
Faktor Risiko Sekuele Meningitis Bakterial pada Anak

Muriana Novariani, Elisabeth Siti Herini, Suryono Yudha Patria
Bagian/SMF Ilmu Kesehatan Anak FK-UGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Latar belakang. Mortalitas akibat meningitis bakterial menurun dengan ditemukan antibiotik yang poten dan penanganan yang baik pada saat pasien kritis. Walaupun demikian, sekuele akibat meningitis bakterial masih tinggi, sekitar 50%-65% di negara berkembang.

Tujuan. Mengetahui faktor risiko yang terkait dengan sekuele pada pasien meningitis bakterial yang bertahan hidup.

Metode. Penelitian kasus kontrol dilakukan di RSUP Dr. Sardjito, RSUD Banyumas dan RSU Suradji Tirtonegoro Klaten. Kasus adalah pasien yang terdiagnosis meningitis bakterial pada tahun 2003 – 2006 yang hidup dengan sekuele. Kontrol adalah pasien meningitis bakterial yang hidup tanpa sekuele. Data diambil dari catatan medis, luaran ditetapkan setelah 6 bulan.

Hasil. Terdapat 78 pasien yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil analisis multivariat menunjukkan bahwa faktor risiko yang terkait dengan meningitis bakterial adalah kejang ≥ 30 menit saat masuk rumah sakit (OR 4,29; IK 95% 1,38–12,99), PCS (*Pediatrics Coma Scale*) ≤ 8 (OR 3,76 ; IK 95% 1,15-12,28), dan kejang yang tidak terkontrol ≥ 72 jam (OR 5,24 ; IK 95% 1,49–18,43). Onset - gejala ≥ 48 jam mempunyai OR 2,43 (IK 95% 0,73 – 8,13).

Kesimpulan. Kejang ≥ 30 menit saat masuk rumah sakit, PCS ≤ 8 , dan kejang yang tidak terkontrol ≥ 72 jam merupakan faktor risiko yang independen untuk menimbulkan sekuele. (*Sari Pediatri* 2008; 9(5):342-7).

Kata kunci: meningitis bakterial, sekuele, anak, kasus kontrol

Infeksi sistem saraf pusat (SSP) mengakibatkan beban yang berat bagi sumber daya di pelayanan kesehatan di setiap negara.^{1,2} Dengan berkembangnya antibiotik yang poten, perbaikan

penanganan pasien kritis dan perkembangan terapi adjuvan baru menyebabkan angka kematian akibat meningitis bakterial menurun.^{3,4}

Sekuele neurologis merupakan komplikasi meningitis bakterial yang paling sering terjadi. Komplikasi ini mencapai sekitar 50%-65% di negara berkembang. Keterlambatan diagnosis dan terapi, serta berbagai kendala di negara berkembang merupakan faktor yang mempunyai kontribusi dalam menimbulkan sekuele.⁵ Faktor risiko penyebab timbulnya sekuele

Alamat korespondensi

Dr. Muriana Novariani, SpA. Bagian Ilmu Kesehatan Anak, RSUP Dr. Sardjito, Jl. Kesehatan no 1 Yogyakarta. Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Telepon (0274) 587333 psw 301, Fax.: 0274-583745. E-mail: paediatric_gmu@yahoo.com

di negara berkembang berbeda-beda. Beberapa sekuele terjadi pada awal penyakit dan sebagian menetap, sehingga menimbulkan gangguan perkembangan akibat disabilitas.^{2,5}

Pada meningitis bakterial, akan terjadi hipoksia, produk neurotoksik bakteri, dan gabungan dari mediator akan menyebabkan kerusakan neuron. Kerusakan neuron disebabkan bakteri atau derivat leukosit, dan elemen toksik akhir adalah radikal bebas. Oksigen reaktif *intermediate* dan nitrogen reaktif *inetrmediate* yang mempunyai efek toksik langsung pada neuron. Aktivasi sel yang mengalami apoptosis dan nekrosis menyebabkan kerusakan sel neuronal yang menyebabkan sekuele neurologis yang menetap atau bahkan kematian.^{6,7,8}

Beberapa faktor risiko terkait dengan prognosis pasien meningitis bakterial adalah perjalanan klinis yang disebabkan oleh sifat patogen (spesifikasi bakteri atau peningkatan jumlah resistensi obat), derajat gejala klinis awal, (komplikasi SSP, misalnya edema otak, hidrosefalus, abses otak, mempengaruhi vaskularisasi serebrovaskular), usia, durasi antara gejala awal timbul dengan pemberian terapi antibiotik yang intensif, tipe dan dosis antibiotik.^{9,10,11} Kejang ≥ 30 menit dan kejang yang tidak terkontrol mempunyai kemungkinan sekuele pada meningitis bakterialis yang lebih besar.^{12,13}

Penelitian bertujuan untuk mengetahui faktor-faktor yang terkait dengan sekuele yang terjadi pada anak dengan meningitis bakterial yang bertahan hidup. Identifikasi faktor risiko sekuele sangat penting untuk memprediksi prognosis pasien meningitis bakterial.

Metode

Penelitian dilakukan di bangsal unit perawatan intensif anak atau *pediatric intensive care unit* (PICU) poliklinik Instalasi Kesehatan Anak RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dan RS Jaringan Pendidikan (RSU Banyumas dan Klaten) mulai tahun 2003- 2005 sampai diperoleh subjek sebesar jumlah yang diinginkan.

Penelitian menggunakan rancangan kasus kontrol. Kasus adalah pasien meningitis bakterial yang hidup dengan sekuele. Kontrol adalah pasien meningitis bakterial yang hidup tanpa sekuele. Luaran utama yang dinilai adalah timbulnya sekuele yaitu hidrosefalus, kuadriplegia atau hemiplegia, tuli, epilepsi dan

gangguan perkembangan global.

Meningitis bakterial adalah peradangan selaput otak yang ditandai dengan demam dengan awitan akut ($>38,5^{\circ}\text{C}$ rektal atau 38°C aksilar) disertai dengan satu atau lebih gejala kaku kuduk, penurunan kesadaran, dan tanda Kernig atau Brudzinski.¹⁴ Kriteria laboratorium apabila biakan *liquor cerebro spinalis* (LCS) positif atau biakan negatif namun jumlah sel $>10/\text{mm}^3$, protein $>0,6$ g/l, perbandingan kadar glukosa dalam LCS dan darah $<0,5$ dan morfologi sel PMN $>60\%$.¹⁵

Kriteria inklusi anak umur >1 bulan -15 tahun dengan kecurigaan meningitis, berdasar klinis, analisis LCS, kultur / sediaan apus Gram dan catatan medis lengkap. Pasien tidak diikutsertakan dalam penelitian apabila terdapat meningitis berulang, tidak dilakukan Fungsi Lumbal (LP) >24 jam setelah masuk rumah sakit, telah mendapat terapi antibiotik selama 5 hari sebelumnya, terdapat kelainan kongenital/malformasi yang berat.

Perkiraan proporsi sekuele pada kelompok kontrol adalah 15%, *power* yang diinginkan 80%, rasio kasus dengan kontrol 1:1. Besar sampel dihitung berdasarkan perbedaan proporsi sehingga didapatkan jumlah sampel minimal 36 subjek untuk masing-masing kelompok.^{16,17}

Jenis sekuele ditentukan dari *follow up* dari catatan medik poliklinik. Bila pasien tidak datang kembali berobat, dilakukan pemantauan melalui telepon dan surat. Peneliti mengirimkan surat yang berisi pertanyaan sederhana dan permohonan izin untuk wawancara melalui telepon. Persetujuan tersebut dikirim melalui pos yang dilengkapi dengan amplop dan perangko balasan kepada peneliti.

Data berskala numerik dianalisis dengan uji t sedangkan data berskala nominal mempergunakan analisis uji kai kuadrat. Dilakukan analisis bivariat dan multivariat untuk faktor prediktor yang mempengaruhi hasil. Asosiasi berbagai faktor prognostik dianalisis dengan regresi logistik multipel. Pengukuran hubungan antara faktor prognostik dan luaran ditampilkan dengan rasio odds/*odds ratio* (OR) dan interval kepercayaan (IK 95%).

Hasil

Dari seluruh rumah sakit yang diteliti didapatkan 128 kasus catatan medis, 78 kasus memenuhi kriteria inklusi. Sebagian besar kasus yang dieksklusi adalah

pasien yang minta pulang paksa pada saat kondisi pasien masih memerlukan terapi yang adekuat, pungsi lumbal tidak dilakukan 24 jam dan pasien mengalami kelainan kongenital yang berat seperti hidransefali, sindrom rubella kongenital dan epilepsi refrakter (Tabel 1).

Perbandingan antara laki-laki dan perempuan adalah 1,3 : 1. Proporsi umur dan jenis kelamin antara dua kelompok menunjukkan proporsi yang seimbang. Tabel 3 menunjukkan jumlah pasien yang mengalami sekuele. Jumlah disajikan dalam persentase, dibanding-

kan seluruh kelompok kasus. Beberapa pasien mengalami lebih dari satu sekuele. Jenis sekuele paling banyak gangguan neuromotor termasuk hemiparesis atau tetraparesis spastik, sekuele lain epilepsi dan keterlambatan global masing-masing adalah 21% dan 23%.

Tabel 4 menunjukkan analisis bivariat faktor risiko antara kelompok kasus dan kelompok kontrol. Umur ≤ 1 tahun tidak berbeda bermakna dengan umur >1 tahun (OR 1, IK 95% 0,41 – 2,34). Lama kejang menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok,

Tabel 1. Kasus meningitis bakterial di tiga rumah sakit pendidikan selama 2003-2006.

Rumah Sakit	Jumlah kasus	Eksklusi	Meninggal	Hidup dengan sekuele	Hidup tanpa sekuele
RSUP Dr. Sardjito	71	5	10	25	36
RSU Dr. Suradji Tirtonegoro Klaten	16	3	5	9	2
RSUD Banyumas	10	4	4	5	1
Jumlah	97	12	19	39	39

Tabel 2. Karakteristik pasien meningitis bakterial

Karakteristik	Dengan sekuele n=39	Tanpa sekuele n= 39
Umur (bulan)	36,64 ± 14,6	37,9 ± 15,86
Jenis kelamin		
- Laki – laki (rerata, SB)	21 (26,9)*	23 (29,5)
- Perempuan	18 (23,1)	16 (20,5)
Penyakit penyerta (rerata, SB)		
- Pneumonia	14 (17,9)*	13 (16,7)
- Diare	9 (11,5)	13 (16,7)
- Otitis media	5 (6,4)	4 (5,1)
Onset antara durasi - gejala	3,64 ± 1,94	3,23 ± 1,27
Analisis LCS (mg%, rerata, SB)		
- Sel	1545,05 ± 896,75	391,36 ± 157,9
- Protein	171,79 ± 89,96	119,72 ± 58,98
- Glukosa	46,77 ± 30,8	59,56 ± 36,8
Darah rutin (mg%, rerata, SB)		
- Hb	10,64 ± 1,79	10,71 ± 1,5
- AL	12.366 ± 219,7	12.685 ± 694,82
- AT	304.794,87 ± 242,55	269.871,29 ± 114.893,8
Durasi antibiotik (hari)	14,66 ± 8,78	9,69 ± 4,76
Riwayat antibiotik sebelumnya	18 (23,1)	16 (20,5)
Status neurologis (rerata, SB)		
- Kaku kuduk	20 (50)	20 (50)
- Meningeal sign	26 (53,3)	23 (46,9)
- Refleks fisiologis	32 (51,6)	30 (48,4)
- Refleks patologis	32 (51,6)	30 (48,4)

yaitu lama kejang ≥ 30 menit mempunyai OR 5,33 (IK 95% 1,9 – 14,28). Jumlah skor koma pediatrik menunjukkan perbedaan bermakna antara dua kelompok dengan OR 6,57 (IK 95% 2,3-18,54) untuk *pediatric coma scale* (PCS) ≤ 8 . Jumlah skor PCS pada kelompok sekuele 6,3 ($\pm 2,9$) dan 8,24 ($\pm 2,38$) pada kelompok luaran baik ($p=0,003$).

Kejang yang tidak terkontrol pada saat perawatan pada kelompok dengan sekuele mempunyai OR 8,8 (IK 95% 2,84 – 27,30). Syok septik tidak mempunyai hubungan yang signifikan antara 2 kelompok (OR 1,37; IK 95% 0,28-6,57). Terdapat perbedaan bermakna antara onset gejala dengan pemberian terapi,

dengan OR 2,6 (IK 95% 1,03 – 6,59). Jenis antibiotik mempunyai perbedaan bermakna. Pasien yang mendapatkan antibiotik lini kedua mempunyai risiko untuk terjadi sekuele dengan OR 2,56 (1,03 – 6,40).

Hasil analisis regresi logistik multivariat faktor risiko sekuele meningitis bakterial adalah lama kejang ≥ 30 menit, kejang tak terkontrol ≥ 72 jam, skor PCS yang rendah (≤ 8), dan onset antara gejala dan pemberian terapi adekuat. Dari regresi logistik multivariat ternyata kejang ≥ 30 menit mempunyai risiko terjadinya sekuele dengan OR 4,29 (IK 95% 1,38-12,99), PCS ≤ 8 mempunyai OR 3,76 (IK 95% 1,15 -12,28) dan kejang tak terkontrol >72 jam mempunyai OR 5,24 (IK 95% 1,49-18,430), sedangkan durasi antara onset dan pemberian terapi tidak mempunyai perbedaan bermakna, OR 2,43 (IK 95% 0,73-8,13).

Tabel 3. Sekuele pada pasien meningitis bakterial

Sekuele	Jumlah (%)
Tetraparesis spastik	19 (50)
Hidrosefalus	3 (7)
Buta	4 (10)
Tuli	3 (8)
Epilepsi	8 (21)
<i>Global developmental delay</i>	9 (23)

Pembahasan

Sekuele yang terjadi sebagian besar adalah tetraplegi spastik (50%), gangguan perkembangan global (23%), epilepsi (21%), kebutaan (10%), hidrosefalus (7%) dan

Tabel 4 . Analisis bivariat variabel dikotom prognosis meningitis bakterial

Variabel	Prognosis buruk n = 39	Prognosis baik n=39	OR (IK 95%)
Umur (tahun)			
≤ 1	20 (25,6)	20 (25,6)	1(0,411-2.430)
> 1	19 (24,4)	19 (24,4)	
Kejang (menit)			
≥ 30	24 (30,8)	9 (11,5)	5,33 (1,9-14,28)
< 30	15 (49,2)	30 (38,5)	
<i>Pediatric Coma Scale</i>			
≤ 8	23 (29,5)	7 (9,0)	6,57 (2,3 -18,54)
>8	16 (20,5)	32 (41,0)	
Syok septik			
Ya	4 (5,1)	3 (3,8)	1,37 (0,28– 6,57)
Tidak	35 (44,9)	36 (41,0)	
Kejang tak terkontrol > 72 jam			
Ya	22 (28,2)	5 (6,4)	8,8 (2,84-27,30)
Tidak	17 (21,8)	34 (43,)	
Onset antara gejala-terapi (jam)			
≥ 48	35 (42,2)	7 (12,5)	2,6 (1,03-6,59)
< 48	4 (5,1)	32 (41,0)	
Jenis antibiotik			
Antibiotik lini kedua	25 (32,1)	15 (19,2)	2,56 (1,03-6,40)
Antibiotik lini pertama	14 (17,9)	24 (30,8)	

Tabel 5. Faktor prognostik berdasarkan analisis regresi logistik multipel

Faktor prognostik	OR	IK (95%)
Kejang (menit)		
≥ 30	4,29	1,38 - 12,99
< 30	1	
Kejang tak terkontrol > 72 jam		
Ya	5,24	1,49 - 18,43
Tidak	1	
<i>Pediatric Coma Scale</i>		
≤ 8	3,76	1,15 - 12,28
> 8	1	
Durasi antara onset – terapi		
≥ 48	2,43	0,73 - 8,13
< 48	1	

ketulian (8%). Hasil hampir sama serupa dengan penelitian yang dilakukan Urowayino dkk⁵ di Afrika, pasien yang mengalami sekuele 65,3%, gangguan neuromotor 31%, gangguan perkembangan bicara 25%, kejang berulang 22%, retardasi mental 22%, gangguan visual 19%. Kejadian hidrosefalus lebih rendah dibandingkan dengan di Afrika 28%. Kemungkinan kejadian hidrosefalus lebih besar, namun karena tidak semua pasien dilakukan pemeriksaan *CT-scan* atau USG kepala pasca meningitis maka hidrosefalus tidak terdeteksi. Hal ini disebabkan keterbatasan fasilitas dan karena pemeriksaan *CT-scan* kepala atau USG kepala di RS DR. Sardjito bukan merupakan prosedur rutin. Dibandingkan dengan mortalitas di Jepang lebih rendah (3,9%) dan sekuele neurologis 31,4%.¹⁸ Angka kematian di negara maju lebih rendah karena terdapat beberapa faktor, antara lain cakupan imunisasi tinggi terhadap bakteri penyebab meningitis, tindakan diagnostik serta fasilitas perawatan yang lebih baik.

Pada penelitian ini prediktor sekuele meningitis bakterial adalah status konvulsivus (lama kejang >30 menit) dan penurunan kesadaran berat (PCS <8). Akapede dkk.¹⁹ menemukan bahwa umur kurang atau sama dengan dua tahun, durasi sakit lebih dari 7 hari, terapi antibiotik, defisit nervus kranial, postur abnormal merupakan faktor yang mempengaruhi timbulnya sekuele neurologis, syok atau koma.

Penelitian yang dilakukan oleh Bedford dkk,⁴ variable umur merupakan prediktor penting untuk menentukan prognosis meningitis bakterial. Prognosis yang penting adalah meningkatnya risiko disabilitas

pada waktu umur 5 tahun (OR 10,33, IK 95% 6,6-16,10). Hasil penelitian yang dilakukan Farag dkk,²⁰ anak yang menderita meningitis mempunyai risiko prognosis yang buruk 7,7 (IK 95% 8,1-20,3). Pada penelitian ini umur tidak mempunyai perbedaan yang bermakna.² Secara teoritis, plastisitas jaringan otak pada usia kurang dari satu tahun baik sehingga bila terjadi cedera atau kerusakan otak pada usia tersebut, sel neuron masih mampu untuk pulih kembali (reversible).

Biakan positif ditemukan pada 32,5% pasien dengan hasil paling banyak *Staphylococcus* pada 15 pasien (55%) dan *Streptococcus* pada 5 (15%). Penelitian yang dilakukan Kirimi dkk,¹⁰ menemukan mikroorganisme *Staphylococcus* dalam biakan likuor serebrospinalis. Penelitian Farag dkk² menunjukkan penyebab meningitis bakterial paling banyak *H. influenzae*, *N. meningitidis* dan *S. pneumoniae*.² Teknik biakan merupakan keterbatasan penelitian ini, karena media yang digunakan untuk biakan cairan serebrospinal yang ideal adalah agar darah domba 5% yang diperkaya dengan agar coklat, sedangkan di RSUP dr Sardjito menggunakan media Bactex. Selain itu terapi antibiotik yang diberikan sebelum dilakukan fungsi lumbal dapat menurunkan sensitivitas biakan, terutama bila diberikan intravena atau intramuskular.^{21,22,23} Pada penelitian ini, 37% pasien telah mendapatkan antibiotik intravena dari rumah sakit sebelumnya.

Kesimpulan

Faktor risiko bebas untuk terjadinya sekuele pada anak yang mengalami meningitis bakterial adalah kejang ≥30 menit, PCS ≤8 dan kejang tidak terkontrol yang berlangsung >72 jam.

Daftar Pustaka

1. Chong HT, Tan CT. Epidemiology of central nervous system infections in Asia, recent trends. *Neurology Asia* 2005; 10:7-11.
2. Farag HF, Abdel-Fattah MM, Youssri AM. Epidemiological, clinical and prognostic profile of acute bacterial meningitis among children in Alexandria, Egypt. *Indian J Clin. Microbiol* 2005; 23:95-101.
3. Swartz MN. Bacterial meningitis – a view of the past 90 years. *N Engl J Med* 2004; 351:1826-8.

4. Bedford H, Louvois J, Halket S, Peckham C, Hurley R, Harvey D. Meningitis in infancy in England and Wales: Follow up at age 5 years, *Br Med J*, 2001; 323:1-5.
5. Urowayino OE, Afolabi LF, Chinyere EK, Olufunmilayo GA. Neurological sequelae in children with pyogenic meningitis in a tertiary centre in Lagos (Nigeria), *African J Neurol Sci*, 2004; 23:31-8
6. Weil ML and Levin M. Infections of the nervous system Dalam: *Textbook of Child Neurology*, Menkes, J.H, penyunting. Edisi ke-7. Baltimore Maryland: William & Wilkins; 2005. h. 433-7.
7. Mehta N, Pollard AJ. Specific feature meningitis-bacterial meningitis, *Hosp Pharmacist*, 1999;6:256-62.
8. Liorens XS, Ramilo O, Mustafa M, Mertsola J, McCracken G. Molecular pathophysiology of bacterial meningitis: current concepts and therapeutic implications. *Pediatrics* 1990; 116:671-81.
9. Chin RF, Neville BG, Scott RC. Meningitis is a common cause of convulsive status epilepticus with fever. *Archs Dis Child* 2005; 90:66-9.
10. Kilpi T. Length of prediagnostic history related to the course and sequelae of childhood bacterial meningitis. *Pediatr Inf Dis J* 1993; 12:184-8.
11. Kirimi E, Tuncer O, Arslan S, Atas B, Husyein C, Uner A. Prognostic factor in children with purulent meningitis in Turkey. *Acta Med Okayama*, 2003; 57:39-44.
12. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes for bacterial meningitis in children: a metaanalysis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:389-94.
13. Riviello JJ, Ashwal S, Hirtz D, Glauser T, Ballaban-Gil K, Kelley dkk. Practice parameter: Diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child the Neurology Society. *Neurology* 2006; 67:1542-50
14. Rosman NP, Peterson DB, Kaye EM, Colton T. Seizure in bacterial meningitis, prevalence, patterns, pathogenesis and prognosis, *Pediatr Neurol* 1985;1:278-85.
15. Bashir HE, Laundry M, Booy R. Diagnosis and treatment of bacterial meningitis, *Archs Dis Child* 2003; 88:615-20.
16. Communicable Disease Surveillance. Communicable disease profile for tsunami affected areas: Indonesia, WHO, CDS, 2005.
17. Schutte C-M, van der Meyden CH. A prospective study of Glasgow Coma Scale (GCS), age, CSF-neutrophil count, and CSF-protein and glucose levels as prognostic indicators in 100 adult patients with meningitis. *J Infect* 1998; 37:112-5
18. Aronin J. Meningitis, hypotension, altered mental status and seizure at admission increased the risk of dying in hospital. *Ann Intern Med* 1998; 129:829-69.
19. Takayanagi M, Yamamoto K, Nakagawa H, Inuma K. Factors associated with the prognosis of bacterial meningitis in children. *No To Hattatsu*. 1997; 29:291-7.
20. Akapede GO, Jalo I, Dawodo SO. A revised clinical methods for assesment of severity acute bacterial meningitis. *Ann Trop Pediatr* 2002; 22:33-44.
21. Anderson V, Catroppa C, Morse S, Haritou F, Rosenfeld. Functional plasticity or vulnerability after early brain injury? *J Pediatr* 2005; 116:1374-82.
22. Kanegaye JT, Seliemanzaden P, Bradley JS. Lumbar puncture in pediatric bacterial meningitis : defining the time interval of recovery of cerebrospinal; fluid pathogenesis after parenteral antibiotic pretreatment. *Pediatr* 2001; 108:1169-74.
23. Kaplan SL. Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am* 1999; 13:579-94.
24. Coant PN, Kornberg AE, Duffy LC, Dryja DM, Hassan SM. Blood culture results as determinants in the organism identification of bacterial meningitis. *Pediatr Emerg Care* 1992; 8:200-5.