

PERBEDAAN JUMLAH DAN HITUNG JENIS LEUKOSIT SEBELUM DAN SESUDAH TERAPI OBAT ANTI TUBERKULOSIS FASE INTENSIF PADA ANAK

Rininta Dewi Syahfitri¹, Agustin Iskandar², dan Ery Olivianto³

1 Program Studi Sarjana Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

2 Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

3 Departemen Ilmu Kesehatan Anak, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

ABSTRAK

Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit infeksi menular kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Menurut WHO pada tahun 2016, dilaporkan sekitar 1 juta anak (usia 0-14 tahun) terjangkit TBC dan 230.000 diantaranya meninggal. Kendala dalam pengendalian TBC anak salah satunya adalah dalam penegakkan diagnosis dan monitoring keberhasilan pengobatan. Pada patofisiologi TBC, sel darah putih terutama neutrofil dan monosit berperan pada proses fagositosis. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan jumlah leukosit dan hitung jenis neutrofil, limfosit dan monosit sebelum dan sesudah terapi obat anti tuberkulosis fase intensif pada anak. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan studi prospektif kohort. Sampel adalah semua pasien anak penderita TBC paru dan ekstra paru yang datang ke Poli Respirologi IKA RSSA Malang berjumlah 36 pasien. Hasil penelitian menunjukkan terdapat beda jumlah leukosit, hitung jenis neutrofil, dan limfosit, namun tidak terdapat perbedaan hitung jenis monosit pasien TBC anak sebelum dan sesudah pengobatan OAT fase intensif ($p = 0,036$; $p = 0,020$; $p = 0,037$; $p = 0,900$). Selain itu, tidak terdapat beda antara jumlah dan hitung jenis leukosit berdasarkan umur ($p = 0,160$; $p = 0,776$; $p = 0,713$; $p = 0,447$), status gizi ($p = 0,536$; $p = 0,614$; $p = 0,827$; $p = 0,624$), dan perbaikan gejala pasien ($p = 0,407$; $p = 0,406$; $p = 480$; $0,642$). Kesimpulannya, terdapat perbedaan jumlah leukosit, hitung jenis neutrofil, limfosit namun tidak terdapat perbedaan pada hitung jenis monosit sebelum dan sesudah terapi obat anti tuberkulosis fase intensif pada anak.

Kata kunci: Tuberkulosis pada Anak, Leukosit, Neutrofil, Limfosit, Monosit, OAT Fase Intensif

ABSTRACT

Tuberculosis (TBC) is a chronic contagious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis*. According to WHO in 2016, an estimated 1 million children were infected by TBC and 230.000 of them died. Some of children TBC control difficulties are making the clinical diagnosis and monitoring the treatment response. In TBC pathophysiology, there's involvement of white blood cell especially neutrophil and monosit as phagocyte. The purpose of this research is to find out if there is any difference between total and differential leukocyte count pre and post intensive phase TBC treatment in children, using analytical observational with cohort prospective study. The samples are 36 children dignosed with pulmonary and extra-pulmonary TBC in Poli Respirologi IKA RSSA Malang. The result showed that there's difference between total and differential leukocyte count (neutrophil and lymphocyte) but there's no difference between differential monocyte count in children with TBC before and after intensive phase treatment ($p = 0,036$; $p = 0,020$; $p = 0,037$; $p = 0,900$). Moreover, there's no difference between total and differential leukocyte count based on children age group ($p = 0,160$; $p = 0,776$; $p = 0,713$; $p = 0,447$), nutritional status ($p = 0,536$; $p = 0,614$; $p = 0,827$; $p = 0,624$) and clinical manifestations improvement of patients ($p = 0,407$; $p = 0,406$; $p = 480$; $0,642$). In conclusion, there is difference in total leukocyte, neutrophil, lymphocyte but no difference in monocyte differential count pre and post intensive phase tuberculosis treatment in children.

Keywords: Tuberculosis in Children, Leukocyte, Neutrophil, Lymphocyte, Monocyte, Intensive Phase TBC treatment

PENDAHULUAN

Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit paru kronis yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. *M. tuberculosis* menular dari manusia ke manusia lain melalui transmisi percik renik. WHO telah mendeklarasikan TBC sebagai *global health emergency* di tahun 1993. Pada tahun 2016, dilaporkan sekitar 1 juta anak (usia 0-14 tahun) terjangkit TBC dan 230.000 diantaranya meninggal karena TBC (termasuk anak dengan *HIV associated TBC*). Terdapat 1.086 anak yang menderita TBC dengan angka kematian bervariasi dari 0%-14% di tujuh Rumah Sakit Pusat Pendidikan di Indonesia selama 5 tahun (1998-2002). Kelompok usia terbanyak (42,9%) adalah 12-60 bulan, sedangkan 16,5% merupakan bayi usia <12 bulan¹.

Penularan TBC anak melalui orang dewasa, meningkatnya perjalanan antar negara dan imigrasi menjadi faktor yang mempercepat penularan TBC pada anak. Selain itu, kasus infeksi TBC laten yang tidak diberi profilaksis dapat berkembang menjadi TBC aktif dan menjadi reservoir yang berpotensi menularkan TBC pada saat dewasa^{2,3}.

Kendala dalam pengendalian TBC salah satunya adalah dalam penegakkan diagnosis dan monitoring keberhasilan pengobatan. Selama ini monitoring pasien TBC dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan sputum untuk menemukan Bakteri Tahan Asam (BTA)⁴. Namun pemeriksaan ini juga memiliki kendala karena tidak mudah mendapatkan

sputum pada pasien. Menurut WHO, pengambilan sputum pada anak seringkali dilakukan bilas lambung atau dengan induksi sputum karena sulitnya anak dalam mengeluarkan dahak. Prosedur-prosedur tersebut membutuhkan rawat inap di rumah sakit, lingkungan dengan kontrol infeksi yang sesuai, dan tenaga kesehatan yang terlatih. Hasil tes sputum pada anak juga jarang menunjukkan hasil positif karena TBC pada anak cenderung pausibasiler, atau melibatkan jumlah bakteri yang lebih sedikit⁵.

Monitoring TBC melalui pemeriksaan darah masih kurang mendapat perhatian, meskipun pemeriksaan darah sering digunakan untuk pemeriksaan penyakit lain. Hitung leukosit perifer yang menunjukkan perubahan saat penegakkan diagnosis dan selama pengobatan dapat menjadi penanda yang cukup menjanjikan untuk melihat respon pengobatan. Selain itu, monitoring melalui jumlah dan hitung jenis leukosit diharapkan dapat memperkirakan *outcome* TBC pada anak.

BAHAN DAN METODE PENELITIAN

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan studi prospektif kohort. Sampel adalah semua pasien anak penderita TBC paru dan ekstra paru yang datang ke Poli Respirologi Departemen Ilmu Kesehatan Anak (IKA) Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar (RSSA) Malang. Sampel berjumlah 36 pasien. Teknik pengumpulan sampel dalam penelitian ini adalah *consecutive*

sampling. Analisis data menggunakan uji T berpasangan, uji Wilcoxon, uji T tidak berpasangan, uji Mann-Whitney, uji *One-Way* ANOVA, uji Kruskal-Wallis untuk dilakukan uji. Pasien yang memenuhi kriteria inklusi diperiksa BTA, status gizi, darah lengkap, berat badan dan gejala klinis khas TBC kemudian diberi OAT fase intensif. Dalam rentang 2 bulan kemudian pasien dievaluasi respon pengobatannya dengan pemeriksaan berat badan, gejala klinis dan darah lengkap. Setelah mendapat jumlah dan hitung jenis leukosit sebelum dan sesudah pengobatan, akan dianalisa hasilnya dengan uji statistik.

Penelitian dilakukan dengan melihat apakah terdapat beda jumlah dan hitung jenis leukosit sebelum dan sesudah pengobatan, kaitannya dengan penggolongan usia, status gizi dan perbaikan gejala.

HASIL PENELITIAN

Leukosit

Hasil uji T berpasangan menunjukkan terdapat beda jumlah leukosit sebelum dan sesudah pengobatan OAT fase intensif pada TBC anak ($p = 0,036$). Hasil uji Kruskal-Wallis menunjukkan tidak terdapat beda jumlah leukosit sebelum dan sesudah pengobatan dengan penggolongan usia dan status gizi pada anak ($p = 0,160$; $p = 0,536$). Hasil uji Mann-Whitney dan uji korelasi Chi-square menunjukkan tidak terdapat beda antara jumlah leukosit dengan perbaikan gejala pasien anak ($p = 0,407$).

Neutrofil

Hasil uji Wilcoxon menunjukkan terdapat beda hitung jenis neutrofil sebelum dan sesudah pengobatan OAT fase intensif pada TBC anak ($p = 0,020$). Hasil uji Kruskal-Wallis dan uji *One-Way* ANOVA menunjukkan tidak terdapat beda sebelum dan sesudah pengobatan dengan penggolongan usia dan status gizi pada anak ($p = 0,776$; $p = 0,536$). Hasil T tidak berpasangan menunjukkan tidak terdapat beda antara hitung jenis neutrofil dengan perbaikan gejala pasien anak ($p = 0,406$).

Limfosit

Hasil uji Wilcoxon menunjukkan terdapat beda hitung jenis limfosit sebelum dan sesudah pengobatan OAT fase intensif pada TBC anak ($p = 0,037$). Hasil uji Kruskal-Wallis dan uji *One-Way* ANOVA menunjukkan tidak terdapat beda hitung jenis limfosit sebelum dan sesudah pengobatan dengan penggolongan usia dan status gizi pada anak ($p = 0,713$; $p = 0,827$). Hasil T tidak berpasangan menunjukkan tidak terdapat beda antara hitung jenis limfosit dengan perbaikan gejala pasien anak ($p = 0,480$).

Monosit

Hasil uji Wilcoxon menunjukkan tidak terdapat beda hitung jenis monosit sebelum dan sesudah pengobatan OAT fase intensif pada TBC anak ($p = 0,900$). Hasil uji Kruskal-Wallis dan uji *One-Way* ANOVA menunjukkan tidak terdapat beda hitung jenis limfosit sebelum dan

sesudah pengobatan dengan penggolongan usia dan status gizi pada anak ($p = 0,447$; $p = 0,624$). Hasil T tidak berpasangan menunjukkan tidak terdapat beda antara hitung jenis monosit dengan perbaikan gejala pasien anak ($p = 0,642$).

PEMBAHASAN

Jumlah dan Hitung Jenis Leukosit

Jumlah leukosit berubah-ubah tergantung dari masing-masing individu. Kadarnya juga dapat berubah karena adanya reaksi terhadap stres dari luar, salah satunya adalah infeksi TBC. Leukosit sebagian besar bermain peran dalam patogenesis TBC, terutama neutrofil, monosit dan limfosit. Pada penelitian ini terdapat beda jumlah dan hitung jenis leukosit (kecuali monosit) sebelum dan sesudah pengobatan fase intensif TBC pada anak. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan pada pasien TBC dewasa oleh Veenstra *et al* dan Rakotosamimanana *et al* yang menyatakan jumlah leukosit dan hitung jenis neutrofil nilainya meningkat sebelum pengobatan dan menurun secara signifikan setelah pengobatan^{6,7}. Nilai hitung jenis limfosit pada penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan setelah pengobatan. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Veenstra, *et al* yang menyebutkan bahwa sel limfosit (sel T CD4⁺) menurun secara signifikan pada pasien yang terdiagnosis TBC dan meningkat secara signifikan setelah pengobatan. Peningkatan ini menunjukkan adanya proliferasi dan ekspansi dari sel T CD4⁺ sehingga kadarnya dapat terlihat

meningkat saat dilakukan pemeriksaan darah lengkap^{6,8}. Pada penelitian TBC oleh Sampath *et al* menunjukkan adanya peningkatan hitung jenis monosit pada infeksi TBC dewasa dan menurun setelah pengobatan⁹. Namun karena beda hitung jenis monosit pada penelitian ini tidak signifikan, hal ini kemungkinan terjadi karena terdapat perbedaan mekanisme sistem imun pada dewasa dan anak. Selain itu bisa juga disebabkan oleh pengobatan TBC yang belum tuntas sehingga belum terlihat perubahan pada hitung jenis monosit.

Jumlah dan Hitung Jenis Leukosit Dikaitkan dengan Status Gizi

Menurut WHO, keadaan malnutrisi berat merupakan faktor risiko tinggi anak terserang TBC¹⁰, namun pada penelitian ini tidak terdapat beda antara jumlah dan hitung jenis leukosit (neutrofil, limfosit dan monosit) berdasarkan penggolongan status gizi pada TBC anak. Meskipun anak dengan malnutrisi lebih rentan terhadap bakteri TBC yang dapat mempengaruhi progresivitas dari penyakit itu sendiri, namun mekanisme apakah TBC menyebabkan malnutrisi pada anak maupun sebaliknya masih harus diteliti lebih lanjut

Jumlah dan Hitung Jenis Leukosit Dikaitkan dengan Usia

Pada penelitian ini tidak terdapat beda jumlah dan hitung jenis leukosit berdasarkan penggolongan usia anak. Selain malnutrisi berat, WHO juga menyebutkan bahwa usia anak <5 tahun juga menjadi faktor risiko tinggi anak terserang TBC. Anak usia

dibawah 5 tahun lebih rentan terserang TBC dapat disebabkan oleh kemampuan sistem imun anak dalam melakukan fagositosis dan perekrutan sitokin dan komponen darah putih yang kemungkinan lebih rendah dibandingkan anak yang lebih tua maupun orang dewasa, namun hal ini masih perlu diteliti lebih lanjut¹².

Jumlah dan Hitung Jenis Leukosit Dikaitkan dengan Perbaikan Gejala

Pada fase intensif, dalam rentang 2 bulan monitoring dilakukan setiap 2 minggu dengan ditinjau perbaikan gejala klinisnya, nafsu makan, kepatuhan dan efek samping pengobatan. Pada penelitian ini, ditinjau perbaikan gejala pasien berdasarkan perbaikan berat badan yang dapat diukur secara kuantitatif, namun tidak terdapat beda antara jumlah dan hitung jenis leukosit berdasarkan perbaikan gejala pasien anak yang membaik maupun memburuk setelah dilakukan pengobatan OAT TBC fase intensif. Hal ini kemungkinan disebabkan karena fase pengobatan yang belum tuntas yaitu belum dilanjutkan hingga fase lanjutan selesai.

KESIMPULAN

1. Terdapat perbedaan jumlah leukosit, hitung jenis neutrofil, dan limfosit, namun tidak terdapat perbedaan jumlah hitung jenis monosit pada pasien TBC anak sebelum dan sesudah pengobatan OAT fase intensif.
2. Tidak terdapat perbedaan jumlah leukosit, hitung jenis neutrofil, limfosit dan monosit

pada pasien TBC anak sebelum dan sesudah pengobatan OAT fase intensif berdasarkan usia, status gizi, dan perbaikan gejala.

3. Sebagian besar pasien (91,7%) mengalami respon pengobatan yang baik dan 8,3% mengalami respon pengobatan buruk setelah terapi OAT fase intensif dinilai dari perbaikan gejala pasien.

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai hubungan perbedaan jumlah dan hitung jenis leukosit sebelum dan sesudah pengobatan OAT hingga tuntasnya fase lanjutan berdasarkan penggolongan usia, status gizi dan perbaikan gejala anak.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan pengamatan secara berkala dan menyeluruh terhadap perkembangan perbaikan gejala klinis pada tiap pasien TBC anak yang diobservasi.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rahajoe dan Nastiti. 2008. *Ikatan Dokter Anak Indonesia: Pedoman Nasional Tuberkulosis Anak*. Jakarta: Widya Medika.
2. Kliegman, R., Nelson, WE. 2011. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th Ed. Philadelphia: Elsevier.
3. Newton, S. M., Brent, A. J., Anderson, S., Whittaker, E., & Kampmann, B. (2008). Paediatric tuberculosis. *The Lancet*

- infectious diseases, 8(8), 498-510.
4. Setiati, S., dkk. 2015. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I Edisi VI. Jakarta: Interna Publishing.
 5. Centers for Disease Control and Prevention Tuberculosis in Children (TB). Available at <https://www.cdc.gov/tb/topic/populations/tbinchildren/default.htm>. Accessed at April 22nd, 2018.
 6. Veenstra, H., Baumann, R., Carroll, N. M., Lukey, P. T., Kidd, M., Beyers, N., Walzl, G. 2006. Changes in leucocyte and lymphocyte subsets during tuberculosis treatment; prominence of CD3dimCD56+ natural killer T cells in fast treatment responders. *Clinical and Experimental Immunology*, 145(2), 252–260. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03144.x>
 7. Rakotosamimanana, N., Richard, V., Raharimanga, V., Gicquel, B., Doherty, T.M., Zumla, A. and Razanamparany, V.R., 2015. Biomarkers for risk of developing active tuberculosis in contacts of TB patients: a prospective cohort study. *European Respiratory Journal*, 46(4), pp.1095-1103.
 8. Siswani, R., 2017. Gambaran Jumlah Leukosit Dan Jenis Leukosit Pada Pasien Tuberkulosis Paru Sebelum Pengobatan Dengan Setelah Pengobatan Satu Bulan Intensif Di Puskesmas Pekanbaru. *Klinikal Sains (Jurnal Analis Kesehatan)*, 5(2), pp.61-71.
 9. Sampath, P., Moideen, K., Ranganathan, U. D., & Bethunaickan, R. (2018). Monocyte Subsets: Phenotypes and Function in Tuberculosis Infection. *Frontiers in immunology*, 9, 1726. doi:10.3389/fimmu.2018.01726
 10. World Health Organization, 2014. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children (No. WHO/HTM/TB/2014.03). World Health Organization.
 11. Keohane, EM., Smith, LJ., Walenga, JM. 2016. *Rodak's Hematology: Clinical principles and applications* (5th ed.). St. Louis, Mo.: Elsevier Saunders.
 12. Roy, R.B., Whittaker, E., Seddon, J.A. and Kampmann, B., 2019. Children and Mycobacterium tuberculosis: a review of susceptibility and protection. *The Lancet Infectious diseases*, 19(3), p.e96.