

# Kadar enzim *creatin-kinase* total dalam cairan serebrospinal pada meningitis bakterial akut anak

Fx. Wikan Indrarto, Sunartini, Sunarto

Bagian Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran UGM/RSUP DR. Sardjito, Yogyakarta

## ASCTRACT

Fx. Wikan Indrarto, Sunartini, Sunarto - *Creatine-kinase concentration of the cerebrospinal fluid in childhood acute bacterial meningitis*

**Background:** Acute bacterial meningitis is one of paediatric emergency cases which results in high morbidity and mortality. Diagnostic procedures using cerebrospinal fluid (CSF) are often unsatisfactory. A simple and rapid procedure is required for early diagnosis and prompt treatment.

**Objectives:** The aims of this study were to assess total cerebrospinal fluid creatine-kinase (CSF-CK) level in childhood acute bacterial meningitis and to assess the diagnostic values of CSF-CK level compare with routine CSF analysis (i.e. cell count, morphology, chemical, C reactive protein and culture) which is accepted as diagnostic gold standard for acute meningitis.

**Materials and methods:** All patients hospitalized in the Pediatric Department Sardjito Hospital for suspected acute bacterial meningitis in July-December 1998, underwent lumbar puncture. The level of CSF-CK and routine analyses were examined for diagnosis acute bacterial meningitis.

**Results:** Forty five children with suspected meningitis were included in this study. CSF-CK 16 U/l had sensitivity 50%, specificity 80%, positive predictive value 42%, negative predictive value 85% and likelihood ratio 2,75. Mean of CSF-CK in childhood acute bacterial meningitis was 82,84 U/l.

**Conclusion :** CSF-CK level was not sensitive, but it is a specific diagnostic test for childhood bacterial meningitis.

*Key words:* acute bacterial meningitis - CK-CSF - diagnostic test

## ABSTRAK

Fx. Wikan Indrarto, Sunartini, Sunarto - *Kadar enzim creatin-kinase total dalam cairan serebrospinal pada meningitis bakterial akut anak*

**Latar belakang:** Meningitis bakterial akut merupakan salahsatu kegawatdaruratan medik pada anak yang memberi risiko kecacatan dan kematian yang cukup tinggi. Penegakan diagnosis penyakit ini melalui pemeriksaan cairan serebrospinal belum sepenuhnya dapat diandalkan. Pemeriksaan yang sederhana dan cepat diperlukan untuk menetapkan terapi sedini mungkin.

**Tujuan:** Mengetahui kadar enzim *creatin-kinase* total dalam cairan serebrospinal (CK-LCS) pada meningitis bakterial akut anak dan menentukan kekuatan CK-LCS sebagai perasat diagnostik.

**Rancang Bangun:** Uji diagnostik.

**Bahan dan cara:** Naracoba yang digunakan adalah semua pasien yang dikelola sebagai meningitis dan dirawat inap di Bangsal Anak RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dalam periode bulan Juli sampai dengan Desember 1998. Dilakukan pemeriksaan CK-LCS dan analisis LCS rutin meliputi pemeriksaan sel radang, kimia klinik, CRP-LCS dan biakan LCS untuk diagnosis meningitis bakterial akut.

**Hasil:** Terdapat 45 anak yang dicurigai menderita meningitis dan digunakan sebagai naracoba. Dari 45 anak tersebut (10 anak menderita meningitis bakterial akut dan 35 anak menderita meningitis bukan bakterial akut) rata-rata kadar CK-LCS pada anak yang menderita meningitis bakterial akut adalah 84,82 U/l, atau hampir 8 kali lipat dibandingkan anak yang menderita meningitis bukan bakterial akut. Kadar CK-LCS U/l sebagai uji

diagnostik meningitis bakterial akut pada anak memiliki nilai sensitivitas 80%, nilai ramal positif 42%, nilai ramal negatif 85% dan rasio kemungkinan 2,75.

**Simpulan:** Pengukuran kadar CK-LCS tidak sensitif, namun cukup spesifik sebagai uji diagnostik meningitis bakterial akut pada anak.

(B.I.Ked. Vol. 31, No. 4:225-232, Desember 1999)

## PENGANTAR

Meningitis bakterial akut pada anak masih merupakan keadaan darurat medis yang memiliki angka kecacatan dan kematian yang masih cukup tinggi. Untuk itu diperlukan suatu pemeriksaan yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis dengan cepat, sehingga dapat dilakukan pengelolaan dengan cepat pula, sehingga angka kecacatan dan kematian dapat diturunkan. Diagnosis yang cepat ternyata tidak mudah ditegakkan, disebabkan karena beberapa pemeriksaan cairan serebrospinal (LCS) yang sudah biasa dikerjakan selama ini belum sepenuhnya memberi hasil yang dapat diandalkan.

Meningitis bakterial akut akan menimbulkan eksudasi pada LCS, sehingga pada pemeriksaan LCS akan dapat ditemukan manifestasi radang akut (leukosit polimorfonuklear (PMN) yang dominan dan mononuklear), penurunan kadar glukosa, peningkatan kadar protein, adanya kuman penyebab pada pemeriksaan pengecatan gram sedimen LCS serta biakan (kultur) bakteri LCS. Semua pemeriksaan LCS tersebut sudah biasa dikerjakan selama ini. Namun pemeriksaan sel dalam LCS di laboratorium tidak selalu dilaksanakan dengan benar karena kendala teknis. Umumnya sel tersebut akan lisis dalam waktu sekitar 20 menit sejak pengambilan sampel (pungsi lumbal), sementara pemeriksaan di laboratorium biasanya dilakukan terlambat karena alasan teknis, seperti banyaknya pekerjaan lain pada saat yang bersamaan, keterbatasan jumlah tenaga analis laborat, karena faktor jarak antara laboratorium dengan bangsal perawatan anak ataupun karena kurangnya perhatian dari para petugas bangsal maupun laboratorium. Pemeriksaan dengan pemulasan gram dari sedimen LCS merupakan metode yang murah dan cukup sederhana untuk mengenali organisme penyebab meningitis secara cepat, namun angkat keberhasilannya hanya sekitar 25-40% kasus saja<sup>1</sup>. Biakan kuman LCS selain sulit sekali tumbuh, biasanya hanya dikerjakan di rumah sakit besar

atau rumah sakit pendidikan, hasilnya baru dapat diketahui sekitar 1 minggu kemudian. Pemeriksaan klasik untuk diagnosis meningitis bakterial akut praktis masih digunakan untuk diagnosis klinis<sup>2</sup>, walaupun terbukti bahwa hasil normal pemeriksaan LCS tidak begitu saja dapat menyingkirkan meningitis<sup>3</sup>. Pemeriksaan protein LCS terbukti tidak berhubungan dengan kelainan LCS ataupun organisme penyebab, sehingga pemeriksaan ini tidak efektif untuk diagnosis meningitis bakterial akut<sup>1</sup>. Pemeriksaan *C-reactive protein* (CRP) LCS untuk diagnosis meningitis bakterial akut juga sudah terbukti memuaskan dengan sensitivitas 90% dan spesifisitas 91,7%.

Penelitian di Mexico telah dapat membuktikan adanya kenaikan kadar enzim kreatin kinase dalam cairan cerebrospinal (CK-LCS) secara bermakna pada pasien dengan gangguan kesadaran karena faktor organis (seperti infeksi susunan saraf pusat, trauma kepala dan perdarahan intrakranial oleh sebab apapun) dibandingkan pasien dengan gangguan kesadaran karena faktor metabolik (seperti koma uremik, diabetikum ataupun hepatikum)<sup>5</sup>. Penelitian di Israel juga telah dapat membuktikan adanya enzim creatine kinase subunit B (cerebral) (CK-BB), suatu isoenzim intraselular yang dilepaskan ke dalam LCS pada berbagai keadaan abnormalitas neurologis, seperti infeksi susunan saraf pusat<sup>6</sup>. Gangguan kesadaran karena kelainan organik yang paling sering pada anak adalah infeksi susunan saraf pusat, yaitu meningitis bakterial akut dan atau ensefalitis. Di Turki telah diteliti perubahan kadar enzim CK-BB dan ternyata sensitif untuk mengetahui kerusakan jaringan otak akut yang mencerminkan kerusakan sel otak dan hasilnya lebih baik dibandingkan dengan pemeriksaan defisit neurologis yang muncul<sup>7</sup>.

Apabila pemeriksaan kadar enzim CK LCS dibandingkan dengan pemeriksaan tekanan LCS dan pemeriksaan sel pada LCS yang harus dikerjakan segera, pemeriksaan kadar enzim CK-LCS ini lebih menguntungkan karena dapat

dilakukan dalam rentang waktu 72 jam sejak LCS diambil, tanpa mengalami perubahan kadar yang bermakna. Pemeriksaan CRP LCS selama ini hanya dapat dikerjakan pada jam kerja, karena tidak termasuk dalam paket pemeriksaan darurat di Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Sardjito. Selain itu kadar CRP LCS dipengaruhi oleh keadaan hemolisis dan purulensi LCS, baik karena teknik pengambilan spesimen (pungsi lumbal yang traumatis) maupun aktivitas bakteri penyebabnya<sup>8</sup>. Juga terbukti CRP LCS tidak dapat digunakan sebagai penanda meningitis bakterial di daerah endemis malaria dan tuberkulosis<sup>9</sup>, seperti halnya di Yogyakarta. Dibandingkan dengan pemeriksaan CRP LCS, pemeriksaan kadar enzim CK LCS dapat dimintakan sewaktu-waktu karena tidak dipengaruhi oleh keadaan hemolisis maupun purulensi LCS, sebab enzim CK-BB tidak terdapat dalam sel leukosit maupun eritrosit<sup>8</sup>. Selain itu, berbeda dengan pemeriksaan kultur LCS yang memakan waktu sekitar 5 hari dan hanya dapat dikerjakan di rumah sakit besar atau pendidikan saja, pemeriksaan kadar enzim CK-LCS hanya memerlukan waktu sekitar 3 menit dan dapat dikerjakan di rumah sakit daerah.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui apakah kadar enzim CK-LCS pada meningitis bakterial akut anak akan meningkat dan dapat digunakan sebagai perasat diagnostik cepat untuk meningitis bakterial akut.

## **BAHAN DAN CARA**

### **Nara coba penelitian**

Penelitian ini dilakukan pada 45 anak rawat inap di Bangsal Anak RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dengan klinis meningitis dalam periode 6 bulan dari 1 Juni sampai 31 Desember 1998.

Rancang bangun penelitian yang digunakan adalah uji diagnostik. Pemeriksaan LCS dikerjakan pada semua nara coba penelitian yang meliputi pemeriksaan sel, kimia klinik berupa kadar protein dan glukosa, CRP dan biakan sebagai baku emas dan CK-LCS sebagai pemeriksaan yang akan diteliti.

Pemeriksaan sel dilakukan dalam rentang waktu 20 menit sejak LCS diambil, dengan menggunakan bilik hitung Neubeuer dan pencatatan Giemsa setelah sel dalam LCS diendapkan.

Pemeriksaan darah tepi lengkap, kadar protein, CK dan glukosa LCS, titer CRP LCS dan biakan LCS dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. LCS yang belum diperiksa kadar CK-LCS-nya disimpan dulu di dalam almari pendingin pada suhu 4° C. Biakan LCS diperiksa di Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta, dengan menambahkan 1 cc LCS ke dalam media transport untuk biakan bakteri anerob dan aerob, berupa 9 cc media thioglycolat dan 9 cc *brain heart infusion*, pada tiap media transport ditambahkan 1 cc LCS. Kemudian diinkubasikan pada suhu 37° C selama 2-7 hari dan apabila tumbuh ditanam lagi ke media darah Mc Conkey serta diinkubasikan lagi selama 48 jam. Kadar total CK-LCS diukur dengan cara sebagai berikut: 0,04 ml LCS ditambah 1,0 ml reagen (CK110), dibiak selama 3 menit dalam suhu 25° C dan diperiksa dengan metode semi-micro dengan menggunakan spektrofotometer Clinicon 400 dengan panjang gelombang 340 nm pada menit ke 3, sesuai dengan petunjuk pabrik pembuat reagen. Bila keadaan tidak memungkinkan sampel LCS disimpan pada suhu -4° C dan diperiksa setelah dibiarkan dalam suhu kamar.

Diagnosis meningitis bakterial akut ditegakkan apabila dijumpai kelainan hasil laboratorium LCS, yaitu bila hasil kultur LCS tumbuh bakteri penyebab meningitis, atau CRP LCS positif, atau kadar glukosa LCS < 30 mg/dl, sel LCS > 200/mm<sup>3</sup> LCS dan persentase PMN LCS 65%. Semua hasil pemeriksaan LCS yang tidak memenuhi kriteria di atas dimasukkan dalam kelompok meningitis bukan bakterial akut.

Data berskala rasio dibandingkan antar kelompok (meningitis bakterial akut dan meningitis bukan bakterial akut) dengan uji t, sedangkan data berskala nominal dikotom termasuk kadar CK-LCS dianalisis dengan uji kai kuadrat. Ditentukan nilai potong kadar CK LCS terbaik dan dibandingkan dengan nilai potong pada penelitian di Mexico<sup>5</sup> yaitu 16 U/l. Sensitivitas, spesifisitas, nilai ramal positif, nilai ramal negatif dan di analisis juga interval kepercayaan 95%. Disusun juga kurva ROC untuk mencari kadar CK LCS terbaik dan memberikan akurasi optimal (dengan nilai sensitivitas dan spesifisitas tertinggi) dan kesalahan minimal (dengan nilai ramal positif dan nilai ramal negatif tertinggi).

TABEL 1. - Gambaran klinis dan laboratoris berskala nominal pada kedua kelompok

Bentuk meningitis	Jenis kelamin	Tanda kardinal		Rangsang meninges		Jumlah
		Ada	Tidak	Ada	Tidak	
MBA	L	2	1	2	1	10
	P	7	0	6	1	
MBBA	L	19	1	5	15	35
	P	12	3	2	13	
Jumlah		40	5	15	30	45
Kemaknaan (p)		0,23		0,003		

MBA : Meningitis Bakterial Akut, MBBA : Meningitis Bukan Bakterial Akut

TABEL 2. - Gambaran laboratoris pada kedua bentuk meningitis

No	Pembeda	MBA (n=10)	MBBA (n=35)	Beda	IK 95% atas Beda	P
1.	Angka Leukosit	17.070,7	12.374,6	4.695,71	-1.428,56 - 10.819,3	0,118
2.	Persentase segmen	63,2	64,03	0,83	-15,9- 14,24	0,632
3.	Sel LCS	1.796,7	72,45	1.724,2	962,0-2.486,1	0,000
4.	Persentase PMN	61,2	15,17	46,02	23,31-68,75	0,131
5.	Kadar glukosa LCS	36,60	85,91	-49,31	-83,88-14,74	0,196
6.	Kadar protein LCS	132,2	34,2	98	42,16-153,84	0,000
7.	Kadar CK LCS	84,82	10,77	74,028	8,18-139,89	0,000

MBA : Meningitis Bakterial Akut, MBBA : Meningitis Bukan Bakterial Akut

## HASIL DAN PEMBAHASAN

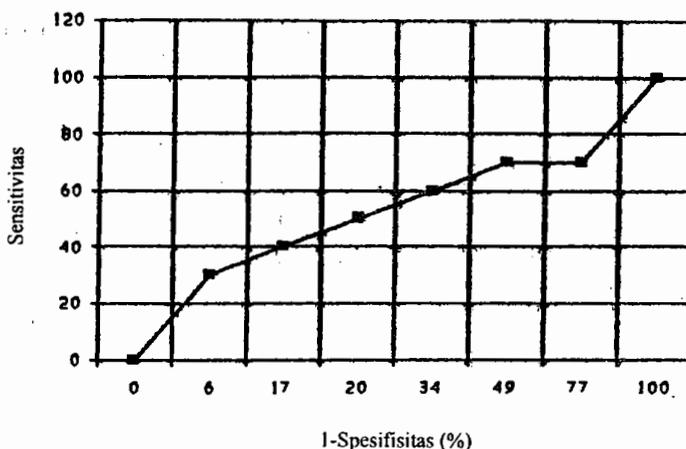
Telah diteliti 45 anak dengan klinis meningitis dan dikelola sesuai prosedur dalam Standar Pelayanan Medis yang berlaku di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Dari 45 anak tersebut, 10 anak (22,2%) terbukti menderita meningitis bakterial akut dan 35 anak sisanya (77,8%) terbukti menderita meningitis bukan bakterial akut. Gambaran klinis dan laboratoris pada kedua kelompok dapat dilihat pada TABEL 1 dan TABEL 2.

Dari TABEL 1 terlihat bahwa berdasarkan perbedaan bentuk meningitis dan jenis kelamin anak dalam penelitian ini tidak berbeda bermakna ( $p = 0,23$ ) antara anak laki-laki dengan anak perempuan yang menunjukkan tanda kardinal meningitis bakterial akut. Dalam hal ini tanda kardinalnya meliputi panas, kejang dan gangguan kesadaran yang ditemukan lengkap dan tidak lengkap pada kedua kelompok. Sebaliknya, adanya tanda rangsang meninges yang berupa: tanda Brudzinski, tanda Kernig atau kaku kuduk

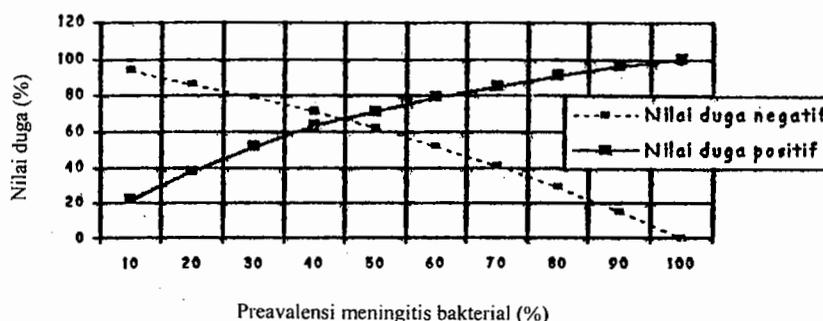
TABEL 3. - Kadar CK-LCS untuk mencari nilai potong (*cut off point*) terbaik

CK-LCS (U/I)	2,5		5		10		16		20		40		Σ	%
	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2		
MBA	7	3	7	3	6	4	5	5	4	6	3	7	10	22,2
MBBA	27	8	17	18	12	23	7	28	6	29	2	33	35	77,8
Jumlah	34	11	24	21	18	27	12	33	10	35	5	40	45	100
P	0,64		0,23		0,14		0,05		0,02		0,03			
Sens %	70		70		60		50		40		30			
Spes %	23		51		66		80		83		94			
NDP %	21		29		33		42		40		60			
NDN %	73		86		85		85		83		83			
RK	0,75		2,04		2,25		2,75		2,33		3,43			

Keterangan TABEL 3: Sen : Sensitivitas (%), Spes : Spesifisitas (%), NDP : Nilai ramal positif (%), NDN : Nilai ramal negatif (%) dan RK : Rasio kemungkinan (Likelihood Ratio) 1 : Meningitis bakterial akut berdasarkan kadar CK LCS pada kadar yang diuji, 2 : Meningitis bukan bakterial akut.



GRAFIK 1. - Kurva ROC untuk pemeriksaan CK LCS



GRAFIK 2. - Perkiraan NDP & NDN (%) pada berbagai prevalensi meningitis bakterial (%)

ditemukan berbeda bermakna di antara kedua kelompok ( $p < 0,01$ ).

Dari semua gambaran laboratorium seperti pada TABEL 2, hanya jumlah sel, kadar protein dan CK-LCS sajalah yang berbeda bermakna antara kedua kelompok ( $p < 0,01$ ). Sementara itu perbedaan rata-rata angka leukosit dan persentase segmen di dalam darah tepi, persentase sel PMN di LCS dan kadar glukosa di LCS tidak bermakna.

Kadar CK-LCS sebagai pemeriksaan yang diuji dan terbukti berbeda bermakna antara kedua kelompok kemudian ditentukan nilai potong yang terbaik, agar didapatkan kekuatan pengukuran sebagai parasat diagnostik untuk meningitis bakterial akut anak, yaitu terlihat pada TABEL 3 dan kurva ROC dalam GRAFIK 1.

Dari TABEL 3 terlihat bahwa hanya pada kadar CK-LCS 16, 20 dan 40 U/L sajalah yang terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok ( $p < 0,05$ ).

Dari GRAFIK 1 dapat dilihat bahwa bentuk kurvanya tidak ideal, karena lengkungannya tidak terlalu mendekati sudut kiri atas yang akan memberikan nilai sensitivitas dan spesifisitas terbaik. Dari kurva tersebut juga nampak bahwa kadar CK-LCS terbaik adalah 16 U/L, karena pada titik tersebut lengkung kurva adalah yang terdekat dengan sudut kiri atas.

Nilai NDP dan NDN pada berbagai prevalensi penyakit dengan sensitivitas 50% dan spesifisitas 80% dapat dilihat pada GRAFIK 2.

Dari 45 anak yang masuk dalam penelitian ini, hanya 10 anak (22,2%) yang terbukti menderita

meningitis bakterial akut, sedangkan 35 anak sisanya (77,8%) terbukti menderita meningitis bukan bakterial akut. Dengan demikian prevalensi meningitis bakterial akut pada penelitian ini adalah 22,2%, sehingga hasil akhir penelitian seharusnya diartikan dengan lebih hati-hati. Dalam penelitian ini diagnosis meningitis bakterial ditegakkan apabila memenuhi salah satu atau lebih kriteria<sup>1</sup>: 1. Kultur LCS tumbuh, atau 2. CRP LCS positif atau 3. Glukosa LCS < 30 mg/dl dengan sel LCS > 200/dl dan persentase PMN LCS > 65%. Kriteria ini digunakan dengan pertimbangan bahwa pemeriksaan kultur LCS di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta masih sulit untuk memberi hasil positif, meskipun banyak tindakan perbaikan telah dikerjakan. Dengan demikian apabila baku emas untuk meningitis hanya kultur LCS maka akan ditemukan banyak kesulitan karena faktor prevalensi penyakit yang terlalu rendah. Pemeriksaan CRP LCS digunakan sebagai salah satu kriteria diagnostik karena pemeriksaan ini telah terbukti sangat baik dengan sensitivitas 90% dan spesifisitas 91,7%<sup>4</sup>. Demikian juga pemeriksaan gabungan glukosa LCS < 30 mg/dl atau < 50% glukosa darah dengan sel LCS > 200/dl dan persentase PMN LCS > 65% telah terbukti cukup baik dengan sensitivitas 80% dan spesifisitas 55,9%<sup>1</sup>.

Seperti terlihat pada TABEL 1, adanya tanda rangsang meningeal berupa tanda Brudzinsky, Kernig atau kaku kuduk ( $p < 0,05$ ) menunjukkan perbedaan yang bermakna, sebaliknya tanda klinis kardinal demam tinggi, kejang dan gangguan kesadaran tidak menunjukkan perbedaan bermakna di antara kedua kelompok ( $p = 0,23$ ). Dengan demikian walaupun tanda rangsangan meningeal masih sangat sulit didapatkan pada bayi dan anak kecil, pemeriksaan yang teliti dan berulang-ulang untuk memastikan ada atau tidaknya tanda tersebut sangat penting dikerjakan dan dapat digunakan sebagai salah satu pegangan klinis sederhana untuk diagnosis meningitis bakterial akut. Sebaliknya anamnesis yang teliti untuk mendapatkan data tentang tanda klinis kardinal meningitis bakterial berupa demam tinggi, kejang dan gangguan kesadaran, walaupun secara teknis lebih mudah dikerjakan dibandingkan pemeriksaan tanda rangsang meningeal, namun data tersebut ternyata kurang dapat digunakan untuk pegangan diagnosis meningitis bakterial akut.

Seperti terlihat pada TABEL 2, pemeriksaan angka leukosit dan persentase segmen pada apusan darah tepi yang diduga dapat mengarahkan pemikiran ke arah meningitis bakterial, ternyata tidak terbukti membantu dalam pembedaan tersebut ( $p = 0,11$  dan  $0,63$ ). Sebaliknya pemeriksaan sel LCS memang terbukti dapat digunakan sebagai pegangan diagnostik meningitis bakterial akut, yaitu tinggi pada kelompok meningitis bakterial akut (rerata 1.796,7 sel/dl LCS) dan rendah pada kelompok meningitis bukan bakterial akut (rerata 72,45 sel/dl LCS) dengan  $p < 0,01$ . Walaupun mean PMN pada kelompok meningitis bakterial akut mencapai 61,2% dan hampir 4 kali lipat lebih tinggi daripada kelompok meningitis bukan bakterial akut yang hanya mencapai 15,17% dan kadar glukosa LCS pada kelompok meningitis bakterial 36,60 mg/dl, hampir sepertiga kali lebih rendah dibandingkan kelompok bukan meningitis bakterial 85,91 mg/dl, tetapi kedua perbedaan tersebut tidak bermakna ( $p = 0,131$  dan  $p = 0,196$ ). Hal ini berbeda dengan laporan Deivanayagam *et al.*<sup>1</sup> yang digunakan sebagai salah satu pegangan diagnosis baku meningitis bakterial akut pada penelitian ini. Pemeriksaan protein pada kelompok meningitis bakterial akut adalah 132,2 mg/dl, hampir 4 kali lipat lebih tinggi secara bermakna ( $p < 0,01$ ) dibandingkan dengan kelompok meningitis bukan bakterial akut 34,2 mg/dl, hal ini juga berbeda dengan laporan Deivanayagam *et al.*<sup>1</sup> (1993). Demikian juga pemeriksaan CK-LCS dengan rerata pada kelompok meningitis bakterial akut adalah 84,82 mg/dl, berbeda bermakna ( $p < 0,01$ ) dan hampir 8 kali lipat lebih tinggi dibandingkan kelompok meningitis bukan bakterial akut 10,77 mg/dl. Dengan demikian pemeriksaan kadar glukosa LCS dan persentase PMN LCS untuk diagnosis meningitis bakterial pada penelitian ini tidak bermakna, sedangkan pemeriksaan kadar protein, jumlah sel dan kadar CK-LCS yang semuanya meningkat secara bermakna dapat digunakan sebagai pegangan diagnosis meningitis bakterial akut. Hal ini sesuai konsep tentang radang, yaitu terjadinya eksudasi dari selaput otak yang meradang ke LCS sehingga sel LCS meningkat dan terdapat kerusakan jaringan sehingga CK LCS juga meningkat. Peningkatan bermakna kadar protein pada penelitian ini membuktikan adanya peningkatan permeabilitas sawar darah

otak yang terjadi pada kasus meningitis bakterial<sup>10</sup>, sehingga protein dengan berat molekul kecil seperti albumin dapat menembus ke dalam LCS. Pada umumnya peningkatan jumlah sel akan berkorelasi dengan peningkatan kadar protein, sebab sel penderita dan bakteri penyebab meningitis akan meningkatkan kadar protein LCS karena protein dari keduanya yang telah mati. Pada meningitis bakterial akut, umumnya kadar protein akan meningkat secara sedang atau tegas, bahkan sering kali mencapai kadar  $> 300$  mg/dl<sup>10</sup>, sedangkan pada penelitian ini rata-rata kadar protein pada kelompok meningitis bakterial akut hanya meningkat sampai 132,2 mg/dl.

Penelitian sebelumnya terhadap kadar CK LCS pada pasien dewasa dengan gangguan neurologis untuk membedakan penyebabnya apakah faktor metabolik atau organik menunjukkan bahwa spesifisitasnya rendah (63%), namun sensitivitas tinggi 83%. Jadi bila pasien mengesankan kuat bahwa faktor metabolik bukanlah sebagai penyebab gangguan neurologis yang terjadi. Hal tersebut dapat dijelaskan dengan pengertian bahwa cedera selular pada kasus gangguan neurologis karena faktor metabolik bukanlah faktor yang cukup kuat untuk melepaskan enzim CK-BB ke LCS seperti halnya yang terlihat pada kasus gangguan neurologis karena faktor organik, misalnya pada meningitis bakterial akut<sup>5</sup>. Pada penelitian ini didapatkan hasil yang baik untuk membuktikan bahwa kadar CK-LCS meningkat bahkan sampai hampir 8 kali lipat pada kasus gangguan neurologis karena faktor organik, yaitu meningitis bakterial akut pada anak, dibandingkan meningitis bukan bakterial akut ( $p < 0,01$ ). Pada penentuan nilai potong (*cut off point*) CK-LCS untuk diagnosis meningitis bakterial yang terlihat pada GRAFIK 1 (kurva ROC), nampak bahwa pada nilai potong CK LCS 16 U/L akan memberi akurasi optimal (mean sensitivitas dan spesifisitas terbaik) dan kesalahan minimal (mean nilai ramal negatif dan positif tertingggi). Hal tersebut sama dengan penelitiannya Galindo *et al*<sup>5</sup> dalam menentukan nilai potong terbaik CK LCS untuk pasien dewasa, Galindo *et al*<sup>5</sup> mendapatkan nilai sensitivitas 83%, spesifisitas 62%, nilai ramal positif 60%, nilai ramal negatif 85% dan rasio kemungkinannya 1,34 pada kadar CK-LCS 16 U/L. Pada penelitian ini dengan nilai potong CK LCS yang sama didapatkan hasil

sensitivitas 50%, spesifisitas 80%, nilai ramal positif 42%, nilai ramal negatif 85% dan rasio kemungkinannya 2,75. Hasil penelitian ini besar kemungkinan dipengaruhi oleh indikasi pemeriksaan LCS pada penelitian ini yang masih sangat longgar, artinya tidak semua pasien tersebut seharusnya dicurigai menderita meningitis dan dilanjutkan dengan analisis LCS.

Dengan memperhatikan nilai sensitivitas 50%, spesifisitas 80%, nilai ramal positif 42%, nilai ramal negatif 85% dan rasio kemungkinannya 2,75 pada penelitian ini, maka pemeriksaan CK LCS untuk mendiagnosis meningitis bakterial akut tidak sensitif, namun relatif spesifik. pada GRAFIK 2 (kurva prevalensi penyakit) terlihat bahwa pada prevalensi (*pretest probability*) meningitis bakterial akut yang tidak lebih dari 40%, jika seorang anak memiliki kadar CK LCS kurang dari 16 U/L, dapat disimpulkan anak tersebut tidak menderita meningitis bakterial akut dengan ketepatan (nilai ramal negatif) sebesar 71%. Dari GRAFIK 2 juga terlihat bahwa semakin rendah prevalensi penyakit semakin tinggi ketepatannya (nilai ramal negatifnya) untuk menyingkirkan dugaan meningitis bakterial akut. Dengan demikian penggunaan hasil penelitian ini di suatu rumah sakit daerah yang memiliki prevalensi meningitis bakterial akut rendah, akan lebih bermanfaat untuk membuat suatu keputusan klinis.

## SIMPULAN

Rerata kadar CK LCS pada penderita meningitis bakterial akut pada anak adalah 84,82 U/L, atau hampir 8 kali lipat lebih tinggi dibandingkan penderita meningitis bukan bakterial akut.

Nilai sensitivitas, spesifisitas, NDP, NDN dan RK kadar CK LCS dengan nilai potong 16 U/L sebagai uji diagnostik berturut-turut adalah 50%, 80%, 42%, 85%, 42%, 85% dan 2,75. Pengukuran kadar enzim CK LCS tidak sensitif, namun cukup spesifik sebagai uji diagnostik meningitis bakterial akut pada anak. Pemeriksaan ini dapat dilakukan untuk menyingkirkan dugaan meningitis bakterial akut bila kadar CK LCS  $< 16$  U/L, terutama di tempat prevalensi penyakit  $< 40\%$ .

## SARAN

Pemeriksaan CK LCS dianjurkan untuk dikerjakan sebagai pemeriksaan rutin untuk menyingkirkan dugaan meningitis bakterial akut bila kadarnya < 16 U/l. Perlu dilakukan pengukuran kadar CK LCS sebagai faktor prognostik untuk menilai berat ringannya gejala sisa (sekuele) neurologis meningitis bakterial akut pada anak.

## KEPUSTAKAAN

- Deivanayagam N, Ashok TP, Nudenchelian K, Ahmed SS and Mala N. Evaluation on CSF Variables as a Diagnostic Test for Bacterial Meningitis, *J Trop Pediatr* 1993; 39: 284-7.
- Takeoka T. Cerebro spinal fluid examination in the infectious meningitis and encephalitis, *Nippon Rinsho*, 1997; 55(4): 809-14.
- Hegenbarth MA, Green M, Rowley AH and Chadwick EG. Absent or minimal cerebrospinal fluid abnormalities in Haemophilus influenzae meningitis, *Pediatr Emerg Care*, 1990; Sep; 6(3):191-4.
- Soetiono S, Sunartini, Machfuds S dan Setyowati. C Reactive Protein (CRP) cairan otak untuk diagnosis meningitis pada anak, FK UGM, Yogyakarta, 1987.
- Galindo, Fiorelli, Wachter. An assessment of cerebrospinal fluid's total creatin-kinase activity in the differential diagnosis of metabolic and organic causes of coma, *Archives of Medical Research*, 1995; 26:17-21.
- Nussinovitch M, Klinger G, Soen G. Increased creatine kinase brain isoenzyme concentration in cerebrospinal fluid with meningitis, *Clin Pediatr Phila*, 1996; 35(7): 349-51.
- Lutsdar I, Haidre S, Topman M and Talvik T. Enzymatic changes in the cerebrospinal fluid in patients with infections of the central nervous system. *Acta Pediatr*. 1994 Nov; 83(11): 1146-50.
- Worley G. Creatine Kinase Brain Isoenzyme: Relationship of cerebrospinal fluid concentration to the neurologic condition of newborns and cellular localization in the human brain, *Pediatrics* 1985; 76:15-21.
- Cuevas Le, hart CA, Molyneux M and Mughogho GH. C-Reactive protein and bacterial meningitis, *Ann Trop Paediatr*. 1988; 8(4):230-3.
- Widmann FK. Tinjauan klinis atas hasil pemeriksaan laboratorium, Kresno SB, Gandasoebrata, dan Latu penerjemah), Jakarta: EGC, 1994; pp557-70.
- Bodvarsson A, Franzsson L, dan Briem H. Creatine Kinase isoenzyme BB in the cerebrospinal fluid of patients with acute neurological diseases, *J Intern Med*. 1990 Jan; 227(1): 5-9.
- Kanah Y, Ohtani H. Levels of interleukin 6, CRP and alpha 2 macroglobulin in cerebrospinal fluid (CSF) and serum as indicator of blood-CSF barrier damage, *Biochem. Mol. Biol. Int*. 1997 Oct; 43(3):269-78.
- Diculencu D, Miftode E, Turcu T, Buiuc D. The value of C reactive protein for the differentiation of bacterial meningitis from viral meningitis, *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 1995 Jan-Jun; 99(1-2): 144-50.
- Lopez Cortes LF, Cruz Ruiz M, Gomez MJ, Jimenez HD, Viciano FP, Jimenez ME. Interleukin 6 in cerebrospinal fluid of patients with meningitis is not a useful diagnostic marker in the differential diagnosis of meningitis, *Ann Clin Biochem*, 1977; 34(Pt2): 165-9.
- Imuekehme S, Obi J, Alakija W. Cerebro spinal lactate status in childhood pyogenic meningitis in Nigeria, *J Trop Pediatr*, 1997; 43(6):361-3
- Kepa L, Adamek B. Evaluation of tumor necrosis factor and C-reactive protein level determination in cerebrospinal fluid of meningitis and encephalitis, *Po merkuriusz Lek*, 1997; (12):359-62.
- Shinawi M, Gruener N, Lerner A. CSF levels of carnitine in children with meningitis, neurologic disorders, acute gastroenteritis and seizure, *Neurology*, 1998; 50(6):1869-71.