

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Sistem Ventrikel Otak

Lapisan selaput otak terdiri dari tiga lapisan yaitu durameter, arachnoid, dan piameter. Durameter terdiri dari lapisan periostal dan meningeal yang terpisah pada beberapa tempat di ruang *sinus venosus*. Arachnoid terdapat pada bagian *vili arachnoidales* yang berada di ruang *sinus sagitalis*.

Sistem liquor cerebrospinalis terdiri dari *spatium cerebrospinalis internum* dan *spatium cerebrospinalis externum*. *Spatium cerebrospinalis internum* merupakan sistem ventrikuler yang terdiri dari empat ventrikularis dan dua *ventriculus lateralis* (I dan II) di dalam *hemispherii telencephalon*, *ventriculus tertius* terletak pada *encephalon* sedangkan *ventriculus quartus* terletak pada *rombenchepalon*. *Spatium cerebrospinalis externum* terletak di antara dua lapisan *leptomenix* (Sitorus M, 2004).

2.1.1 Anatomi Liquor Cerebrospinalis

Liquor Cerebrospinalis (LCS) adalah cairan yang mengisi sistem ventrikel dan ruang *subaracnoid* yang berfungsi untuk melindungi otak dari benturan, bakteri dan berperan sebagai pembersih lingkungan otak (Suharsono, 2014).

LCS terkandung dalam sistem ventrikel otak dan ruang *subarachnoid* kranial dan tulang belakang, volume LCS rata-rata adalah 150 ml, sebanyak 25 ml terdapat dalam ventrikel dan sebanyak 125 ml dalam ruang *subarachnoid*.

Ruang LCS adalah sistem tekanan dinamis. Tekanan dalam LCS menentukan tekanan intrakranial dengan nilai fisiologis sekitar 3 – 4 mmHg sebelum usia satu tahun, dan sekitar 10 -15 mmHg pada orang dewasa (Sakka & Chazal, 2011).

2.1.2 Fisiologi LCS

LCS memiliki berat jenis sebesar 1.003 – 1.008 g/cm³ serta memiliki konsentrasi glukosa, protein dan potassium yang lebih rendah jika dibandingkan dengan konsentrasi klorida (Thomas & Johanson, 2014).

Sirkulasi LCS dari proses sekresi ke tempat penyerapan sangat bergantung pada gelombang nadi arteri. Faktor lain yang berpengaruh seperti gelombang pernafasan, postur subjek, tekanan vena jugularis dan usaha fisik juga memodulasi dinamika dan tekanan arus dalam LCS. *Vili aracnoid* kranial dan tulang belakang menjadi tempat utama penyerapan LCS ke dalam sistem aliran keluar vena dalam waktu yang lama. LCS diperbarui sebanyak empat kali dalam waktu 24 jam. Pengurangan tingkat sirkulasi LCS selama proses penuaan menyebabkan akumulasi katabolitas di otak oleh penderita penyakit neurodegeneratif tertentu (Sakka & Chazal, 2011).

2.1.3 Sifat fisis dan kimia

Komponen kimiawi penyusun LCS terdiri dari komponen kation dan komponen anion. Komponen kation meliputi H , K , Ca^{2+} , Mg^{2+} dan komponen anion meliputi bikarbonat yang diatur dalam sistem transpost spesifik, sedangkan glukosa, urea, dan kreatinin secara bebas berdifusi dalam waktu 2 jam (Yennita S, 2014).

Warna LCS normal jernih dan memiliki viskositas seperti air, sedangkan warna LCS abnormal keruh (purulen) atau terpigmentasi. Kekeruhan dapat disebabkan oleh jumlah leukosit lebih dari 200 sel/ul. LCS berwarna merah disebabkan oleh jumlah eritrosit melebihi 6000 sel/ul. Perbedaan jumlah sel memberikan petunjuk penyebab peradangan pada jaringan otak. Mikroorganisme, zat kontras radiografik, lemak epidural yang teraspirasi dan kandungan protein lebih dari 150 mg/dl juga dapat menyebabkan kekeruhan dalam cairan otak (Yennita S, 2014).

Tekanan dalam LCS dipengaruhi oleh kecepatan pembentukan cairan dan tahanan terhadap absorpsi melalui *vili arachnoid*. Peningkatan tekanan LCS juga dapat disebabkan oleh perbedaan posisi. Tekanan LCS normal dalam posisi berbaring, mengarah atau menghadap ke satu sisi sebesar 8 – 15 mHg atau 1,1- 2 kPa dan tekanan dalam posisi duduk tegak sebesar 16 – 24 mHg atau 2,1 – 3,2 kPa (Cahyani U, 2016).

PH dalam LCS lebih rendah dibandingkan dengan pH dalam darah dan kadar HCO_3 sebesar 23 mEq/L. Keseimbangan kadar asam basa dalam LCS dipertimbangkan dalam proses metabolisme dan alkalosis. Dalam keadaan subakut atau kronis, pH LCS tidak mengalami perubahan atau peningkatan.

Glukosa dalam LCS berasal dari plasma, kadar glukosa puasa dalam LCS normal adalah 50-80 mg/dl atau sekitar 60% dari kadar glukosa plasma. Kadar glukosa dalam LCS kurang dari 40 mg/dl dianggap abnormal, disebabkan oleh meningitis bakterialis, Tuberkulosis, jamur, tumor ganas, dan hipoglikemia.

Perbedaan antara plasma darah dengan LCS, terletak pada kandungan protein dalam LCS yang sangat rendah, dibandingkan kandungan protein dalam plasma darah. Kandungan protein dalam LCS kurang lebih sekitar 0,3% dari kandungan protein plasma (Cahyani U, 2016). Jenis protein dalam LCS meliputi albumin, globulin, dan protein lain. Albumin dalam LCS berasal dari darah, disebabkan oleh sistem saraf pusat yang tidak mensintesis albumin. Rasio kadar albumin dalam LCS dan serum normal adalah 1:230, sedangkan peningkatan kadar protein lain seperti beta-2 mikroglobulin di dalam LCS menggambarkan adanya kelainan limfoproliferatif dan leukemia meningeal (Yennita S, 2014).

Beta-2 mikroglobulin dapat ditemukan di semua cairan tubuh, nilai normal beta-2 mikroglobulin dalam LCS sama dengan serum yaitu 0,7-1,8 mg/dl. Beta-2 mikroglobulin meningkat disebabkan oleh meningitis viral dan

infeksi *human immunodeficiency virus (HIV)* dan *limfoma non- Hodgkin* (Yennita S, 2014). Peningkatan kadar protein dalam LCS disebabkan oleh hilangnya sawar darah otak dan peningkatan sintesis imunoglobulin lokal (Yennita S, 2014).

2.2 Stabilitas LCS

Spesimen LCS berada di laboratorium dalam waktu satu jam setelah pengambilan, jika tidak memungkinkan dapat disimpan dalam lemari es atau media transport (dalam beberapa jam saja). Pengiriman spesimen harus cepat menggunakan cooling box dengan suhu 2 - 8° C (waktu perjalanan kurang dari satu jam).

Penurunan konsentrasi asam laktat dalam LCS diperoleh dari pasien bakteri meningitis. Penurunan rata-rata adalah 5 mg/dl setelah 2 jam, 11 mg/dl setelah 6 jam, dan 18 mg/dl setelah 24 jam (Brook I, 2016).

2.3 Protein

Protein adalah senyawa organik kompleks memiliki berat molekul tinggi yang merupakan polimer dari susunan monomer asam amino yang dihubungkan satu sama lain oleh ikatan peptida. Kadar protein normal dalam LCS adalah 15-45 mg/dl (Cahyani U, 2016). Kandungan protein dalam LCS lebih dari 150 mg% menyebabkan LCS berwarna *Xantochrom* dan menyebabkan permukaan LCS tampak seperti sarang laba-laba (*pellicle*) serta mengindikasikan tingginya kadar fibrinogen (Yennita S, 2014).

Protein dalam LCS dapat meningkat disebabkan oleh menurunnya reabsorpsi pada bagian *vili arachnoidalis*, obstruksi mekanis LCS, meningkatnya sintesis

immunoglobulin intratekal dan permeabilitas sawar darah otak. Penurunan kadar protein dalam LCS disebabkan oleh trauma atau pengambilan cairan berlebihan pada lumbal punksi dan peningkatan tekanan intrakranial (Yennita S, 2014). Beberapa jenis protein seperti albumin, globulin, dan protein lain tersebar di seluruh tubuh termasuk dalam LCS sekitar 70% dari protein dalam darah (Nugroho, 2010).

2.3.1 Fungsi protein

Albumin berfungsi sebagai pengikat dan pengangkut, efek antikoagulan, serta sebagai efek antioksidan (Yennita S, 2014). Immunoglobulin dapat dideteksi pada LCS dalam keadaan normal, munculnya imunoglobulin dalam LCS normal disebabkan oleh proses difusi yang tergantung ukuran penghalang LCS dalam darah, dan konsentrasinya meningkat disebabkan oleh penyakit neurologis (Sellebjerg F, 2015).

Metode difusi dalam pembentukan imunoglobulin normal diperhitungkan untuk penilaian kuantitatif sintesis imunoglobulin intratekal. Deteksi sintesis imunoglobulin intratekal berfungsi untuk mendeteksi tanggapan antibodi spesifik dalam kondisi menular atau autoimun (Sellebjerg F, 2015).

2.3.2 Jenis protein

Jenis protein terdapat di cairan tubuh, yaitu :

1. Albumin

Albumin disintesis di hepar, kecepatan sintesis albumin sebesar 194 mg/kg/hari atau hanya 20-30% hepatosit yang memproduksi albumin.

Albumin berfungsi sebagai pengikat dan pengangkut, efek antikoagulan, sebagai pendapar, dan sebagai efek antioksidan. Rasio kadar albumin LCS dan serum normal adalah 1: 230 (Yennita S, 2014). Albumin juga ditemukan dalam jumlah kecil di berbagai cairan jaringan tubuh seperti keringat, air mata, jus lambung, dan empedu. Albumin umumnya diukur dengan teknik pengikatan zat warna yang memanfaatkan kemampuan albumin untuk membentuk kompleks stabil dengan pewarna hijau bromocresol. Kandungan albumin dan Imunoglobulin G pada penderita *Multiple sclerosis* mengalami peningkatan sehingga produksi Imunoglobulin G dalam LCS lebih tinggi (Yennita S, 2014).

2. Globulin

Partikel Globulin berbentuk bulat dan memiliki ukuran diameter 40 – 240 milimikron, tidak terdispersi dalam larutan molekular dan pada penderita penyakit syaraf menunjukkan adanya peningkatan ukuran partikel protein atau pembentukan kelompok dan agregat (Hellwig & Drake, 2016). Protein globulin memiliki isoelektrik dan isoionik poin pada pH 5,9 dan pH 9,0 dan komposisi asam amino globulin ini berbeda secara signifikan dari protein Bence-Jones dan dari L rantai 7 S γ -globulin.

Globulin memiliki rasio sekitar 35% dari protein plasma, berfungsi sebagai sirkulasi ion, hormon dan asam lemak dalam sistem kekebalan. Kekurangan globulin dapat menyebabkan defisiensi antibodi. Globulin terbagi menjadi 4 golongan besar yaitu Gamma globulin (terdiri dari IgM, IgA, IgD,

IgE, IgG), Beta-globulin, Alpha-2 globulin, dan Alpha-1 globulin. Globulin dapat meningkat disebabkan oleh infeksi kronis, penyakit hati, sindrom karsinoid, radang sendi, myeloma, leukemia, dan penyakit autoimun. Globulin dapat menurun disebabkan oleh nephrosis, defisiensi alpha-1 globulin, dan anemia hemolitik akut (Nugroho, 2010). Sintesis IgG intratekal, pembentukan pita IgG oligoklonal dan ekspansi klonal sel B adalah merupakan ciri khas dari respon humoral pada penyakit Multiple Sclerosis (Lassmann & Owens, 2009).

3. Protein lain

Peningkatan kandungan protein lain pada LCS mengindikasikan adanya kelainan atau penyakit tertentu pada sistem syaraf pusat (Yennita S, 2014).

Menurut Newark Eye & Ear Infirmary first U.S. Army Laboratory , and St. Mary's Hospital in Orange, New Jersey, komposisi protein lain dalam LCS adalah :

Tabel 2. Gambaran kadar protein lain dalam LCS

Protein lain	Nilai normal (percent)
Pre albumin	1,4 – 5,4
Albumin	48,0 – 62,0
Alpha1 globulin	8,5 – 9,0
Alpha 2 globulin	6,2 – 9,6
Beta globulin	8,0 – 11,5
Tau globulin	4,2 – 7,3
Gamma globulin	7,0 – 12,6

2.3.3 Tingkat kelarutan protein

Konsentrasi garam dibutuhkan protein untuk mempercepat keluarnya larutan yang berbeda dari protein satu ke protein lainnya. Pengaruh penambahan garam terhadap kelarutan protein bervariasi tergantung pada konsentrasi dan jumlah muatan ion. Semakin tinggi konsentrasi dan jumlah muatan ion, semakin efektif garam dalam mengendapkan protein (Voesvita & Ruyani, 2014).

Menurut tingkat kelarutannya, protein globular dapat digolongkan menjadi beberapa kelas, yaitu albumin, globulin, glutelin, prolamin, histon, dan protamin (Muchtadi D, 2016).

Tabel 3. Klasifikasi protein berdasarkan tingkat kelarutannya

Jenis protein	Sifat kelarutan dan sifat fisik	Contoh
Albumin	Larut dalam air dan larutan garam, terkoagulasi oleh panas	Albumin telur, Albumin serum, Laktalbumin (susu)
Globulin	Tidak larut dalam air, terkoagulasi oleh panas, larut dalam pelarut encer, mengendap dalam larutan garam konsentrasi tinggi (<i>salting out</i>)	Miosinogen (otot), ovalbumin (kuning telur), legumin (kacang-kacangan)
Glutelin	Tidak larut dalam pelarut netral, larut dalam asam, dan basa encer	Glutelin (gandum), orizenin (beras)
Prolamin (gliadin)	Larut dalam alkohol 70-80 %, tidak larut dalam air, dan alkohol absolute	Gliadin (gandum), zein (jagung), hordain (barley)
Histon	Larut dalam air dan larutan garam, tidak larut dalam amonia encer; Histon yang terkoagulasi oleh panas bersifat larut dalam asam encer	Globin (hemoglobin)
Protamin	Larut dalam etanol 70-80 %, tidak larut dalam air dan etanol absolut, tidak terkoagulasi oleh panas, kaya akan arginin	Salmin (ikan Salmon), kluepin (ikan Herring), scrombin (ikan Mackerel)

2.4 Metode pemeriksaan protein pada LCS

Pemeriksaan kandungan protein dalam LCS dilakukan secara kualitatif. digunakan untuk melihat adanya protein dalam LCS. Pemeriksaan dilakukan menggunakan metode Pandy, Nonne Apelt dan Carik celup.

2.4.1 Metode Pandy

Pemeriksaan protein dengan metode Pandy untuk mengetahui adanya protein jenis globulin dan albumin secara kualitatif. Pemeriksaan ini menggunakan reagen Pandy yang tersusun dari larutan jenuh fenol dalam air (*phenolum liquefactum*) 10 ml dalam 90 ml aquadest, yang disimpan selama beberapa hari di dalam lemari pendingin bersuhu 37°C.

Pemeriksaan dilakukan dengan menyiapkan 1 ml reagen Pandy dalam tabung serologi berdiameter 7 mm, dan menambahkan 2 tetes LCS. Hasil di baca segera dan dinyatakan positif apabila terbentuk kekeruhan berwarna putih yang bervariasi dari kabut halus hingga menyerupai gumpalan. Dalam keadaan normal tidak ada kekeruhan atau terbentuk kekeruhan yang sangat halus berupa kabut. Kekeruhan yang terjadi disebabkan oleh protein dalam LCS (Gandasoebrata R, 2007).

2.4.2 Metode Nonne Apelt

Pemeriksaan protein LCS dengan metode Nonne Apelt atau Ross-Jones, berfungsi untuk menguji kandungan globulin dalam LCS. Pemeriksaan

Nonne Apelt menggunakan larutan jenuh ammoniumsulfat (ammoniumsulfat 80 g dalam 100 ml aquadest) atau dikenal sebagai reagen Nonne Apelt.

Pemeriksaan dilakukan dengan menyiapkan 1 ml reagen Nonne Apelt dalam tabung serologi berdiameter 7 mm, dan menambahkan 1 ml LCS melewati dinding tabung sehingga membentuk cincin putih di perbatasan kedua larutan. Hasil positif dibaca dengan mengamati terbentuknya cincin putih, semakin tinggi kandungan globulin dalam LCS semakin tebal cincin putih yang terbentuk. Dalam keadaan normal tidak terjadi kekeruhan pada perbatasan atau tidak terbentuk cincin putih (Gandasoebrata R, 2007).

2.4.3 Metode Carik celup

Pemeriksaan protein dengan menggunakan metode Carik celup merupakan jenis pemeriksaan yang umum digunakan untuk pemeriksaan spesimen urin. Pemeriksaan metode Carik celup menggunakan prinsip *error of indicator* yang melibatkan 3,3',5,5'-tetrachlorofenol-3,4,5,6-tetrabromofenol-phthalein (buffer) dengan protein akan membentuk senyawa berwarna hijau muda sampai biru. Hasil pemeriksaan terbaca sebagai gradasi dari warna kuning hingga biru. Hasil interpretasi Carik celup dapat dibaca antara 60-120 detik setelah pencelupan ke dalam sampel LCS (Cahyani U, 2016). Pemeriksaan protein menggunakan metode Carik celup lebih cepat mendeteksi protein jenis albumin jika di bandingkan dengan protein jenis lain. Sensitivitas metode Carik celup minimal sebesar 10 mg/dl protein dalam LCS

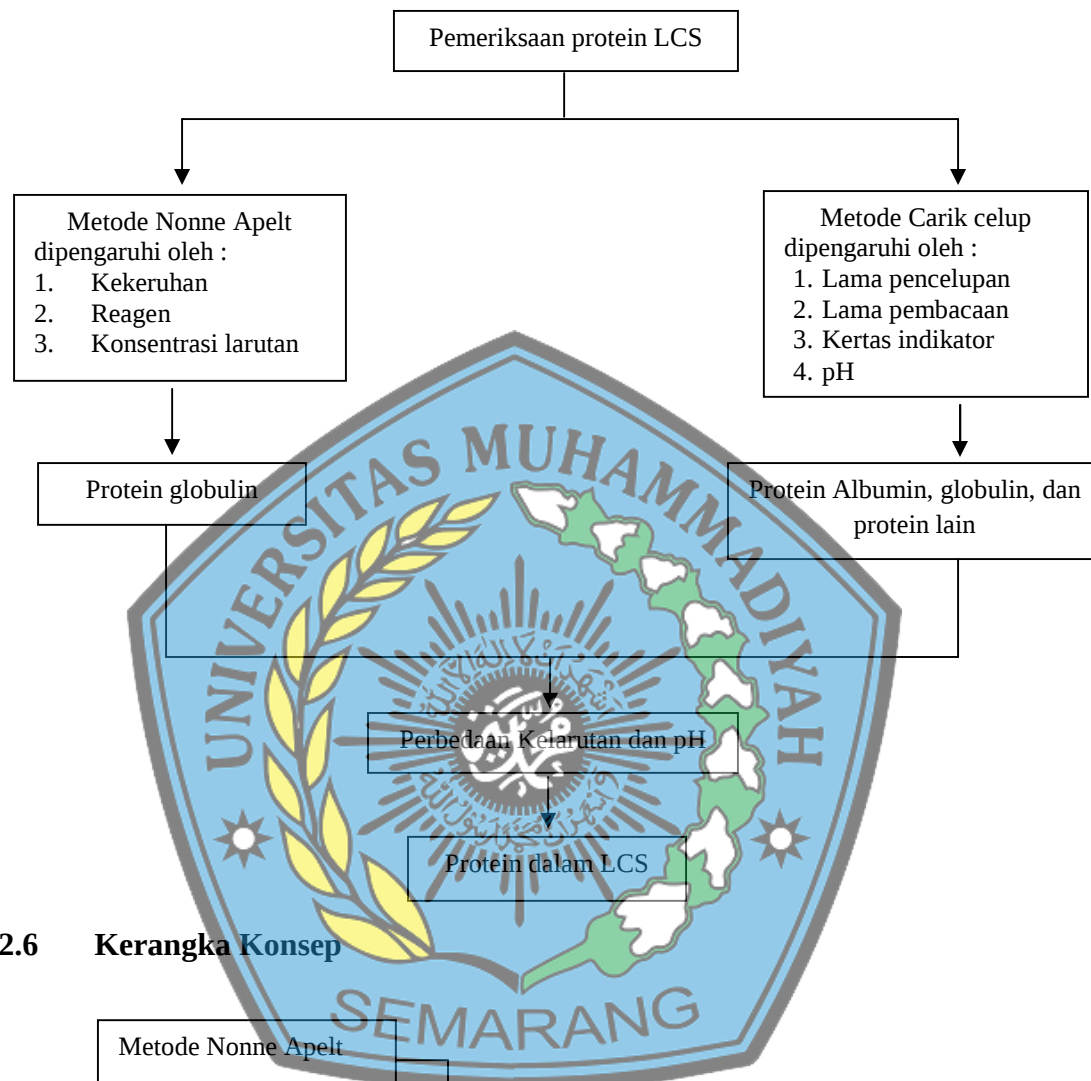
dan perubahan pH menjadi sangat basa dalam LCS dapat memberikan hasil negatif palsu (Ineke V, 2016).

Pemeriksaan metode Carik celup memiliki keunggulan berupa efisiensi waktu, pelaksanaan yang mudah dan tidak rumit, dan memiliki kelemahan dalam hal subjektifitas dalam penilaian gradasi warna (Cahyani U, 2016).

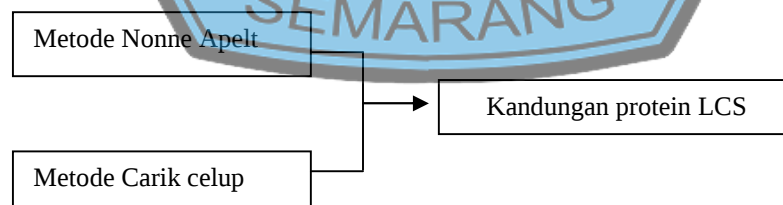
Kelemahan metode Carik celup adalah strip yang harus dipakai dalam wadah tertutup rapat, disimpan di lingkungan yang dingin dan terlindung dari kelembapan, sinar, dan uap kimia (Manuputty J, 2012).



2.5 Kerangka Teori



2.6 Kerangka Konsep



2.7 Hipotesis

Ada perbedaan kandungan protein LCS dengan metode Nonne Apelt dengan metode Carik celup.