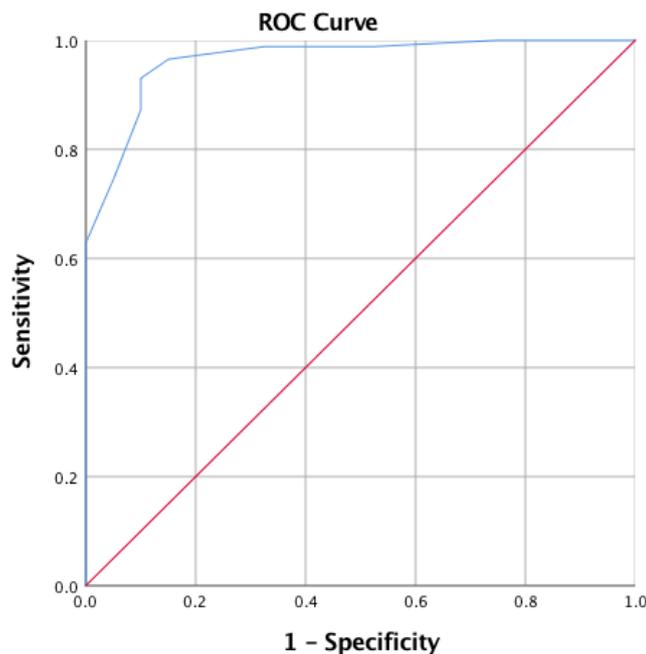
Model skoring didasarkan pada nilai B value pada 6 variabel yang telah dianalisa regresi logistik univariat, sehingga didapatkan sistem skoring dengan predictive factor berdasarkan Klinis, laboratorium darah, dan LCS (Skor MTBV3) seperti ditunjukkan pada tabel 5.8.

Tabel 5.8 Skoring MTBV3 Berdasarkan Analisa Univariat dan Multivariat menggunakan Regresi Logistik

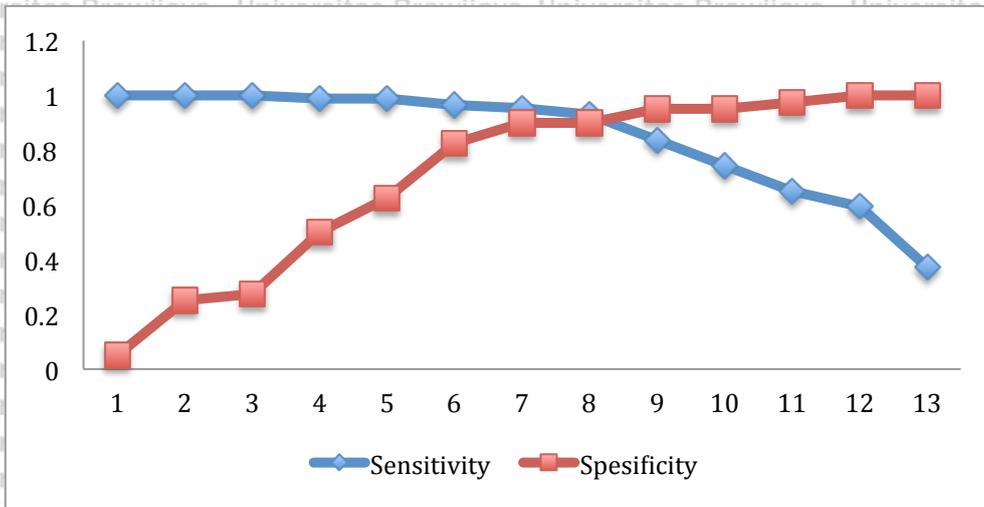
Faktor Prediktor	Ya	Tidak
Kejang +	-2	0
Grade 1	-1	0
Protein > 97.6	3	0
Laju Endap Darah > 44.5	2	0
Kadar Natrium < 132.5	4	0
Leukosit > 12590	-2	0

Untuk menentukan titik potong (cut off point) pada sistem skoring MTBV3 maka dilakukan analisa kurva ROC, titik potong ditentukan berdasarkan nilai yang memiliki sensitivitas dan spesifitas optimal. Berdasarkan kurva ROC, maka sistem skoring MTBV3 memiliki Area AUC sebesar 0.967 (Sangat Baik) (Gambar 5.3), artinya apabila Sistem skoring MTB3 digunakan pada 100 pasien, maka sistem skoring MTBV3 akan memberikan kesimpulan yang benar dalam membedakan pasien meningitis tuberkulosis dan viral pada 97 orang.

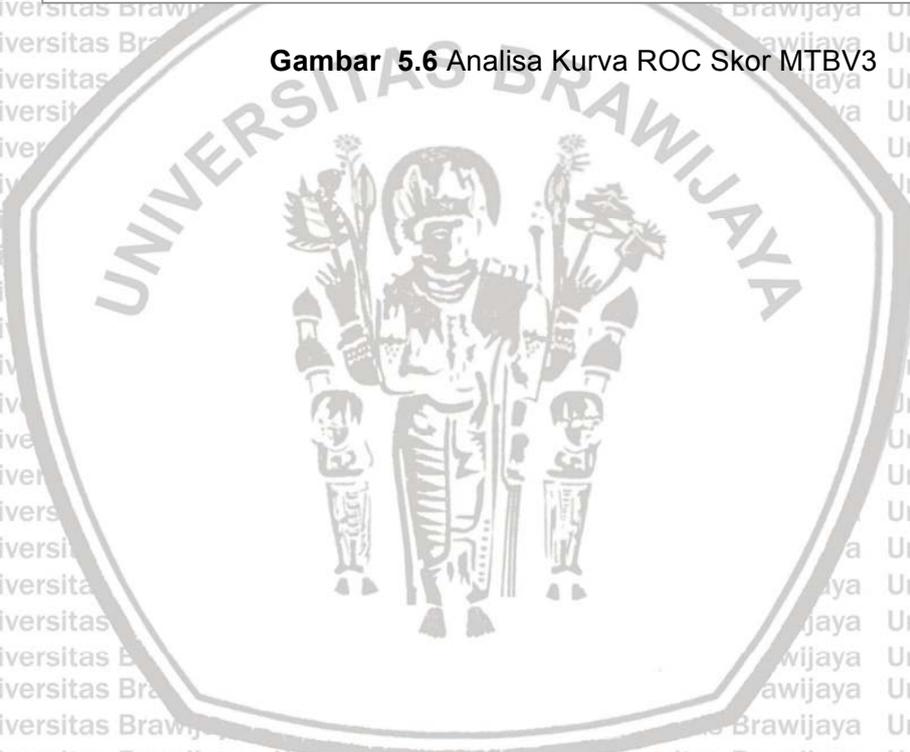
Setelah menentukan area AUC, maka didapatkan titik potong optimal sebesar 1,5 (sensitivitas 95%, spesifitas 90%). Karena sistem skoring MTBV3 menggunakan skor dengan angka bulat, maka dapat disimpulkan titik potong adalah 2, dimana nilai ≥ 2 pasien mengarah ke meningitis TB, dan nilai < 2 pasien mengarah ke meningitis viral.



Gambar 5.5 Analisa Kurva ROC Skor MTBV3



Gambar 5.6 Analisa Kurva ROC Skor MTBV3



BAB 6

PEMBAHASAN

Meningitis Tuberkulosa merupakan bentuk tuberkulosis paling fatal dan menimbulkan gejala sisa yang permanen, oleh karena itu, dibutuhkan diagnosis dan terapi yang segera. Angka mortalitas dari MTB sekitar 20-41 %.

Berdasarkan data di Departemen Neurologi RS dr. Saiful Anwar Malang, Tahun 2014 terdapat 27 Penderita dengan kasus MTB dengan angka kematian 56 %

(4). Tingginya angka kematian dan kecacatan dipengaruhi oleh terlambatnya diagnosis karena manifestasi klinis dan radiologis yang bervariasi (2).

Sampai saat ini, tidak ada satu pemeriksaan diagnosis tunggal yang cukup cepat dan sensitif. Diagnosis definitif untuk MTB jika ditemukan M. Tuberculosis pada Cerebrospinal Fluid. Pengecatan menggunakan metode Ziehl-Neelsen memiliki sensitifitas 10-60% dan Kultur positif pada LCS memiliki Sensitifitas 25-70%, namun hasil pemeriksaan tersebut membutuhkan waktu 2-6 minggu (5). Di beberapa negara berkembang Hingga saat ini, penegakan diagnosis MTB terutama di daerah-daerah dengan fasilitas terbatas, masih ditegakkan secara empiris berdasarkan klinis, epidemiologi, dan temuan laboratorium (6). Sehingga sebelum didapatkan hasil kultur, sistem diagnostik sederhana menggunakan sistem skoring yang dibangun secara statistik diperlukan sebagai prediktor awal diagnosis meningitis TB.

Secara klinis, sebagian besar kasus meningitis tuberkulosis dan meningitis bakteri dapat dibedakan dari hasil pemeriksaan laboratorium darah dan analisa LCS. Sistem skor Thwaites dan skor Lancet telah banyak digunakan dan memberikan akurasi diagnosis yang cukup baik (10). Namun,

sistem skoring tersebut tidak dapat digunakan untuk membedakan meningitis tuberkulosis dan meningitis viral. Kedua kelompok penyakit tersebut lebih sulit untuk dibedakan karena keduanya memiliki temuan analisa LCS yang serupa (14). Sehingga Sistem skoring untuk membedakan kedua kelompok penyakit tersebut (meningitis tuberkulosis dan meningitis viral) akan cukup bermanfaat dalam praktek klinis.

Sistem skoring sebaiknya memiliki nilai sensitivitas yang tinggi, karena meningitis tuberkulosis memiliki angka mortalitas dan morbiditas cukup tinggi jika tidak diberikan terapi segera. Sistem skoring juga sebaiknya memiliki spesifitas yang cukup tinggi, karena lamanya pemberian terapi anti-tuberkulosis dan obat anti-tuberkulosis juga memiliki potensial toksisitas (14)

Terdapat 2 penelitian terdahulu terkait penyusunan sistem skor untuk membedakan diagnosis meningitis tuberkulosis dan meningitis viral, yaitu Oleh Hristea et al, 2012 di Rumania dan Sang-Ah Lee et al, 2018 di Korea (14,20)

Penelitian Hristea et al, melibatkan 101 pasien dengan meningitis tuberkulosis dan 433 pasien dengan meningitis viral. Sistem skoring terdiri dari beberapa data klinis dan laboratorium yaitu : Durasi , Grade meningitis, Rasio Glukosa dan Protein LCS. Sistem Skoring tersebut memiliki sensitivitas 92% dan spesifitas 94% dibandingkan dengan "Gold Standard". (14) Penelitian Sang-Ah Le et al, melibatkan 47 pasien dengan meningitis tuberkulosis dan 51 meningitis viral. Sistem skoring terdiri dari beberapa data klinis dan laboratorium, yaitu : Hiponatrium, LDH LCS, Protein LCS, Parese nervus kranialis, gangguan berkemih, dan Confusion. Sistem skoring tersebut memiliki sensitivitas 89,4% dan spesifitas 80,4% dibandingkan dengan "Gold Standard"(20) .

Penelitian kami melibatkan total 126 pasien dewasa yang dirawat di RSSA dengan rincian 86 pasien meningitis tuberkulosis dan 40 pasien meningitis viral. Sebelum menentukan sistem skoring, maka Data klinis, laboratorium darah dan analisa LCS dibandingkan dan dianalisa secara statistik univariat antara kelompok pasien dengan meningitis tuberkulosis dan meningitis viral.

Secara Statistik, beberapa variabel klinis antara 2 kelompok penelitian memiliki perbedaan yang bermakna yaitu : Kejang, Gejala TB, durasi, Grade meningitis. Sedangkan Usia, Jenis kelamin, Kondisi HIV dan defisit fokal tidak memiliki perbedaan bermakna pada kedua kelompok penelitian. Jenis kelamin dan kondisi HIV pada 2 penelitian terdahulu oleh Sang-Ah Lee et al, 2018 dan Hristea, et al, 2012 juga menggambarkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antara meningitis tuberkulosis dan meningitis viral (14,20). Meskipun kedua penelitian tersebut menunjukkan bahwa usia pada meningitis tuberkulosis dan meningitis viral berbeda bermakna, namun kedua penelitian tersebut menunjukkan hasil yang sama bahwa nilai median usia pada meningitis viral, lebih muda dibandingkan dengan nilai median pada meningitis tuberkulosis.

Pada penelitian kami perbandingan usia meningitis tuberkulosis dan meningitis viral yaitu 35 tahun vs 26 tahun, sedangkan penelitian Sang-Ah Lee, et al tahun 2018 yaitu 45 tahun vs 38 tahun (14,20), dan penelitian Hristea et al tahun 2012 yaitu 38 tahun vs 23 tahun. Meskipun variabel defisit fokal tidak berbeda bermakna pada kedua kelompok penelitian, namun penelitian kami menemukan hasil yang serupa dengan penelitian sebelumnya, bahwa frekuensi defisit fokal lebih banyak terjadi pada pasien dengan meningitis tuberkulosis dibandingkan dengan meningitis viral.(Granerod et al., 2010)

Berdasarkan analisa data, Kejang didapatkan lebih sering terjadi pada pasien meningitis viral yaitu 60% dibandingkan dengan pasien meningitis tuberkulosis yaitu 19%. Penelitian Laura et al, 2008 juga mendapatkan hasil yang serupa, kejang lebih sering terjadi pada pasien dengan meningitis viral sebanyak 58% dibandingkan meningitis tuberkulosis sebanyak 35%. Penelitian lain oleh Julia et al, 2010, Kejang terjadi pada 52% pasien meningitis viral dan 0% pada pasien dengan meningitis tuberkulosis (Granerod et al., 2010). Namun penelitian Sang-Ah Lee, 2018 tidak didapatkan perbedaan bermakna terjadinya kejang antara pasien meningitis tuberkulosis dan meningitis viral (5,9% vs 4.3%) (20). Tingginya prevalensi kejang pada meningitis viral, diduga terkait salah satu etiologi meningitis viral yaitu HSV-1. HSV-1 merupakan salah satu penyebab meningitis yang paling sering pada negara maju dan berkembang, dimana encephalitis akibat patogen ini menyebabkan kejang pada lebih dari 50% pasien. Kejang pada meningitis HSV-1 diduga karena sifat neurotropic HSV-1 yang predileksinya pada lobus temporal dan frontal (18). Gejala TB lebih sering didapatkan pada pasien dengan meningitis tuberkulosis yaitu 97%, Penelitian Yongjiu et al, 2017 menyebutkan prosentase gejala batuk > 2 minggu sebesar 54% dan gejala keringat malam sebesar 14% pada pasien dengan tuberkulosis pada sistem saraf pusat (24).

Pada penelitian kami, juga didapatkan bahwa pasien dengan dengan grade 1 meningitis saat awal rawat inap sebagian besar adalah meningitis viral (25%) dibandingkan pada meningitis tuberkulosis (10%). Studi oleh Hristea et al, 2012 didapatkan bahwa prosentasi pasien meningitis viral dengan grade 1 sebanyak 88,9% dan pada meningitis tuberkulosis sebanyak 32,7%. Kemudian, Durasi gejala pada pasien meningitis tuberkulosis didapatkan nilai median 14 (7-

14) hari, sedangkan pada meningitis viral memiliki median 3 (2-4) hari.

Penelitian sebelumnya oleh Sang-Ah Lee, 2018 menyebutkan durasi gejala pada meningitis tuberkulosis memiliki median 7 (6-10) hari, sedangkan pasien meningitis viral memiliki median durasi gejala 4 (2-5) hari (20). Hristea et al, 2012 menyebutkan median durasi gejala pada meningitis tuberkulosis sebesar 12 hari, sedangkan pada meningitis viral sebesar 3 hari. (14) Durasi singkat pada perjalanan meningitis viral, dikarenakan sifat dari sebagian besar virus yaitu self limited patogen, dimana 5-7 hari setelah onset, virus akan resolve meskipun tanpa disertai terapi anti-virus. Sedangkan pada meningitis tuberkulosis, perjalanan penyakit lebih bersifat subakut hingga kronis, sehingga durasi dari onset lebih dari 7 hari.(7,25)

Variabel laboratorium darah yang memiliki perbedaan bermakna secara statistik yaitu : Leukosit, Limfosit, neutrofil, Laju Endap darah dan Kadar Natrium. Nilai rerata leukosit darah pada penelitian kami memiliki perbedaan yang bermakna, yaitu pada meningitis tuberkulosis sebesar 10.944, sedangkan pada meningitis viral sebesar 13.937. Hal ini berbeda dari temuan Sang-Ah Lee et al, 2018, studi mereka menyebutkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara rerata nilai leukosit darah pasien meningitis tuberkulosis (7700) dan meningitis viral (7780) (20). Studi di Manado tahun 2018, oleh Arthur et al, menyebutkan bahwa nilai leukosit darah pada infeksi otak karena virus akan meningkat saat pasien di IGD (pasien rawat inap), kemudian akan kembali normal setelah 1 minggu masa perawatan (17). Hal tersebut sesuai dengan hasil investigasi di China oleh Yihong et al, 2017 yang meneliti profil pasien dengan meningitis viral, didapatkan nilai rerata leukosit pada pasien dengan meningitis viral sebesar 17.500 (12.500-22.000), terutama meningitis viral yang disebabkan

oleh Japanese encephalitis (JE). Namun disebutkan juga bahwa kondisi postiktal dapat menyebabkan peningkatan kadar leukosit, karena peningkatan aktivitas muskular dan pelepasan katekolamin periiktal, kortisol dan sitokin proinflamasi, peningkatan tersebut akan mengalami resolusi dalam 24 jam (reaktif) (Xie, et al, 2015). Hasil perbedaan bermakna pada nilai neutrofil dan limfosit tidak kami bahas lebih jauh, dikarenakan peningkatan nilai limfosit dan neutrofil pada pasien meningitis viral disebabkan karena peningkatan leukosit.

Laju Endap darah (LED) pada beberapa penelitian didapatkan meningkat pada infeksi tuberkulosis, namun hal tersebut tidak spesifik. Pada infeksi virus, nilai laju endap darah dalam rentang normal atau sedikit meningkat dari range normal (<20 mm/jam) (Surekha, et al 2016). Pada penelitian kami, terjadi peningkatan pada kedua kelompok penelitian, namun peningkatan tersebut memiliki perbedaan bermakna. Pada meningitis tuberkulosis nilai rerata sebesar 63 mm/jam, sedangkan nilai rerata pada meningitis viral sebesar 30 mm/jam. Studi oleh Yongjiu et al, 2017, nilai rerata LED pada meningitis tuberkulosis adalah sebesar 50 mm/jam (26), sedangkan studi oleh Seyed et al, 2018 dari 12 kasus dengan meningitis karena HSV-1 didapatkan nilai rerata LED sebesar 25 mm/jam (19). Nilai Leukosit dan LED pada beberapa literatur, bukan merupakan suatu penanda spesifik, diperlukan data klinis dan laboratorium lainnya untuk menentukan diagnosis, serta eksklusi penyebab lain (faktor komorbiditas) pada kelompok pasien dengan meningitis tuberkulosis dan meningitis viral.

Penelitian oleh Hristea et al, 2012 menyebutkan terdapat perbedaan bermakna kadar natrium pada kelompok meningitis tuberkulosis (median : 136) dan meningitis viral (median : 140), Studi Sang-Ah Lee juga mendapatkan bahwa Kondisi hiponatremia lebih sering terjadi pada pasien dengan meningitis

tuberkulosis dibandingkan pada meningitis viral, dan berbeda bermakna (57.4% vs 21.6%, $P=0.001$) (14,20). Studi kami memberikan hasil yang sama, terdapat perbedaan bermakna terkait nilai natrium pada kedua kelompok penelitian, dimana pada meningitis tuberkulosis memiliki nilai median 128, sedangkan pada meningitis viral sebesar 139.

Variabel analisa LCS pada kedua kelompok penelitian mendapatkan beberapa variabel yang berbeda bermakna, yaitu : Rasio Glukosa, LDH LCS, Leukosit LCS, MN LCS dan Protein LCS. Perbedaan nilai rasio glukosa pada kedua kelompok penelitian yaitu : 0,28 pada meningitis tuberkulosis dan 0,68 pada meningitis viral. Penelitian Sang-Ah Lee, 2018 juga menyebutkan perbedaan bermakna pada rasio glukosa pada meningitis tuberkulosis dan meningitis viral ($P<0.001$). Hristea et al, 2012 menemukan bahwa rasio glukosa kurang dari 0,5 lebih sering ditemukan pada meningitis tuberkulosis (86,1%) dibandingkan pada meningitis viral (13,4%), dan perbedaan tersebut bermakna ($P<0.001$) (14,20). Penurunan Glukosa pada LCS terjadi akibat proses fagositosis oleh sel MN LCS, pada pasien dengan meningitis tuberkulosis proses tersebut lebih signifikan dan berlangsung kronis dibandingkan pada meningitis viral, dimana perjalanan penyakit lebih akut dan self limited (19).

Pada penelitian sebelumnya oleh Sinha et al, 2016, peningkatan LDH LCS dapat terjadi peningkatan yang signifikan pada pasien dengan meningitis tuberkulosis dan meningitis bakteri dibandingkan dengan meningitis viral, didapatkan nilai rerata 154,24 mmol/L pada meningitis tuberkulosis, 247 mmol/L pada meningitis bakteri dan 50 mmol/L pada meningitis viral (Manish, et al. 2016). Hasil penelitian kami menemukan bahwa nilai rerata LDH LCS pada meningitis tuberkulosis sebesar 189, dan pada meningitis viral sebesar 53

mmol/L. Beberapa mekanisme diduga berperan penting dalam peningkatan LDH LCS pada pasien meningitis tuberkulosis, antara lain : 1) peningkatan permeabilitas membran sel serebral. 2) Leukosit merupakan sumber dari LDH, sehingga peningkatan Leukosit biasanya diikuti dengan peningkatan LDH. 3) Kerusakan otak akibat meningitis, meningkatkan aktifitas enzim di otak, termasuk kadar LDH (28).

Nilai Protein LCS merupakan prediktor yang sering ditemukan untuk membedakan meningitis tuberkulosis dan meningitis viral, disebutkan peningkatan protein pada LCS disebabkan karena peningkatan permeabilitas BBB akibat inflamasi dan berhubungan dengan tingkat bakterimia. Peningkatan permeabilitas BBB akan menyebabkan HMW Protein dapat melewati BBB, sehingga terjadi peningkatan nilai Protein pada LCS (29). Hasil penelitian kami, terjadi peningkatan protein LCS pada pasien meningitis tuberkulosis dengan nilai median 174 IU/L dibandingkan pada meningitis viral sebesar 65 IU/L . Sang-Ah Lee, 2018 menyebutkan nilai median protein LCS pada pasien meningitis tuberkulosis yaitu 205.5 IU/L, sedangkan pada meningitis viral sebesar 91 IU/L. Studi Hristea et al, 2012, 88,7% pasien meningitis tuberkulosis mengalami peningkatan protein LCS (> 100 IU/L), dibandingkan pada meningitis viral yaitu pada 32,3% pasien (14,20).

Peningkatan Leukosit LCS pada meningitis tuberkulosis dan meningitis viral juga berbeda bermakna ($P < 0.001$). Nilai leukosit LCS pada kelompok meningitis tuberkulosis adalah 60 Cell/ μ L, sedangkan pada meningitis viral sebesar 10 Cell/ μ L. Penelitian Sang-Ah Lee, 2018 juga mendapatkan hasil berbeda bermakna ($P < 0.032$) pada kelompok meningitis tuberkulosis (170 Cell/ μ L) dan meningitis viral (100 Cell/ μ L) (20). Peningkatan Leukosit LCS baik

pada meningitis tuberkulosis maupun viral, disebabkan karena respon leukosit pada LCS terhadap antigen dari mycobacterium tuberculosis ataupun virus tertentu, dimana pada kedua patogen tersebut sel leukosit yang paling berperan adalah sel mononuklear (MN), hal tersebut sesuai dengan peningkatan sel MN LCS pada kedua kelompok penelitian. Tidak terdapat perbedaan bermakna dalam peningkatan sel PMN LCS pada kedua kelompok penelitian, peningkatan PMN LCS sering terjadi pada meningitis bakteri, dan merupakan prediktor cukup spesifik (29).

Sebelum dilakukan analisa regresi logistik, Faktor prediktor yang berupa variabel numerik/kontinyu diubah menjadi variabel kategorikal dengan 2 kategori (dikotomi). Proses dikotomi variabel menggunakan analisa kurva ROC untuk penentuan cutt of point yang memiliki spesifitas dan sensitivitas optimal, sehingga didapatkan hasil yaitu : Durasi ≥ 7 Hari, LED > 44.5 / μ L, Natrium < 132.5 mm/Jam, Leukosit > 12590 , LDH LCS > 87 IU/L , Protein LCS > 97.6 mg/dl, Leukosit LCS 25.5 Cell/ μ L, Rasio Glukosa < 0.5 . Penelitian Hristea et al, 2012 terkait penentuan sistem scoring mendapatkan nilai cut off point yaitu : Durasi > 5 hari, Rasio Glukosa < 0.5 , Protein LCS > 100 mg/dl. Sedangkan Penelitian Sang-Ah Lee et al tahun 2018 di korea mendapatkan nilai cut off point : LDH LCS > 70 IU/L, Protein LCS > 160 mg/dl (14,20). Penentuan Cut Off point, untuk membedakan meningitis tuberkulosis dan meningitis viral, untuk prediktor Leukosit Darah, LED natrium dan leukosit LCS, hingga saat ini belum terdapat data penelitian sebelumnya.

Prediktor Klinis kemudian dianalisa menggunakan regresi logistik multivariat dengan kombinasi model regresi yaitu : Regresi logistik variabel klinis dan laboratorium darah, regresi logistik variabel klinis dan laboratorium LCS, dan

regresi logistik variabel klinis, laboratorium darah dan LCS. Gejala TB, rasio glukosa dan durasi gejala tidak diikuti dalam analisa regresi logistik, dikarenakan menyebabkan complete separation. Dua Penelitian sebelumnya, melakukan regresi logistik dengan kombinasi model regresi variabel klinis, laboratorium darah dan LCS (14,20). Dari 3 model regresi logistik tersebut didapatkan 3 model skoring melalui analisa statistik, 3 model skoring tersebut adalah : 1) Skor MTBV1 berbasis klinis dan laboratorium darah. 2) Skor MTBV2 berbasis klinis dan laboratorium LCS 3) Skor MTBV3 berbasis klinis, laboratorium darah dan LCS.

Skor MTBV3 memiliki parameter terdiri dari : Ada tidaknya kejang, Grade 1 meningitis , LED > 44.5, Natrium < 132.5, leukosit darah > 12590 dan Protein LCS > 97,6 . Cut off point dengan hasil sensitivitas dan spesifitas optimal adalah nilai 2, dimana nilai ≥ 2 pasien mengarah ke meningitis tuberkulosis, dan nilai < 2 pasien mengarah ke meningitis viral. Skor MTBV3 memiliki nilai sensitivitas 95% dan spesifitas 90%. Aplikasi sistem skor ini digunakan untuk membedakan meningitis tuberkulosis dan meningitis viral. Apabila didapatkan faktor komorbid yang dinilai dapat mempengaruhi nilai natrium dan LED darah , maka skor MTBV2 dapat dipertimbangkan. Namun apabila terdapat keterbatasan sehingga analisa LCS tidak dapat dilakukan, maka Skor MTBV1 dapat digunakan.

Skor MTBV1 memiliki parameter terdiri dari : Ada tidaknya kejang, Grade 1 meningitis , LED > 44.5, Natrium < 132.5, dan Leukosit darah > 12590. Cut off point dengan hasil sensitivitas dan spesifitas optimal adalah nilai 1, dimana nilai ≥ 1 pasien mengarah ke meningitis tuberkulosis, dan nilai < 1 pasien mengarah ke meningitis viral. Skor MTBV1 memiliki nilai sensitivitas 86% dan spesifitas 93%. Untuk membedakan meningitis tuberkulosis dan meningitis viral, tidak

didapatkan penelitian terdahulu terkait sistem skoring dengan menggunakan data klinis dan laboratorium darah. Hasil laboratorium darah sederhana, meskipun beberapa marker memiliki hasil yang berbeda bermakna, tapi sifatnya non-spesifik untuk diagnosis meningitis tuberkulosis. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa LED, CRP, Natrium menghasilkan hasil berbeda bermakna, namun parameter tersebut tidak dapat berdiri sendiri dalam mendiagnosis meningitis tuberkulosis, namun dikombinasikan dengan parameter dari hasil analisa LCS (6). Skor MTBV1 meskipun memiliki prediktor perancu yang cukup besar karena menggunakan parameter laboratorium darah, namun diharapkan dapat digunakan pada pasien yang menolak atau kontraindikasi terhadap tindakan analisa LCS. Tentunya, Skor MTBV1 digunakan untuk membedakan diagnosis meningitis tuberkulosis dan meningitis viral, setelah mengeksklusi kecurigaan faktor etiologis lainnya dari klinis intrakranial yang didapatkan pada pasien.

Skor MTBV2 memiliki parameter yang terdiri dari : Ada tidaknya kejang, Grade 1 meningitis, LDH LCS > 87 dan Protein LCS > 97,6. Cut off point dengan hasil sensitivitas dan spesifitas optimal adalah nilai 3, dimana nilai ≥ 3 pasien mengarah ke meningitis tuberkulosis, dan nilai < 3 pasien mengarah ke meningitis viral. Skor MTBV2 memiliki nilai sensitivitas 87 % dan spesifitas 88 %. Penelitian Hristea et al, tahun 2012, meskipun model regresi menganalisa kadar natrium (selain klinis dan hasil LCS), namun hasil multivariat menunjukkan sistem skoring hanya berdasarkan parameter klinis dan hasil LCS, yaitu : Durasi, Grade Meningitis, rasio glukosa dan protein LCS. Dari penelitian tersebut didapatkan sensitivitas dan spesifitas sebesar 92% dan 94%. Skor MTBV2 dan Skoring oleh Hristea et al, dapat digunakan pada pasien yang memiliki kondisi

komorbid yang dapat mempengaruhi nilai LED, natrium dan leukosit darah (14).

Sebaiknya, Skor MTBV2, sama halnya dengan skor MTBV1 digunakan untuk membedakan diagnosis meningitis tuberkulosis dan meningitis viral, setelah mengeksklusi kecurigaan faktor etiologis lainnya dari klinis intrakranial yang didapatkan pada pasien.

Harapan hasil penelitian sistem skor MTBV1, MTBV2, dan MTBV3 dapat diaplikasikan terutama pada daerah yang memiliki keterbatasan dalam Imaging CT scan maupun MRI kepala, karena ketiga skor tersebut disusun berdasarkan Klinis, Laboratorium darah dan LCS. Ketiga sistem skor ini, sebaiknya digunakan setelah mengeksklusi kecurigaan faktor etiologis lainnya dari klinis intrakranial yang didapatkan pada pasien atau digunakan sebagai skoring tambahan dalam diagnosis meningitis tuberkulosis, sama halnya dalam menggunakan skor thwaites.

Beberapa keterbatasan pada penelitian kami antara lain : penelitian ini menggunakan metode retrospektif dan data diambil dari rekam medis atau registri infeksi, Gold Standard yang digunakan dalam mendiagnosis meningitis tuberkulosis dan meningitis viral bukan gold standard baku, hal ini disebabkan keterbatasan dalam menggunakan PCR untuk diagnosis meningitis viral ataupun metode kultur Mycobacterium Tuberculosis yang membutuhkan waktu yang cukup lama dan membutuhkan sampel LCS yang banyak. Keterbatasan lain adalah sampel tergolong kecil untuk suatu penelitian diagnostik, sehingga diperlukan penelitian lanjutan dengan metode prospektif dan menggunakan sampe penelitian yang lebih besar. Untuk penerapan skoring di Indonesia, maka penelitian dapat dilakukan secara multisenter dari wilayah seluruh Indonesia.

BAB 7

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

1. Prediktor Klinis yang berbeda bermakna ($P < 0.05$) antara kelompok meningitis tuberkulosis dan meningitis viral adalah : Kejang, Gejala TB, Durasi gejala, Grade Meningitis.
2. Prediktor laboratorium darah yang berbeda bermakna ($P < 0.05$) antara kelompok meningitis tuberkulosis dan meningitis viral adalah : Leukosit, Natrium dan Laju endap darah.
3. Prediktor hasil LCS yang berbeda bermakna ($P < 0.05$) antara kelompok meningitis tuberkulosis dan meningitis viral adalah : Rasio Glukosa, Leukosit LCS, LDH LCS dan Protein LCS.
4. Parameter yang berpengaruh secara independen dan berbeda bermakna antara kelompok meningitis tuberkulosis dan meningitis viral adalah : Kejang, Grade 1 Meningitis, LED , Natrium, Leukosit, Protein dan LDH LCS.
5. Skor MTB1 berdasarkan parameter klinis dan laboratorium darah, memiliki sensitivitas 94% dan spesifitas 95% untuk membedakan diagnosis meningitis tuberkulosis dan meningitis viral
6. Skor MTB2 berdasarkan parameter klinis dan hasil LCS, memiliki sensitivitas 91% dan spesifitas 97% untuk membedakan diagnosis meningitis tuberkulosis dan meningitis viral
7. Skor MTB2 berdasarkan parameter klinis, laboratorium darah dan hasil LCS, memiliki sensitivitas 96% dan spesifitas 92% untuk membedakan diagnosis meningitis tuberkulosis dan meningitis viral

7.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang besar dan studi prospektif.
2. Penelitian lebih lanjut menggunakan Gold Standard mikrobiologi untuk diagnosis meningitis tuberkulosis dan analisa PCR untuk meningitis viral
3. Penelitian lebih lanjut untuk menentukan validasi dan akurasi skor MTB1, MTB2, dan MTB3 dengan sampel yang lebih besar, serta membandingkan nilai validasi dan akurasi dengan skoring dari penelitian sebelumnya untuk membedakan meningitis tuberkulosis dan meningitis viral

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

