

Buku Ajar

Bedah Saraf Anak

Pendekatan Berbasis Kasus

Andre Siahaan

KATA PENGANTAR

Kasus neurologi anak sering membuat dokter tidak nyaman karena dianggap sulit dan penuh komplikasi. Memang untuk melakukan penanganan neurologis secara mumpuni, diperlukan pengetahuan yang mendalam mengenai neuroanatomi, neurologi klinis, dan neuroradiologi. Salah satu cara untuk menyelesaikan permasalahan ini adalah dengan pemberian stimulus berulang mengenai kasus-kasus neurologis anak sejak dari masa pendidikan profesi kedokteran, sehingga calon dokter nantinya tidak merasa “asing” lagi saat bertemu dengan kasus-kasus bedah saraf anak saat bertugas.

Materi pada buku ini didasarkan pada kasus, sehingga diharapkan dapat membentuk pola pikir yang nantinya akan menjadi bekal di masa depan bagi para calon dokter. Kami sangat menyadari bahwa metode pendidikan ini tidak akan dapat menggantikan metode bedside teaching yang lebih menggambarkan situasi lapangan. Meskipun demikian, sistem rotasi dalam jangka waktu yang sudah ditentukan belum tentu dapat memberikan paparan yang cukup pada peserta didik, terutama sehubungan variasi kasus.

Semoga buku ini dapat berguna bagi para calon dokter.

Medan, Maret 2023

Andre Siahaan

DAFTAR ISI

Kata Pengantar	i
Daftar Isi	ii
Bab 1 Meningitis Tuberculosis	1
Bab 2 Abses Serebri	29
Bab 3 Neurofibromatosis	48
Bab 4 Cedera Kepala	59
Bab 5 Shaken Baby Syndrome	71
Bab 6 Concussion	85
Bab 7 Congenital Hydrocephalus	102
Bab 8 Tethered Cord Syndrome.....	122
Bab 9 Status Epileptikus.....	139
Bab 10 Medulloblastoma.....	156
Bab 11 Kraniofaringioma	172

BAB 1

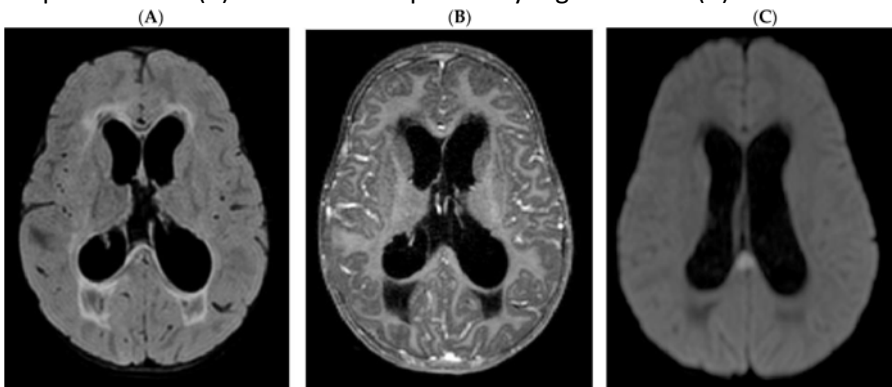
MENINGITIS TUBERCULOSIS

1. ILUSTRASI KASUS

Seorang anak perempuan berusia 2 tahun (panjang badan 82 cm, berat badan 10 kg) dibawa ke RS dengan keluhan demam (38,5 C), kejang, dan muntah. Demam dialami dalam dua minggu ini, tidak begitu tinggi. Pasien sudah dibawa ke dokter umum sebelumnya dan diberikan amoxicillin dan paracetamol, tetapi tidak ada perbaikan.

Pada saat masuk, pasien masih dalam keadaan sadar penuh, tetapi sangat gelisah. Tanda-tanda meningeal dijumpai, sensorik dan motorik juga dalam batas normal. Darah lengkap dan urine rutin dalam batas normal. C-reactive protein kualitatif (-). X ray dada dalam batas normal, dan CT scan kepala dalam batas normal. Karena kecurigaan meningitis, dilakukan lumbal punksi dengan hasil analisis CSF sbb: total sel 235/cc (85% limfositik), protein 0.69 g/L, glukosa 2.06 g/L, dan tidak dijumpai kuman pada direct smear. Karena kecurigaan meningitis viral, pasien mendapatkan terapi suportif.

Pada hari perawatan ketujuh, pasien mengalami kejang dan penurunan kesadaran. Dilakukan MRI dengan hasil hydrocephalus dan resorpsi CSF transependimal (A) disertai gambaran infarct pada splenium corpus calosum (C). Lesi tidak tampak menyangat kontras (B).



Karena kecurigaan tuberculosis, dilakukan pemberian OAT (R/H/Z/E 160/150/150/150) dan pemasangan external ventricular drainage. Pasien juga kemudian diintubasi dan diberikan antikejang. Dalam satu minggu perawatan, tidak ada perbaikan. PCR M. tuberculosis CSF negatif. Kemudian dilakukan konversi EVD menjadi VP Shunt dan tracheostomy.

Keadaan pasien tidak membaik. Satu minggu setelah tracheostomy, demam pasien meningkat, disertai peningkatan rhonki. Kultur cairan bronkoskopi menunjukkan adanya *A. baumannii* dan kultur darah menunjukkan adanya *C. parapsilosis*. Tidak ada respon terhadap pemberian antibiotik. Sekitar sepuluh hari berikutnya, pasien meninggal.

2. TUJUAN INSTRUKSIONAL

2.1 Tujuan Instruksional Umum

Peserta didik diharapkan dapat memahami penyakit meningitis tuberculosis

2.2 Tujuan Instruksional Khusus

Peserta didik diharapkan dapat:

- a. Mengetahui epidemiologi meningitis tuberculosis
- b. Mengetahui pathogenesis meningitis tuberculosis
- c. Mengetahui metode diagnosis meningitis tuberculosis
- d. Mengetahui penatalaksanaan meningitis tuberculosis
- e. Mengetahu prognosis meningitis tuberculosis
- f. Mengetahui komplikasi meningitis tuberculosis

3. PEMBAHASAN

1. Latar Belakang

Setiap tahunnya, di seluruh dunia terdapat sekitar 500.000 anak menderita tuberkulosis (TB) pada tahun 2013, 20-30% menderita TB ekstra paru. Sekitar 10-20% anak yang menderita TB tinggal di negara dengan kasus TB yang tinggi.¹ TB ini sendiri sudah menjadi masalah kesehatan global yang saat ini diperkirakan terdapat 1,2 juta kasus pada anak dan sekitar 230.000 kematian pada anak usia <15 tahun pada tahun 2019.² Berdasarkan perhitungan matematis, lebih dari 58% kasus TB pada anak terjadi pada usia <5 tahun dan 25% dari mereka menderita TB ekstra paru.³

Infeksi TB yang paling umum adalah infeksi pada sistem saraf pusat (SSP) dan biasa dikenal sebagai meningitis TB (MTB). Meskipun MTB terjadi hanya sekitar 1% dari total kasus TB, ini menyebabkan disproporsi jumlah penderita dengan angka mortalitas dan morbiditas yang tinggi terutama pada anak.⁴

MTB memiliki prognosis yang buruk dan merupakan salah satu TB ekstra paru dan yang memiliki manifestasi klinis TB paling buruk sehingga menjadi salah satu penyokong angka mortalitas TB pada anak. Sekitar 19%

mortalitas penderita MTB pada anak dan >50% yang bertahan hidup menderita neurodisabilitas.⁵

Anak dengan usia <2 tahun yang menderita infeksi *Mycobacterium tuberculosis* memiliki risiko paling tinggi progresif menjadi TB millier dan MTB, meskipun sudah sembuh dari infeksi, hal ini terjadi karena sistem imun yang masih *immature*.⁶ MTB ini biasanya terjadi tanpa gejala yang spesifik pada fase awal dan terdiagnosis setelah fase lanjut ketika sudah terjadi kerusakan otak. Diagnosis awal dan manajemen MTB dinilai sangat penting, keterlambatan penegakkan diagnosis menyebabkan *outcome* yang buruk seperti kematian, *sequele* neurologis, dan gangguan neurokognitif. MTB didiagnosis berdasarkan temuan klinis, deteksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* pada cairan serebrospinal (CSF) di pulasan mikroskopik, kultur, pemeriksaan amplifikasi DNA, dan gambaran radiologis.⁷ Terapi optimum bagi meningitis tuberkulosis pada anak dinilai tidak jelas, regimen tatalaksana MTB sama dengan TB namun yang berbeda hanya lama pemberiannya dan hal tersebut dinilai masih kontroversial karena minimnya studi klinis yang dilakukan.^{8,9}

2. Definisi

Meningitis tuberkulosis merupakan infeksi oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* pada susunan saraf pusat. Infeksi pada meninges memiliki karakter inflamasi pada membran yang membungkus otak.

3. Etiologi

Sangat sulit memprediksi pasien dengan TB dan akan berkembang menjadi MTB. Anak-anak dengan TB, terutama yang berusia 0-4, memiliki insidensi MTB yang lebih tinggi, hal ini berbeda pada negara berkembang dimana MTB lebih sering terjadi pada dewasa yang mengalami reaktivasi TB. Kondisi imunokompromis lain seperti penggunaan steroid jangka panjang, DM, dan alkoholik kronik memiliki risiko yang sama pada negara berkembang. Kejadian tertinggi masih pada HIV ko-infeksi, berdasarkan laporan, pasien ini memiliki 5-10x lebih tinggi berkembang menjadi infeksi pada susunan saraf pusat.^{10,11}

4. Epidemiologi

Meskipun merupakan penyakit yang dapat dicegah dan disembuhkan, TB adalah penyebab utama kematian di dunia karena etiologi infeksi. Sekitar sepertiga dari populasi dunia diduga terinfeksi TB.

MTB memiliki prognosis yang fatal sebelum pengembangan obat anti-tuberkulosis, dan tetap menjadi penyebab kematian dan kecacatan nomor satu pada anak yang terinfeksi TB. MTB juga dapat terjadi selama sindrom pemulihan kekebalan yang dapat terjadi segera setelah memulai pengobatan untuk HIV dengan antiretroviral ketika terdapat infeksi TB yang tidak terdiagnosis.¹² Meningitis tuberkulosis terjadi pada 1% dari semua kasus TB ekstra paru. Di negara maju, di mana terdapat prevalensi TB yang lebih rendah dalam populasi, diperkirakan bahwa MTB menyumbang 6% dari semua penyebab meningitis. Di daerah dengan prevalensi TB yang lebih tinggi, diperkirakan bahwa MTB menyumbang sepertiga hingga setengah dari semua meningitis bakteri. Bersama dengan infeksi HIV bersamaan memiliki peningkatan risiko lima kali lipat untuk memiliki keterlibatan SSP dan disebarluaskan TB, dan risiko meningkat di antara pasien dengan jumlah CD4 <100 sel/mikroliter.^{13,14}

Meskipun kemajuan teknologi untuk deteksi TB, diagnosis TB, khususnya TB ekstra paru (TBEP) pada anak merupakan tantangan utama. Ada kekurangan data tentang beban global berbagai jenis TBEP pada anak, termasuk MTB. Namun, ada beberapa laporan dari berbagai negara mengenai beban MTB lokal. Menurut data surveilans dari Jerman, dari total pasien TB anak, MTB terjadi pada 3,9 persen anak-anak dalam kelompok usia kurang dari lima tahun, 2,2 persen pada usia 5 hingga 9 tahun dan 1,3 persen pada usia 10 hingga 14 tahun. Di salah satu rumah sakit di Yunani, 43 anak didiagnosis dengan MTB antara tahun 1984 dan 2008, dengan kecenderungan menurun selama bertahun-tahun. Sebuah penelitian berbasis rumah sakit di Beijing menunjukkan bahwa di antara 1.212 anak yang dirawat untuk pengobatan TB antara tahun 2002 dan 2010, hampir separuh dari mereka menderita TBEP dan sekitar 39 persen menderita MTB. Tidak jelas apakah ada perbedaan geografis untuk risiko MTB di antara anak-anak yang terpajan TB terkait dengan perbedaan strain yang bersirkulasi, demografi, genetik atau faktor lainnya. Sebagian besar laporan yang menggambarkan MTB pada anak-anak berasal dari rumah sakit, dan sangat sedikit dari surveilans sistematis. Beban penyakit MTB global pada anak-anak sebagian besar tidak tersedia dan belum dipelajari.¹⁵⁻¹⁷

5. Patogenesis

Mycobacterium tuberculosis pertama kali diperkenalkan ke *host* melalui droplet inhalasi yang menginfeksi makrofag alveolar. Infeksi

primer terlokalisasi di paru-paru dengan penyebaran ke kelenjar getah bening. Arnold Rich dan Howard McCordock menunjukkan adanya fokus kaseasi di parenkim otak atau meninges pada otopsi pada pasien dengan MTB.¹⁸ SSP terlibat setelah infeksi primer paru-paru melalui penyebaran hematogen ke otak. Awalnya, lesi tuberkulosis kecil yang dikenal sebagai 'Rich foci' terbentuk di sekitar bakteri yang disimpan di otak selama bakteremia TB primer. Fokus ini terletak di permukaan otak subpial atau subependymal, meninges dan basil tetap dalam keadaan tidak aktif untuk waktu yang lama. Fokus ini dapat pecah ke dalam ruang subarachnoid dan menyebabkan respon inflamasi yang intens yang menyebabkan gejala meningitis. Eksudat yang disebabkan oleh respons ini dapat membungkus saraf kranial dan menyebabkan kelumpuhan saraf. Mereka dapat menjebak pembuluh darah yang menyebabkan vaskulitis, dan memblokir aliran cairan tulang belakang otak (CSF) yang mengarah ke hidrosefalus, yang mungkin berkomunikasi atau tidak berkomunikasi. Respon imun ini dapat menyebabkan komplikasi yang berhubungan dengan meningitis tuberkulosis dan gejala sisa kronis pada pasien yang sembuh dari MTB.¹⁹ Vaskulitis tuberkulosis menyebabkan penyempitan, kejang, trombosis, dan oklusi pembuluh darah intraserebral. Hal ini pada akhirnya menyebabkan infark multipel, kecil, bilateral, sering terletak di daerah periventrikular. Ganglia basalis, talamus, dan kapsula interna paling sering terlibat. Infark ini dapat menyebabkan sindrom stroke pada korteks serebral, ganglia basalis, pons, dan/atau serebelum.²⁰

Munculnya MTB mengikuti pertumbuhan dan ruptynya lesi ini ke dalam sistem ventrikel atau ruang subarachnoid.^{21,22} Rata-rata, MTB terjadi 6 sampai 12 bulan setelah infeksi primer.^{21,22} *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) memiliki kemampuan untuk menginvasi dan melewati sawar darah otak yang bergantung pada adanya faktor virulensi tertentu, eksositosis, dan kelangsungan hidup intraseluler yang lebih lama.²³ Satu studi menunjukkan bahwa terdapat peningkatan yang signifikan dari cathelicidin LL-37, interleukin (IL)-13 dan *vascular endothelial growth factor* (VEGF) dan penurunan IL-17 di CSF anak-anak dengan MTB jika dibandingkan dengan anak-anak dengan meningitis virus dan bakteri.²⁴ Pola biomarker ini menunjukkan respons imun inang yang spesifik untuk penyakit dan mungkin penting untuk diagnostik dan terapeutik. MTB adalah penyakit meningo-ensefalitis. Eksudat kental agar-agar yang mengandung eritrosit, neutrofil, makrofag, dan limfosit terbentuk di sekitar batang otak, fisura sylvian, dan tangki basal, menyebabkan

obstruksi aliran CSF dari serebral *aqueduct* atau ventrikel keempat.²⁵ Penyerapan CSF juga terganggu menyebabkan peningkatan tekanan intrakranial (TIK) dan hidrosefalus. Eksudat basal dapat menyebabkan periarteritis arteri serebral yang menyebabkan infark nukleus kaudatus dan kapsula interna. Mungkin ada edema otak, infiltrasi perivaskular dan inflamasi pada dinding pembuluh darah yang menyebabkan penyempitan atau oklusi oleh trombus yang mengakibatkan infark pada distribusi striate medial dan arteri thalamus yang perforasi.²⁶

6. Manifestasi Klinis

Kejadian MTB jarang ditemukan pada anak-anak yang berusia kurang dari tiga bulan, tetapi kasus telah dilaporkan pada kelompok usia yang lebih luas mulai dari enam minggu sampai 18 tahun. Insiden puncak MTB pada anak-anak terjadi antara 2 dan 4 tahun usia.^{9,27} Anak laki-laki lebih banyak terkena daripada anak perempuan. Onset klinis MTB dapat akut, subakut, atau bertahap dan ditandai dengan gejala non-spesifik pada tahap awal, seperti malaise, demam ringan, gejala terkait TB paru dan/atau penyakit mirip flu.^{9,21} Sebagian besar anak datang untuk evaluasi awal dengan gejala seperti sakit kepala, demam, muntah, dan lekas marah. Anak-anak dengan penyakit yang lebih lanjut mungkin memiliki tanda-tanda iritasi meningeal, peningkatan TIK (fontanel menonjol, tanda terbenam, papiledema), kelumpuhan saraf kranial, defisit neurologis, perubahan sensorium dan gangguan gerakan.²⁶ Berbagai kelumpuhan saraf kranial yang didokumentasikan dalam penelitian yang berbeda meliputi kelumpuhan saraf kranial kedua, ketiga, keenam dan ketujuh.^{16,28-30}

Presentasi klinis meningitis tuberkulosis mirip dengan bentuk lain dari meningitis kronis, membuat diagnosis menjadi sulit dan diferensial menjadi luas. Presentasi klinis berhubungan dengan demam, sakit kepala, perubahan sensorium, dan defisit neurologis fokal. Defisit neurologis tipikal termasuk kelumpuhan wajah.¹⁰ Kesulitan diagnostik tambahan adalah bahwa gejala dapat muncul mulai dari beberapa hari hingga enam bulan. Gambaran klinis MTB serupa tanpa memandang status HIV.¹¹

Tiga fase presentasi klinis yang berbeda biasanya ditemukan:²⁸

1. Fase prodromal awal ditandai dengan timbulnya demam ringan, malaise, sakit kepala, dan perubahan kepribadian. Biasanya berlangsung selama satu sampai tiga minggu.

2. Ini diikuti oleh fase meningitik, yang ditandai dengan ciri-ciri neurologis yang menonjol, seperti sakit kepala berkepanjangan, muntah, meningismus, letargi, kebingungan, dan presentasi saraf kranial dan tanda-tanda traktus panjang yang bervariasi.
3. *Confusion* mengarahkan kondisi menjadi pingsan, kejang, koma, dan seringkali hemiparesis pada fase paralitik. Kematian sering terjadi dalam waktu lima sampai delapan minggu setelah timbulnya penyakit yang tidak diobati.

Manifestasi atipikal termasuk sindrom meningitik progresif cepat yang menunjukkan meningitis piogenik, demensia progresif lambat selama berbulan-bulan, perubahan kepribadian, penarikan sosial, defisit memori, dan kehilangan libido. Pasien kadang-kadang juga datang dengan gejala ensefalitis yang ditandai dengan kejang, pingsan, dan koma tanpa tanda-tanda meningitis yang jelas.³¹

Glasgow Comma Scale (GCS) digunakan untuk mengukur tingkat kesadaran pada anak-anak ini serta untuk menentukan prognosnya. Membuka mata, respons motorik, dan respons verbal berkontribusi pada penilaian GCS. British Medical Research Council (BMRC) *staging* digunakan untuk mengevaluasi tingkat keparahan penyakit serta untuk menetapkan prognosis MTB.³² Skala MRC yang 'dimodifikasi' mengkategorikan pasien menjadi tiga tahap klinis. Skala MRC 'halus' dan skala MRC 'modifikasi' serupa kecuali bahwa Stage 2 dibagi menjadi Stage 2a dan Stage 2b pada tahap terakhir berdasarkan skor GCS dan tidak adanya atau adanya defisit neurologis.³³

7. Diagnosis

Diagnosis dini dan pengobatan MTB memainkan peran penting dalam menentukan hasil penyakit. Ini menantang mengingat bahwa gejala awal seringkali tidak spesifik, sehingga diperlukan tingkat kecurigaan yang tinggi. Berbagai metode yang digunakan dalam diagnosis MTB termasuk analisis seluler dan biokimia CSF, konfirmasi mikrobiologis dalam CSF dan pengujian pendukung lainnya seperti neuroimaging.

7.1 Analisis CSF

Temuan CSF pada MTB terdiri dari leukositosis dengan dominasi limfosit, peningkatan protein dan penurunan glukosa CSF (*hypoglycorrhachia*) yang tercermin baik sebagai penurunan glukosa dalam CSF atau rasio CSF terhadap glukosa plasma.³⁴ Ketika CSF dibiarkan

berdiri tidak terganggu, bekuan halus menyerupai jaring laba-laba dapat terbentuk karena adanya tingkat protein yang sangat tinggi.³⁵ Thilothammal dkk menunjukkan bahwa 11 dan 15 persen anak dengan penyakit Tahap 2 dan 3, masing-masing, memiliki nilai protein CSF >100 mg/dl.³⁶ Yaramiş dkk melaporkan bahwa sekitar 80 persen parameter CSF dari anak-anak yang terkena NTB memiliki dominasi limfosit, peningkatan protein, dan penurunan konsentrasi glukosa.³⁷ Uniform Research Case Definition Criteria^{27,28} menggunakan kriteria CSF berikut untuk penilaian di MTB:^{38,39}

1. Penampilan jernih, sel 50-100/ μ l,
2. Dominasi limfositik >50 persen,
3. Konsentrasi protein >1 g/l,
4. CSF rasio glukosa plasma < 50 persen atau konsentrasi glukosa CSF absolut <2,2 mmol/l.

Solomons dkk menunjukkan bahwa konsentrasi glukosa CSF <2,2 mmol/l memiliki spesifisitas 0,96 dan sensitivitas 0,68 dan protein CSF lebih dari 1 g/l memiliki spesifisitas 0,94 dan sensitivitas 0,78 dalam mendiagnosis MTB pada suspek. Rasio CSF terhadap glukosa serum <0,5 memiliki sensitivitas 0,90. Rata-rata protein CSF dan konsentrasi glukosa CSF tidak berbeda secara signifikan antara anak-anak yang didiagnosis secara mikrobiologis dan yang didiagnosis secara klinis dengan MTB.⁴⁰ Saat membandingkan MTB yang dikonfirmasi dan meningitis bakteri yang dikonfirmasi, limfosit CSF >50 persen tidak informatif.⁴⁰ Dalam studi prospektif, Solomons dkk mengamati >50 persen limfosit CSF pada 89, 84, 60, dan 68 persen pada MTB yang dikonfirmasi secara bakteriologis, MTB tetapi tidak dikonfirmasi secara bakteriologis, masing-masing pasien meningitis bakteri dan virus.⁴¹

7.2 Pemeriksaan Bakteriologi

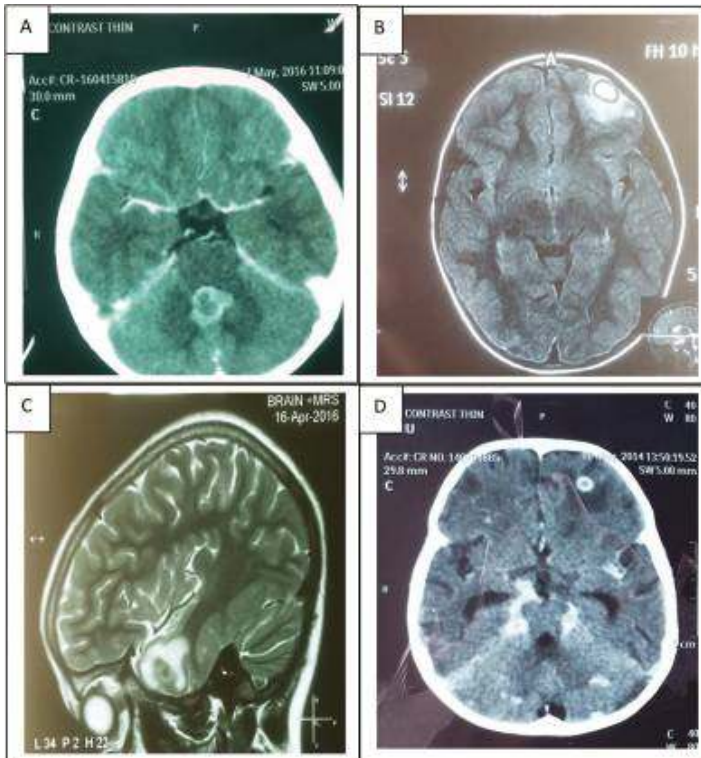
Identifikasi basil tahan asam (BTA) di CSF dengan apusan dan kultur membantu konfirmasi TB SSP. Menumbuhkan Mtb dalam kultur berguna untuk tes sensitivitas obat, yang dapat mempengaruhi pemilihan rejimen pengobatan. Namun, sensitivitas mikroskopi CSF BTA smear dan isolasi kultur sekitar 20 persen pada anak-anak.³⁴ Kuantitas minimum 5 ml CSF (sebaiknya 10 sampai 15 ml) diperlukan untuk penyelidikan mikobakteri, dan ulangi sampel dengan memutar volume besar selama 30 menit dapat meningkatkan tingkat deteksi; namun, pengumpulan volume tinggi ini pada bayi dan anak kecil sangat tidak praktis.³⁵ Media kultur padat seperti

Lowenstein-Jensen (LJ) memakan waktu rata-rata 4-6 minggu untuk memberikan hasil yang positif.⁴² Farinha dkk menunjukkan bahwa CSF BTA smear dan biakan positif pada 51 dan 39 persen, masing-masing, pada anak-anak dengan MTB.²⁸ Kepositifan budaya CSF dilaporkan sebesar 35 persen di antara anak-anak Yunani oleh Mihailidou dkk Mtb diisolasi dari 12 sampai 30 persen dari sampel CSF pada anak-anak dengan MTB dalam studi dari Afrika Selatan dan Turkiye masing-masing.^{16,37,43} Miftode dkk melaporkan bahwa CSF BTA smear negatif pada semua sampel dan kultur positif diamati pada 31 persen di antara anak-anak di Rumania. Media kultur padat konvensional adalah Middlebrook 7H10, Middlebrook selektif 7H11 (S7H11) dan medium L-J. Sistem kultur cair BACTEC yang berharga untuk deteksi cepat mikobakteri lebih berhasil daripada metode kultur padat konvensional.⁴⁴ Venkataswamy dkk menunjukkan bahwa tingkat isolasi dari CSF pasien MTB masing-masing adalah 93 dan 39 persen untuk BACTEC dan L-J. Kultur CSF memiliki sensitivitas yang buruk dan membutuhkan waktu berhari-hari hingga berminggu-minggu untuk menghasilkan hasil akhir. Meskipun upaya lama untuk mengembangkan tes antibodi untuk diagnosis MTB, saat ini, tidak ada tes yang cukup tepat untuk menggantikan mikroskop dan kultur.⁴⁵ Tes amplifikasi asam nukleat (NAAT) adalah alat baru dalam gudang diagnostik untuk MTB. Ketika MTB definitif digunakan sebagai standar referensi, spesifisitas dan sensitivitas untuk tes Xpert MTB/RIF masing-masing adalah 100 dan 39 persen pada anak-anak.⁴⁶ Sebuah meta-analisis dari 14 studi yang mengevaluasi keakuratan NAAT dalam diagnosis TB melaporkan sensitivitas 0,56, spesifisitas 0,98, rasio kemungkinan negatif 44 dan rasio kemungkinan positif 35,1, menunjukkan peran mereka dalam konfirmasi tetapi tidak ideal untuk mengesampingkan MTB.⁴⁷ Bhatia dkk melaporkan sensitivitas GeneXpert dan BACTEC Culture masing-masing sebesar 38,24 dan 14,71 persen, pada anak-anak yang diduga menderita MTB.⁴⁸ Nhu dkk menunjukkan bahwa sensitivitas kultur smear, Xpert dan *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT) pada pasien MTB masing-masing adalah 78,6, 59,3 dan 66,5 persen, dibandingkan dengan diagnosis klinis, dan spesifisitas Gene Xpert adalah 99,5 persen.⁴⁹ WHO merekomendasikan penggunaan Xpert MTB/RIF sebagai tes diagnostik awal untuk pengujian CSF pada anak yang diduga menderita MTB.⁵⁰ Keterbatasan penggunaan Xpert untuk diagnosis MTB termasuk negatif palsu yang dapat menyebabkan diagnosis terlewatkan atau tertunda serta diagnosis tertunda yang menyebabkan hasil yang buruk.⁵¹ Rekomendasi WHO untuk

penggunaan Xpert MTB/RIF telah direvisi pada tahun 2017 dan juga berlaku untuk penggunaan Xpert Ultra sebagai tes diagnostik awal untuk pengujian CSF.⁵² Kombinasi tes termasuk deteksi antigen, teknik molekuler bersama dengan mikroskop smear dan kultur diperlukan untuk perbaikan diagnosis.⁵³ *Multi-targeted loop-mediated isothermal amplification* (LAMP), uji NAAT, telah menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang baik yang perlu dipelajari untuk rekomendasi lebih lanjut. Berwal dkk telah menunjukkan spesifisitas 89,6 persen dan sensitivitas 71,4 persen untuk PCR multipleks.^{54,55}

7.3 Radiologi

Terdapat trias temuan radiologis pada MTB meliputi hidrocefalus, infark, dan peningkatan meningeal basal.⁵⁶ Lima fitur *computed tomography* (CT) utama yang mendukung diagnosis MTB meliputi infark, hidrocefalus, tuberkuloma, peningkatan meningeal basal dan hiperdensitas basal pra-kontras.⁵⁷ Hidrocefalus dan peningkatan meningeal adalah tanda-tanda penting dari MTB di CT scan, diamati pada 80 dan 75 persen masing-masing anak dengan MTB.^{39,58,59}



Gambar 2.1 Perbandingan CT-Scan dengan MRI

Dalam berbagai penelitian yang dilakukan selama beberapa waktu, terbukti bahwa MRI memiliki sensitivitas yang lebih tinggi daripada CT scan. CT scan mungkin awalnya normal pada hampir 30% kasus. Oleh karena itu, neuroimaging normal pada awalnya tidak mengesampingkan kemungkinan MTB.

(A) CECT Head (Axial) menunjukkan lesi konglomerat yang meningkat secara perifer di daerah vermis, terbesar berukuran 14,7 X 16,2 mm dan menyebabkan efek massa pada ventrikel keempat yang menunjukkan tuberculoma.

(B) CEMRI Brain (Axial) menunjukkan sumur lesi oval ber dinding halus berbatas tegas berukuran 15x 13 x 12 mm, tampak hiperintens pada FLAIR dengan tepi hipointens di lobus frontal kiri. Lesi menunjukkan difusi terbatas pada bagian periferinya dengan peningkatan cincin tebal pada pemindaian pasca kontras. Edema perilesional sedang juga dicatat sugestif lesi granulomatososa tuberkular dengan pembentukan abses otak.

(C) CEMRI (sagital) menunjukkan beberapa lesi konglomerat hypointense T2 kecil di lobus temporal kiri dengan peningkatan cincin pasca kontras dan edema perilesional sedang. Tidak ada difusi terbatas yang dicatat pada pencitraan pembatasan difusi dan pembungaan halus pada gambar gema yang diingat secara gradien. Pada spektroskopi resonansi magnetik, kolin/kreatinin 2,38 dengan sedikit peningkatan puncak lipid menunjukkan tuberkuloma.

(D) Kepala CECT (aksial) menunjukkan eksudat basal dengan lesi penambah cincin (berukuran 13x12mm) di regio frontal kanan bersama dengan hidrosefalus nonkomunikans yang menunjukkan meningitis tuberkular dengan tuberkuloma di regio frontal kanan.

Sensitivitas *magnetic resonance imaging* (MRI) lebih dari CT dalam mendeteksi peningkatan meningeal basal, granuloma dan infark pada MTB pediatrik. Peningkatan basal terlihat di hampir semua pasien.⁶⁰ Lebih dari separuh pasien mengalami infark, terutama di wilayah arteri serebral tengah dan ganglia basal; infark nukleus lentiformis juga terlihat.^{56,60} Schoeman dkk melaporkan bahwa tidak ada korelasi antara ukuran ventrikel dan tekanan dasar CSF sedangkan ukuran ruang subarachnoid pada CT-scan awal berkorelasi dengan TIK.⁶¹ Temuan MRI pada anak yang terinfeksi HIV bila dibandingkan dengan anak yang HIV-negatif meliputi dilatasi ventrikel setelah atrofi serebral, hidrosefalus komunikans, peningkatan basal meningeal dan pembentukan granuloma.^{62,63}

7.4 Adenosine deaminase (ADA)

Rana dkk mengamati korelasi positif antara kadar adenosine deaminase (ADA) dan protein dalam CSF; namun, tidak diamati antara kadar ADA dan pleositosis di CSF pada anak-anak dengan MTB.⁶⁴ Gupta dkk melaporkan bahwa CSF ADA level 10 U/l atau lebih memiliki sensitivitas 94,73 persen dan spesifisitas 90,47 persen untuk membedakan MTB dari meningitis yang disebabkan oleh agen infeksi lain.⁶⁵

7.5 Bukti TB di luar SSP

Selain tes untuk diagnosis TB SSP, pemeriksaan klinis menyeluruh dan pemeriksaan penunjang untuk mencari bukti TB di tempat lain termasuk pemeriksaan mata, kelenjar getah bening, aspirasi lambung, lavage bronkoalveolar dan ultrasonografi abdomen perlu dilakukan dan dipertimbangkan.

7.6 X-ray dada

Hampir setengah dari anak-anak mungkin memiliki X-ray dada yang tidak normal. Abnormalitas rontgen dada yang diamati pada anak-anak ini termasuk infiltrasi parenkim, limfadenopati intratoraks, kekeruhan milier, konsolidasi paratrakeal, kompresi saluran napas, efusi pleura yang menebal, dan atelektasis.^{37,66-69} Güneş dkk melaporkan bahwa anak-anak dengan penyakit Stage 3 memiliki lebih sedikit kelainan rontgen dada dan kekeruhan milier. Sementara persentase anak dengan MTB yang memiliki TB di lokasi lain tidak diketahui, evaluasi menyeluruh yang didorong secara klinis untuk TB di luar SSP adalah 2.6. bijaksana dan dapat informatif.⁶⁹

7.7 Tuberculin Skin Test (TST)

Tes kulit tuberkulin pada anak dengan MTB berkontribusi untuk diagnosis serta prognosis. Angka kematian anak dengan MTB dengan TST negatif lebih besar dibandingkan dengan TST positif.⁶⁸ Positif TST pada anak dengan MTB berkisar antara 18,9 hingga 81 persen^{7,19,26,59}. Mahadevan et al⁶⁰ menunjukkan bahwa ukuran reaksi tuberkulin pada anak-anak lebih besar pada tahap awal dan lebih kecil pada penyakit MTB lanjut dan terdapat hubungan antara respons seluler kuantitatif CSF dan ukuran reaksi TST.

8. Tatalaksana

MTB dikaitkan dengan tingkat kematian yang lebih tinggi, dan bahkan setelah penatalaksanaan yang memadai, gejala sisa neurologis sering terjadi. Kematian lebih tinggi pada anak usia dini karena anak kecil berisiko lebih tinggi untuk berkembang menjadi bentuk TB yang parah. Oleh karena itu, terapi antituberkulosis empiris (ATT) harus dimulai ketika diduga MTB. Kortikosteroid harus menjadi bagian dari pengobatan untuk semua pasien terlepas dari tingkat keparahan penyakit. Steroid yang direkomendasikan adalah deksametason dan prednisolone.^{43,70}

8.1 Terapi Antibiotik

Saran cepat WHO untuk pengobatan TB pada anak-anak merekomendasikan bahwa anak-anak yang didiagnosis dengan MTB harus menerima rejimen pengobatan empat obat standar yang terdiri dari isoniazid (H), rifampisin (R), pirazinamid (Z) dan etambutol (E) selama dua bulan [intensif fase (IP)] diikuti dengan 10 bulan pengobatan fase lanjutan dengan H dan R, dan dosis obatnya mirip dengan TB paru.⁷¹ Dosis harian yang dianjurkan dari ATT termasuk H 10 (7-15) mg/kg, R 15 (10-20) mg/kg, Z 35 (30-40) mg/kg dan E 20 (15-25) mg/kg. H memiliki penetrasi CSF yang baik dan dapat mencapai tingkat CSF lebih dari 30 kali konsentrasi hambat minimum (MIC) dari Mtb secara cepat.⁷² Penggunaan dosis tinggi H (10-20 mg/kg) dan R (20 mg/kg) dengan substitusi ethionamide (Eth) untuk E telah berhasil pada anak-anak dalam meningkatkan hasil pengobatan, tetapi belum ada uji coba acak yang membandingkan Standar perawatan WHO untuk rejimen yang ditingkatkan ini (atau lainnya) pada anak-anak.⁷³ Pouplin dkk menunjukkan bahwa konsentrasi individu H dan Z dalam CSF sebanding dengan konsentrasi dalam plasma; namun, konsentrasi R lebih rendah daripada MIC pada kebanyakan anak dengan MTB.⁷⁴ Studi pada orang dewasa dengan MTB menggunakan R dosis tinggi bersama dengan fluoroquinolone menunjukkan penurunan kematian dan kecacatan dengan data pendukung dari studi farmakokinetik.⁷⁵⁻⁷⁷ Obat ketiga yang umum digunakan adalah Z yang mencapai konsentrasi tinggi di CSF.⁷⁸ Obat keempat adalah E atau streptomisin (S); keduanya memiliki penetrasi CSF yang buruk⁷². Fluoroquinolones tampak menjanjikan untuk pengobatan MTB, tetapi penelitian lebih lanjut diperlukan untuk membuktikan kemanjuran dan keamanannya pada anak-anak.⁷⁹ Pendekatan berbasis model menentukan dosis optimal R pada anak dengan MTB sebagai dosis oral 30 mg/kg atau dosis intravena 15 mg/kg setiap hari dan dosis

levofloksasin oral sebagai 19-33 mg/kg untuk mencapai paparan target.⁷⁵ Obat alternatif lainnya adalah Eth dan prothionamide, digunakan sebagian besar dalam pengaturan terbatas untuk orang dewasa dan anak-anak dengan MTB.⁸⁰

Tabel 2.1 Efek Samping ATT

Obat	Hepatotoksik	Efek samping lain
Isoniazid	+	Neuritis perifer, reaksi hipersensitif, lupus akibat obat, perubahan psikotik
Rifampicin	+	Gastrointestinal, reaksi autoimun, trombositopenia, purpura, sindrom syok pernapasan, ARF, anemia hemolitik akut
Pirazinamid	+	Artralgia, hiperurisemia, gastrointestinal, alergi
Ethambutol		Neuritis optik, buta warna, gastrointestinal, alergi, hiperurisemia
Streptomisin		Disfungsi vestibular, tuli, nefrotoksisitas, blokade neuromuskuler, neuritis perifer

Sementara WHO merekomendasikan rejimen 12 bulan termasuk obat TB lini pertama standar pada dosis yang ditujukan untuk TB paru, di tingkat negara, rejimen yang berbeda digunakan. Hal ini sebagian besar karena kurangnya uji klinis mengenai pengobatan MTB pediatrik. Dalam satu meta-analisis yang menilai hasil MTB pediatrik di berbagai pengaturan internasional, hampir 27 rejimen yang berbeda digunakan dengan dosis dan durasi yang bervariasi.⁴ Pedoman Teknis dan Operasional 2016, India, merekomendasikan dua bulan IP dengan HRZE diikuti dengan empat bulan HRE dan dapat diperpanjang untuk tiga sampai enam bulan lagi. Pedoman TB indeks untuk EPTB di India merekomendasikan durasi pengobatan untuk jangka waktu paling sedikit sembilan bulan.⁵¹

Ada informasi yang terbatas kecuali untuk beberapa laporan kasus mengenai reaksi paradoks yang memburuknya tanda dan gejala TB setelah inisiasi ATT pada anak-anak. Frekuensi, prediktor, spektrum reaksi paradoks dan dampaknya terhadap hasil telah didokumentasikan pada pasien dewasa; namun, informasi ini terbatas untuk anak-anak penderita MTB.

8.2 Kortikosteroid pada Meningitis tuberkulosis

Sebuah tinjauan pada Cochrane Review tentang kortikosteroid untuk mengelola MTB menyimpulkan bahwa kortikosteroid mengurangi kematian pada orang dewasa dan anak-anak sebesar 25 persen dalam dua bulan hingga dua tahun setelah inisiasi. Sembilan uji klinis dalam ulasan ini, enam di antaranya menggunakan deksametason, dua menggunakan prednisolon, dan satu membandingkan efek keduanya dengan plasebo. Steroid mungkin tidak memiliki efek menonaktifkan defisit neurologis, dan diperlukan penelitian lebih lanjut tentang pilihan optimal dan dosis kortikosteroid.⁸¹ Kemungkinan sebagian besar pasien terbantu dan beberapa dirugikan oleh steroid, tetapi metode untuk membedakan kedua populasi ini, hingga saat ini, tidak ada.

8.3 *Host-directed therapy* (HDT)

Host-directed therapy (HDTs) mendapatkan perhatian saat ini, dan berbagai macam obat sedang dievaluasi untuk bertindak sebagai tambahan untuk ATT standar. Beberapa efek menguntungkan dari HDT yang dipelajari pada model manusia dan hewan adalah pengurangan peradangan jaringan dan nekrosis, disosiasi granuloma, peningkatan penetrasi obat ke dalam granuloma, percepatan pembersihan basil dan dengan demikian mengurangi kemungkinan kambuh.^{82,83} Anti-tumor necrosis factor α (TNF- α) inhibitor sedang dipelajari dalam banyak percobaan sebagai terapi tambahan untuk ATT. Thalidomide menunjukkan hasil yang menjanjikan pada penelitian pada hewan, tetapi uji klinis pada anak-anak melaporkan kematian dan efek samping seperti neutropenia, hepatitis, dan ruam kulit.^{84,85} Penghambat anti-TNF- α lain yang lebih baru seperti pentoxifylline, adalimumab dan etanercept saat ini sedang diuji untuk mempersingkat durasi pengobatan anti-TB.⁸²

Phosphodiesterase inhibitors-I, *matrix metalloproteinase inhibitors*, vitamin D dan *efflux pump inhibitors* adalah kelompok obat dengan potensi untuk meningkatkan hasil dan mempersingkat durasi pengobatan, tetapi efek mengunggulkannya pada anak dengan MTB perlu ditetapkan.^{82,83} Memvariasikan dosis aspirin tidak berperan dalam meningkatkan hasil motorik dan neurokognitif pada anak dengan penyakit lanjut.⁸⁶

8.4 Peran Pembedahan

Hidrosefalus merupakan komplikasi yang sering terjadi pada MTB, dapat dikelola secara medis dengan diuretik, agen osmotik atau intervensi seperti pungsi lumbal serial, drainase ventrikel eksternal atau shunt ventrikuloperitoneal (VPS).²⁵ Indikasi untuk VPS termasuk hidrosefalus obstruktif dan pemantauan ICP sangat penting untuk menentukan urgensi prosedur dalam kasus hidrosefalus komunikasi. VPS dini pada anak-anak dengan hidrosefalus yang signifikan mengurangi morbiditas dan mortalitas dan juga merupakan prediktor yang baik untuk hasil yang baik. Namun, komplikasi operasi shunt lebih tinggi pada pasien dengan MTB dibandingkan pada pasien dengan kondisi lain. Alasannya adalah kondisi umum pasien yang buruk, adanya kandungan protein yang lebih tinggi, dan peningkatan kandungan seluler di CSF yang menyebabkan obstruksi shunt yang lebih sering.⁸⁷

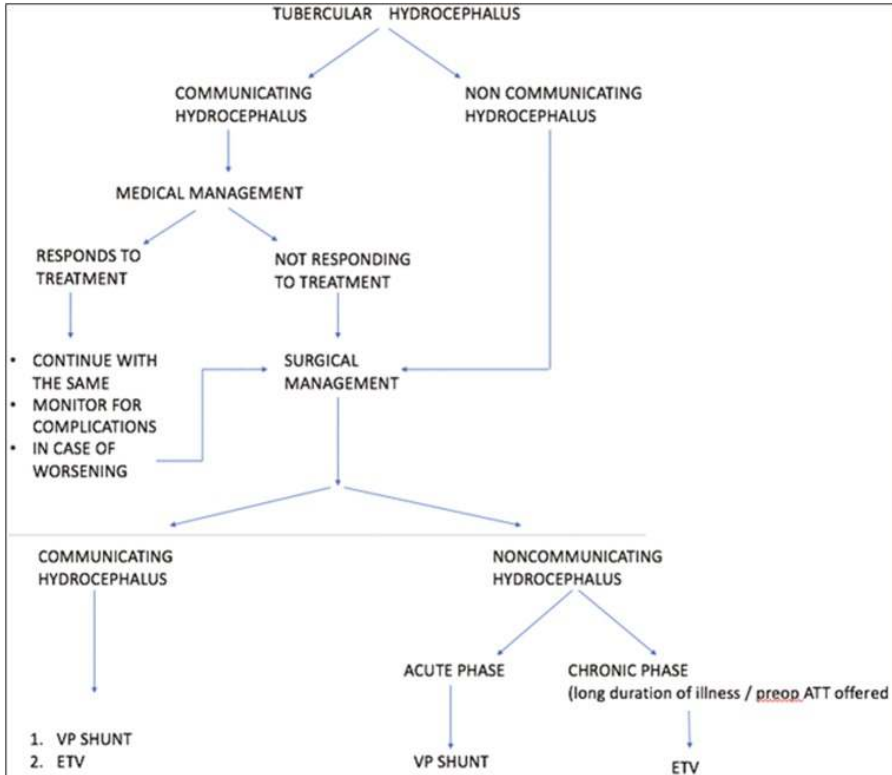
Shunt harus segera ditawarkan jika terjadi kegagalan manajemen medis, hidrosefalus yang non-communicans, atau kerusakan neurologis karena terapi medis yang berkepanjangan dapat menyebabkan kerusakan otak yang tidak dapat diperbaiki. Penempatan ventricular drain atau VP atau ventriculoatrial shunt akan membantu meningkatkan hasil pada pasien tersebut, terutama pada pasien dengan defisit neurologis minimal.⁸⁷

Endoscopy Third Ventriculostomy (ETV) menawarkan lebih banyak keunggulan dibandingkan VPS karena hal berikut:

1. Menghindari implantasi benda asing
2. Pembentukan sirkulasi CSF "fisiologis".

Kedua hal ini sangat penting pada bayi karena tingkat relatif tinggi dari beberapa komplikasi shunt intraoperatif dan komplikasi lanjut (craniosynostosis sekunder, sindrom celah-ventrikel). Tetapi faktor utama terhadap ETV adalah risiko kematian yang relatif tinggi dan komplikasi neurologis karena efek yang lebih relevan dari kerusakan parenkim dan pembuluh darah pada kelompok usia ini. Infeksi mungkin terjadi pada keduanya, tetapi kejadian komplikasi infeksi secara signifikan lebih rendah pada kasus ETV (1%–5% vs. 1%–20%).^{88,89}

Oleh karena itu, baik mortalitas langsung dan risiko kerusakan neurologis dari prosedur ETV harus ditimbang terhadap mortalitas jangka panjang dan kerusakan neurologis lanjut, yang tidak jarang digambarkan sebagai konsekuensi dari malfungsi shunt dan prosedur revisi shunt proksimal (Gambar 2.2).



Gambar 2.2 Pendekatan MTB dengan Hidrosefalus⁸⁷⁻⁸⁹

Berikut komplikasi pembedahan VPS yang dibagi menjadi beberapa kategori:

1. Mekanik
 - Obstruksi
 - Overdrainage/underdrainage
 - Diskoneksi
 - Migrasi setiap komponen sistem shunt baik di ujung ventrikel atau peritoneal
2. Infeksi
 - Abses saluran shunt
 - Nekrosis kulit tempat pemasangan alat shunt
 - Ventrikulitis
3. Komplikasi lain
 - Kejang
 - Kraniosinostosis
 - Hernia inguinalis dan hidrokel

- Asites
- Pseudokista
- Perforasi viskus atau ekstrusi shunt
- Volvulus usus dan obstruksi

8.5 MTB dan HIV ko-infeksi

TB adalah infeksi oportunistik yang paling umum pada orang yang terinfeksi HIV, dan infeksi HIV merupakan faktor risiko independen untuk TB luar paru termasuk meningitis. HIV menyebabkan peningkatan risiko aktivasi infeksi laten dan progresi cepat infeksi primer tanpa intervensi periode laten.

Tanpa infeksi HIV, orang dengan infeksi laten memiliki risiko seumur hidup 10%-20% untuk mengembangkan TB dibandingkan dengan orang yang terinfeksi HIV yang memiliki risiko pengembangan menjadi infeksi aktif 10% per tahun. Perawatan termasuk terapi obat gratis HRZE selama 2 bulan, HRE selama 7 bulan sisanya. Pedoman CDC merekomendasikan pengobatan selama 9-12 bulan untuk MTB.

Rifampin memiliki interaksi yang signifikan dengan agen antiretroviral karena efek induktifnya pada metabolisme obat melalui sitokrom P450 (CYP) 3A, yang menyebabkan konsentrasi obat antiretroviral sangat berkurang. Oleh karena itu, ketika terapi antituberkulosis berbasis rifampisin digunakan di rangkaian terbatas sumber daya, CDC merekomendasikan penggunaan terapi antiretroviral (ART) berbasis efavirenz. Rifabutin adalah rifampisin dengan induksi enzim P450 yang jauh lebih sedikit. Lebih banyak penelitian klinis diperlukan untuk menentukan dosis optimal terapi antituberkulosis dan ART untuk pasien koinfeksi TB dan HIV.⁸⁹

Mengingat interaksi obat yang diketahui, inisiasi ATT dan ART secara bersamaan menyebabkan toksisitas obat yang tumpang tindih. Inisiasi ATT tanpa adanya ART juga dapat dikaitkan dengan memburuknya sementara tanda dan gejala infeksi, yang dikenal sebagai reaksi paradoks. Reaksi paradoks selama pengobatan MTB dapat diperburuk oleh pemulihan kekebalan dengan ART. Namun, inisiasi ART yang tertunda membawa peningkatan risiko infeksi oportunistik tambahan. Mengingat risiko yang bersaing ini, waktu optimal untuk inisiasi ART dalam kaitannya dengan terapi antituberkulosis belum ditetapkan. Sampai bukti yang lebih baik tersedia, CDC merekomendasikan individualisasi keputusan

pengobatan ini dengan kemungkinan ATT 4-8 minggu sebelum memulai ART.

Kortikosteroid dapat mengurangi kematian yang disebabkan oleh MTB dalam jangka pendek pada anak-anak dan orang dewasa yang HIV-negatif, tetapi efeknya pada orang yang HIV-positif tidak pasti dan tidak diteliti dengan baik.[30] Tidak ada uji coba yang dilakukan untuk membandingkan kemanjuran berbagai rejimen kortikosteroid. Oleh karena itu, pilihan tergantung pada rejimen yang digunakan dalam percobaan yang berbeda. Dexamethasone/prednisolone keduanya telah digunakan dengan efikasi yang baik.^{70,81}

9. Komplikasi

Oleh karena tanda dan gejala nonspesifik pada awalnya, kurangnya kriteria diagnostik tertentu, dan sensitivitas yang rendah dari berbagai tes, sebagian besar kasus MTB terdeteksi sangat terlambat. Akibatnya, mereka dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi berikut.

9.1 Komplikasi Segera

- Gangguan elektrolit: Hiponatremia adalah yang paling umum (35%–65% kasus). Hal ini dapat disebabkan oleh pemborosan garam serebral/sindrom sekresi hormon anti-diuretik (ADH) yang tidak tepat/peningkatan sensitivitas ginjal terhadap ADH.
- Kejang: Hampir 50% anak datang dengan kejang. Mereka mungkin tonik-klonik fokal atau umum tergantung pada keterlibatan SSP yang mendasarinya. Fenitoin tetap menjadi obat antiepilepsi pilihan yang paling umum. Lainnya termasuk valproate harus dihindari karena peningkatan risiko hepatotoksitas. Obat antiepilepsi lain juga dapat memengaruhi metabolisme obat ATT.
- Ketegangan intrakranial yang meningkat: Harus dipantau secara ketat untuk hal yang sama, dengan langkah-langkah tekanan intrakranial anti-peningkatan.
- Vaskulitis: Dapat berkembang karena vasospasme serebral atau peradangan meninges atau vaskulopati obliteratif. Arteri karotis interna distal, arteri serebri media proksimal, dan cabang-cabang perforasinya tetap menjadi lokasi yang paling sering terlibat. Kortikosteroid karena peran anti-inflamasinya telah digunakan secara luas. Tetapi penelitian terbaru menunjukkan bahwa kortikosteroid tidak secara signifikan mempengaruhi jumlah

infark baru atau luasnya sisa hemiplegia pada anak-anak atau orang dewasa. Hanya aspirin yang dapat mengurangi kejadian stroke, namun efek ini masih perlu dikonfirmasi dalam penelitian yang lebih besar

9.2 Komplikasi Jangka Pendek

- Hidrosefalus: Hampir 80% kasus MTB hadir dengan hidrosefalus, berkomunikasi menjadi lebih umum daripada tipe tidak berkomunikasi. Sebagian besar kasus dapat dikelola secara medis menggunakan acetazolamide dan furosemide. Tetapi perawatan medis yang gagal memerlukan pembedahan dan *ventriculoperitoneal shunting* (VPS). Karena hidrosefalus juga dapat muncul dalam kasus meningitis piogenik, kemungkinannya juga harus dipertimbangkan
- Kelumpuhan saraf kranial
- Diabetes insipidus
- Peningkatan ketegangan intracranial

9.3 Komplikasi Jangka Panjang

- Diabilitas kognitif
- Epilepsi
- Stroke
- Hidrosefalus
- Mieloradikulopati
- Keterlibatan hipotalamus: obesitas, pubertas dini, diabetes insipidus, sindrom Frohlich, dan retardasi pertumbuhan

9.4 Komplikasi Gejala Sisa

- Cacat kognitif / cacat intelektual
- Efek emosional: tidak bahagia dan murung, pemarah, keras kepala, dan agresif
- Keterbatasan fisik
- Sakit kepala
- Epilepsi
- Defisit neurologis
- Masalah perilaku
- Mengiler

- Kebutaan
- Ketulian
- Tidak spesifik

10. Prognosis

Stadium klinis dan usia di awal pengobatan adalah penentu yang paling penting untuk kelangsungan hidup dan gejala sisa. Usia muda, malnutrisi, hidrosefalus, adanya defisit neurologis fokal, penyakit milier, penyakit yang mendasari, atau infeksi HIV berhubungan dengan prognosis yang buruk. Hampir 10%–85% dari semua kasus berkembang menjadi gejala sisa secara maksimal pada stadium 3.

11. Pencegahan

WHO merekomendasikan bahwa *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) perlu diberikan saat lahir atau segera setelah lahir.⁹⁰ Vaksin BCG melindungi dari kematian terkait MTB, terutama dalam dua tahun pertama kehidupan.⁶⁷ Kumar dkk melaporkan bahwa BCG gagal memberikan perlindungan bagi mereka yang berusia lebih dari lima tahun jika berat badannya 60 persen kurang dari berat badan yang diharapkan untuk usia dan adanya kontak rumah tangga dengan TB.⁹¹ Satu kasus MTB dicegah untuk setiap 3500 suntikan vaksin BCG, dan kemanjurannya melawan meningitis sekitar 73 persen.⁹¹ Meskipun vaksinasi BCG tidak sepenuhnya mencegah terjadinya MTB, anak-anak yang divaksinasi dengan MTB memiliki mental dan hasil yang lebih baik daripada anak-anak yang tidak divaksinasi.^{92,93} Farinha dkk melaporkan bahwa tidak ada anak yang divaksinasi BCG dengan MTB yang meninggal atau mengalami gejala sisa yang parah. Mungkin, cara yang paling penting untuk mencegah MTB adalah dengan memberikan terapi pencegahan TB kepada anak kecil yang kontak dengan pasien TB.²⁸ Meningitis tuberkulosis pada Anak merupakan infeksi pada SSP akibat infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. MTB pada anak adalah salah satu infeksi TB ekstra paru yang paling sering terutama pada negara berkembang. Angka kejadian infeksi MTB pada anak paling tinggi pada usia <5 tahun karena sistem imun yang masih belum sempurna. Angka morbiditas dan mortalitas MTB pada anak termasuk tinggi dibandingkan TBEP lainnya. Pada dasarnya MTB ini membutuhkan diagnosa dan tatalaksana secepat mungkin karena klinis dan stadium MTB pada awal pengobatan menentukan prognosis pasien. Penegakkan diagnosa dapat melalui berbagai metode diantaranya,

pemeriksaan CSF, kultur bakteri, neuroimaging, ADA, X-ray, dan uji Tuberkulin. Regimen tatalaksana MTB tidak ada perbedaan dengan TB pada umumnya, yang membedakan adalah durasi pemberian yang direkomendasikan yaitu 9-12 bulan. Pemberian kortikosteroid pada MTB berdasarkan studi terbaru tidak memberikan efek positif yang signifikan. Tatalaksana MTB dengan HIV ko-infeksi membutuhkan penanganan khusus dengan memulai terapi ART terlebih dahulu sebelum memulai terapi ATT karena rifampisin juga memiliki efek samping menurunkan efek ART yang cukup signifikan. MTB pada anak memiliki komplikasi yang sangat banyak, kategori dibagi menjadi segera, jangka pendek, jangka panjang, dan gejala sisa. Prognosis MTB pada anak menunjukkan bahwa 10%–85% dari semua kasus berkembang menjadi gejala sisa secara maksimal pada stadium 3. Meskipun MTB ini merupakan kasus yang menakutkan, namun dapat dicegah sedini mungkin dengan memberikan vaksin BCG pada anak yang baru lahir.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization (WHO), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Roadmap for childhood tuberculosis: towards zero deaths.
2. WHO. *Global Tuberculosis Report 2020*. 2020.
3. Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, et al. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *Lancet Glob Heal* 2014; 2: e453-9.
4. Thwaites GE, van Toorn R, Schoeman J. Tuberculous meningitis: more questions, still too few answers. *Lancet Neurol* 2013; 12: 999–1010.
5. Chiang SS, Khan FA, Milstein MB, et al. Treatment outcomes of childhood tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 947–957.
6. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intrathoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 392–402.
7. Buonsenso D, Serranti D, Valentini P. Management of central nervous system tuberculosis in children: light and shade. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 845–853.
8. van Toorn R, Schaaf HS, Laubscher JA, et al. Short Intensified Treatment in Children with Drug-susceptible Tuberculous Meningitis. *Pediatr Infect Dis J*; 33, https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2014/03000/Short_Intensified_Treatment_in_Children_with.4.aspx (2014).
9. van Toorn R, Solomons R. Update on the Diagnosis and Management of Tuberculous Meningitis in Children. *Semin Pediatr Neurol* 2014; 21: 12–18.
10. Soria J, Metcalf T, Mori N, et al. Mortality in hospitalized patients with tuberculous meningitis. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 9.
11. Chin JH. Tuberculous meningitis: Diagnostic and therapeutic challenges. *Neurol Clin Pract* 2014; 4: 199–205.
12. Slane VH, Unakal CG. *Tuberculous Meningitis*. StatPearls Publishing, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541015/> (2022).
13. Bourgi K, Fiske C, Sterling TR. Tuberculosis Meningitis. *Curr Infect Dis Rep* 2017; 19: 39.
14. Lee S-A, Kim S-W, Chang H-H, et al. A New Scoring System for the Differential Diagnosis between Tuberculous Meningitis and Viral Meningitis. *J Korean Med Sci* 2018; 33: e201.
15. Ducomble T, Tolksdorf K, Karagiannis I, et al. The burden of extrapulmonary and meningitis tuberculosis: an investigation of national surveillance data, Germany, 2002 to 2009. *Euro Surveill Bull Eur sur les Mal Transm = Eur Commun Dis Bull*; 18.
16. Mihailidou E, Goutaki M, Nanou A, et al. Tuberculous meningitis in Greek children. *Scand J Infect Dis* 2012; 44: 337–343.

17. Wu X-R, Yin Q-Q, Jiao A-X, et al. Pediatric tuberculosis at Beijing Children's Hospital: 2002-2010. *Pediatrics* 2012; 130: e1433-40.
18. Be NA, Kim KS, Bishai WR, et al. Pathogenesis of central nervous system tuberculosis. *Curr Mol Med* 2009; 9: 94-99.
19. Chan KH, Cheung RTF, Lee R, et al. Cerebral infarcts complicating tuberculous meningitis. *Cerebrovasc Dis* 2005; 19: 391-395.
20. Thwaites G, Chau TT, Mai NT, et al. Tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 289-299.
21. Gupta S, Chopra K. Tuberculous meningitis in children. *Indian J tuberc* 1981; 28: 3-11.
22. Isabel BE, Rogelio HP. Pathogenesis and immune response in tuberculous meningitis. *Malays J Med Sci* 2014; 21: 4-10.
23. Jain SK, Paul-Satyaseela M, Lamichhane G, et al. Mycobacterium tuberculosis invasion and traversal across an in vitro human blood-brain barrier as a pathogenic mechanism for central nervous system tuberculosis. *J Infect Dis* 2006; 193: 1287-1295.
24. Visser DH, Solomons RS, Ronacher K, et al. Host immune response to tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* 2015; 60: 177-187.
25. Rock RB, Olin M, Baker CA, et al. Central nervous system tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 243-61, table of contents.
26. Chatterjee S. Brain tuberculomas, tubercular meningitis, and post-tubercular hydrocephalus in children. *J Pediatr Neurosci* 2011; 6: S96-S100.
27. Tandon PN, Ramamurthi R. *Textbook of neurosurgery, three volume set*. JAYPEE BROTHERS PUBLISHERS, 2012.
28. Farinha NJ, Razali KA, Holzel H, et al. Tuberculosis of the central nervous system in children: a 20-year survey. *J Infect* 2000; 41: 61-68.
29. Karande S, Gupta V, Kulkarni M, et al. Prognostic clinical variables in childhood tuberculous meningitis: an experience from Mumbai, India. *Neurol India* 2005; 53: 191-196.
30. Ramzan A, Nayil K, Asimi R, et al. Childhood tubercular meningitis: an institutional experience and analysis of predictors of outcome. *Pediatr Neurol* 2013; 48: 30-35.
31. Udani PM, Dastur DK. Tuberculous encephalopathy with and without meningitis. Clinical features and pathological correlations. *J Neurol Sci* 1970; 10: 541-561.
32. Alarcón F, Moreira J, Rivera J, et al. Tuberculous meningitis: do modern diagnostic tools offer better prognosis prediction? *Indian J Tuberc* 2013; 60: 5-14.
33. van Toorn R, Springer P, Laubscher JA, et al. Value of different staging systems for predicting neurological outcome in childhood tuberculous meningitis. *Int J Tuberc lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis* 2012; 16: 628-632.
34. Principi N, Esposito S. Diagnosis and therapy of tuberculous meningitis in

- children. *Tuberculosis (Edinb)* 2012; 92: 377–383.
35. Nagarathna S, Veenakumari HB, Chandramuki A. Laboratory diagnosis of meningitis. *Meningitis* 2012; 2: 186–208.
 36. Thilothammal N, Krishnamurthy P V, Banu K, et al. Tuberculous meningitis in children--clinical profile, mortality and morbidity of bacteriologically confirmed cases. *Indian Pediatr* 1995; 32: 641–647.
 37. Yaramiş A, Gurkan F, Elevli M, et al. Central nervous system tuberculosis in children: a review of 214 cases. *Pediatrics* 1998; 102: E49.
 38. Solomons RS, Wessels M, Visser DH, et al. Uniform research case definition criteria differentiate tuberculous and bacterial meningitis in children. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am* 2014; 59: 1574–1578.
 39. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 803–812.
 40. Solomons RS, Visser DH, Donald PR, et al. The diagnostic value of cerebrospinal fluid chemistry results in childhood tuberculous meningitis. *Child's Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2015; 31: 1335–1340.
 41. Solomons RS, Visser DH, Marais BJ, et al. Diagnostic accuracy of a uniform research case definition for TBM in children: a prospective study. *Int J Tuberc lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis* 2016; 20: 903–908.
 42. Bhigjee AI, Padayachee R, Paruk H, et al. Diagnosis of tuberculous meningitis: clinical and laboratory parameters. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 2007; 11: 348–354.
 43. van Well GTJ, Paes BF, Terwee CB, et al. Twenty years of pediatric tuberculous meningitis: a retrospective cohort study in the western cape of South Africa. *Pediatrics* 2009; 123: e1–8.
 44. Miftode EG, Dorneanu OS, Leca DA, et al. Tuberculous Meningitis in Children and Adults: A 10-Year Retrospective Comparative Analysis. *PLoS One* 2015; 10: e0133477.
 45. Venkataswamy MM, Rafi W, Nagarathna S, et al. Comparative evaluation of BACTEC 460TB system and Lowenstein-Jensen medium for the isolation of M. tuberculosis from cerebrospinal fluid samples of tuberculous meningitis patients. *Indian J Med Microbiol* 2007; 25: 236–240.
 46. Solomons RS, Visser DH, Friedrich SO, et al. Improved diagnosis of childhood tuberculous meningitis using more than one nucleic acid amplification test. *Int J Tuberc lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 74–80.
 47. Pai M, Flores LL, Pai N, et al. Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 633–643.
 48. Bhatia R, Dayal R, Jindal S, et al. GeneXpert for Diagnosis of Tubercular Meningitis. *Indian J Pediatr* 2016; 83: 1353–1355.

49. Nhu NTQ, Heemskerk D, Thu DDA, et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol* 2014; 52: 226–233.
50. World Health Organization (WHO). *Xpert MTB/RIF implementation manual: technical and operational 'how-to'; practical considerations*. World Health Organization, 2014.
51. Sharma SK, Ryan H, Khaparde S, et al. Index-TB guidelines: Guidelines on extrapulmonary tuberculosis for India. *Indian J Med Res* 2017; 145: 448–463.
52. World Health Organization (WHO). *WHO meeting report of a technical expert consultation: non-inferiority analysis of Xpert MTB/RIF Ultra compared to Xpert MTB/RIF*. World Health Organization, 2017.
53. Thakur R, Goyal R, Sarma S. Laboratory diagnosis of tuberculous meningitis - is there a scope for further improvement? *J Lab Physicians* 2010; 2: 21–24.
54. Berwal A, Chawla K, Vishwanath S, et al. Role of multiplex polymerase chain reaction in diagnosing tubercular meningitis. *J Lab Physicians* 2017; 9: 145–147.
55. Modi M, Sharma K, Sharma M, et al. Multitargeted loop-mediated isothermal amplification for rapid diagnosis of tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis* 2016; 20: 625–630.
56. Pienaar M, Andronikou S, van Toorn R. MRI to demonstrate diagnostic features and complications of TBM not seen with CT. *Child's Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2009; 25: 941–947.
57. Botha H, Ackerman C, Candy S, et al. Reliability and diagnostic performance of CT imaging criteria in the diagnosis of tuberculous meningitis. *PLoS One* 2012; 7: e38982.
58. Kalita J, Misra UK, Ranjan P. Predictors of long-term neurological sequelae of tuberculous meningitis: a multivariate analysis. *Eur J Neurol* 2007; 14: 33–37.
59. Ozateş M, Kemaloglu S, Gürkan F, et al. CT of the brain in tuberculous meningitis. A review of 289 patients. *Acta Radiol* 2000; 41: 13–17.
60. Nogueira Delfino L, Fariello G, Lancella L, et al. Central nervous system tuberculosis in non-HIV-positive children: a single-center, 6 year experience. *Radiol Med* 2012; 117: 669–678.
61. Schoeman JF, Laubscher JA, Donald PR. Serial lumbar CSF pressure measurements and cranial computed tomographic findings in childhood tuberculous meningitis. *Child's Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2000; 16: 203–8; discussion 209.
62. Dekker G, Andronikou S, van Toorn R, et al. MRI findings in children with tuberculous meningitis: a comparison of HIV-infected and non-infected patients. *Child's Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2011; 27: 1943–1949.
63. van der Weert EM, Hartgers NM, Schaaf HS, et al. Comparison of diagnostic criteria of tuberculous meningitis in human immunodeficiency

- virus-infected and uninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 65–69.
64. Rana SV, Singhal RK, Singh K, et al. Adenosine deaminase levels in cerebrospinal fluid as a diagnostic test for tuberculous meningitis in children. *Indian J Clin Biochem* 2004; 19: 5–9.
 65. Gupta BK, Bharat V, Bandyopadhyay D, et al. Role of cerebrospinal fluid adenosine deaminase level estimation in diagnosis of tuberculous meningitis. *J Indian Med Assoc* 2013; 111: 603–605,608.
 66. Solomons RS, Goussard P, Visser DH, et al. Chest radiograph findings in children with tuberculous meningitis. *Int J Tuberc lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis* 2015; 19: 200–204.
 67. Kelekçi S, Karabel M, Karabel D, et al. Bacillus Calmette-Guérin is a preventive factor in mortality of childhood tuberculous meningitis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 2014; 21: 1–4.
 68. Israni A V, Dave DA, Mandal A, et al. Tubercular meningitis in children: Clinical, pathological, and radiological profile and factors associated with mortality. *J Neurosci Rural Pract* 2016; 7: 400–404.
 69. Güneş A, Uluca Ü, Aktar F, et al. Clinical, radiological and laboratory findings in 185 children with tuberculous meningitis at a single centre and relationship with the stage of the disease. *Ital J Pediatr* 2015; 41: 75.
 70. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, et al. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009; 59: 167–187.
 71. World Health Organization (WHO). *Rapid advice: treatment of tuberculosis in children*. World Health Organization, 2010.
 72. Ellard GA, Humphries MJ, Allen BW. Cerebrospinal fluid drug concentrations and the treatment of tuberculous meningitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 650–655.
 73. Donald PR, Schoeman JF, Van Zyl LE, et al. Intensive short course chemotherapy in the management of tuberculous meningitis. *Int J Tuberc lung Dis Off J Int Union against Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 704–711.
 74. Pouplin T, Bang ND, Toi P Van, et al. Naïve-pooled pharmacokinetic analysis of pyrazinamide, isoniazid and rifampicin in plasma and cerebrospinal fluid of Vietnamese children with tuberculous meningitis. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 144.
 75. Savic RM, Ruslami R, Hibma JE, et al. Pediatric tuberculous meningitis: Model-based approach to determining optimal doses of the anti-tuberculosis drugs rifampin and levofloxacin for children. *Clin Pharmacol Ther* 2015; 98: 622–629.
 76. Te Brake L, Dian S, Ganiem AR, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of an intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis. *Int J Antimicrob Agents* 2015; 45: 496–503.
 77. Ruslami R, Ganiem AR, Dian S, et al. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 27–35.
 78. Ellard GA, Humphries MJ, Gabriel M, et al. Penetration of pyrazinamide

- into the cerebrospinal fluid in tuberculous meningitis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 294: 284–285.
79. Mehlhorn AJ, Brown DA. Safety concerns with fluoroquinolones. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1859–1866.
 80. Donald PR, Seifart HI. Cerebrospinal fluid concentrations of ethionamide in children with tuberculous meningitis. *J Pediatr* 1989; 115: 483–486.
 81. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane database Syst Rev* 2016; 4: CD002244.
 82. Ordonez AA, Maiga M, Gupta S, et al. Novel adjunctive therapies for the treatment of tuberculosis. *Curr Mol Med* 2014; 14: 385–395.
 83. Ndlovu H, Marakalala MJ. Granulomas and Inflammation: Host-Directed Therapies for Tuberculosis. *Front Immunol* 2016; 7: 434.
 84. Tsenova L, Sokol K, Freedman VH, et al. A combination of thalidomide plus antibiotics protects rabbits from mycobacterial meningitis-associated death. *J Infect Dis* 1998; 177: 1563–1572.
 85. Schoeman JF, Springer P, van Rensburg AJ, et al. Adjunctive thalidomide therapy for childhood tuberculous meningitis: results of a randomized study. *J Child Neurol* 2004; 19: 250–257.
 86. Schoeman JF, Janse van Rensburg A, Laubscher JA, et al. The role of aspirin in childhood tuberculous meningitis. *J Child Neurol* 2011; 26: 956–962.
 87. Di Rocco C, Massimi L, Tamburrini G. Shunts vs endoscopic third ventriculostomy in infants: are there different types and/or rates of complications? A review. *Child's Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2006; 22: 1573–1589.
 88. Yadav YR, Parihar V, Sinha M. Lumbar peritoneal shunt. *Neurol India* 2010; 58: 179–184.
 89. Rajshekhhar V. Management of hydrocephalus in patients with tuberculous meningitis. *Neurol India* 2009; 57: 368–374.
 90. World Health Organization (WHO). BCG vaccine: WHO position paper, February 2018 - Recommendations. *Vaccine* 2018; 36: 3408–3410.
 91. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet (London, England)* 2006; 367: 1173–1180.
 92. Kumar P, Kumar R, Srivastava KL, et al. Protective role of BCG vaccination against tuberculous meningitis in Indian children: a reappraisal. *Natl Med J India* 2005; 18: 7–11.
 93. Kumar R, Dwivedi A, Kumar P, et al. Tuberculous meningitis in BCG vaccinated and unvaccinated children. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1550–1554.