

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

TUGAS AKHIR

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

Rininta Dewi Syahfitri

NIM : 165070107111022

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2019**





DAFTAR ISI

| | |
|---|------|
| JUDUL..... | i |
| HALAMAN PENGESAHAN..... | ii |
| PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN..... | iii |
| KATA PENGANTAR..... | iv |
| ABSTRAK..... | vi |
| ABSTRACT..... | vii |
| DAFTAR ISI..... | viii |
| DAFTAR TABEL..... | xi |
| DAFTAR GAMBAR..... | xii |
| DAFTAR LAMPIRAN..... | xiii |
| DAFTAR SINGKATAN..... | xiv |
| BAB 1 PENDAHULUAN | |
| 1.1 Latar Belakang..... | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah..... | 3 |
| 1.3 Tujuan Penelitian..... | 3 |
| 1.3.1 Tujuan Umum..... | 3 |
| 1.3.2 Tujuan Khusus..... | 3 |
| 1.4 Manfaat Penelitian..... | 4 |
| 1.4.1 Manfaat Akademik..... | 4 |
| 1.4.2 Manfaat Praktis..... | 4 |
| BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA | |
| 2.1 Tuberkulosis pada Anak..... | 5 |
| 2.1.1 Etiologi..... | 5 |
| 2.1.2 Epidemiologi..... | 5 |
| 2.1.3 Patogenesis..... | 7 |
| 2.1.4 Manifestasi Klinis..... | 9 |
| 2.1.5 Diagnosis..... | 10 |
| 2.1.6 Tatalaksana TBC..... | 13 |
| 2.1.7 Monitoring..... | 14 |
| 2.2 Leukosit..... | 15 |
| 2.2.1 Definisi Umum Leukosit..... | 15 |
| 2.2.2 Sintesis..... | 16 |
| 2.2.3 Jumlah dan Hitung Jenis Leukosit..... | 17 |
| 2.3 Metode Pengukuran Leukosit..... | 20 |
| BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN | |
| 3.1 Kerangka Konsep Penelitian..... | 22 |
| 3.2 Hipotesis Penelitian..... | 23 |
| BAB 4 METODE PENELITIAN | |
| 4.1 Rancangan Penelitian..... | 24 |
| 4.2 Populasi dan Subjek Penelitian..... | 24 |
| 4.2.1 Populasi Penelitian..... | 24 |
| 4.2.1.1 Populasi Target..... | 24 |
| 4.2.1.2 Populasi Terjangkau..... | 24 |
| 4.2.2 Subjek..... | 24 |
| 4.2.2.1 Kriteria Inklusi..... | 25 |
| 4.2.2.2 Kriteria Eksklusi..... | 25 |
| 4.3 Tempat dan Waktu Penelitian..... | 25 |

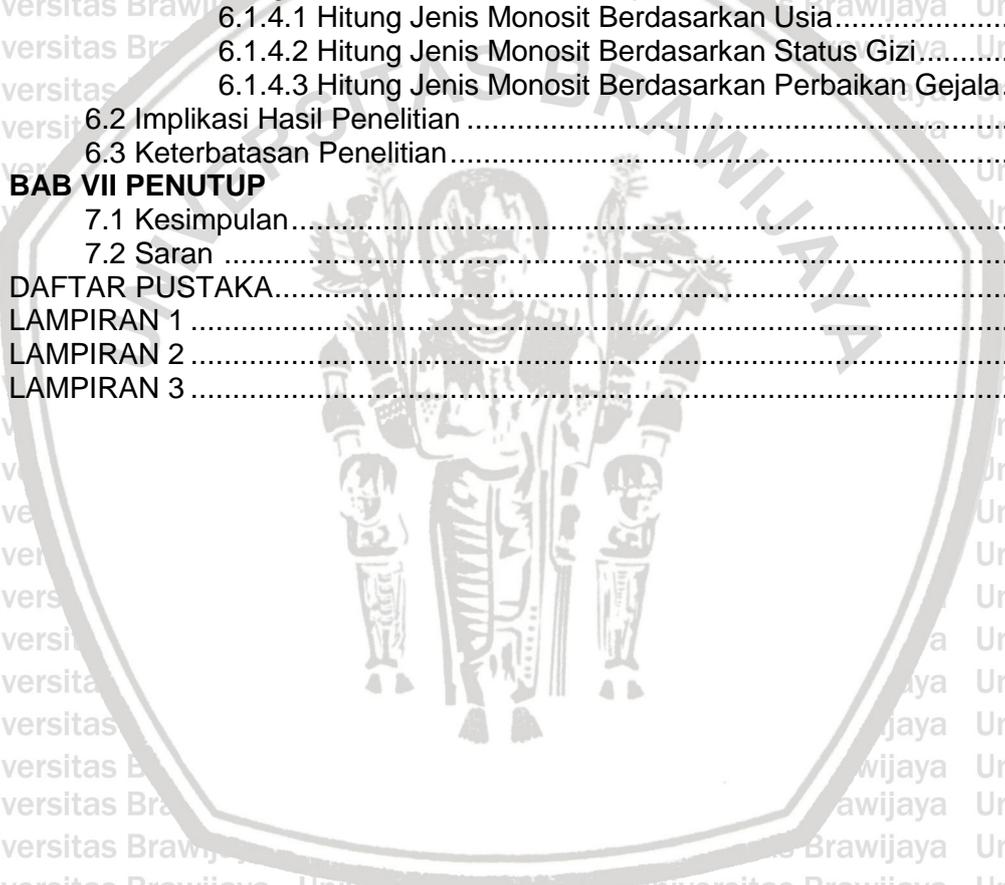
| | |
|--|----|
| 4.4 Variabel Penelitian..... | 26 |
| 4.4.1 Variabel Bebas..... | 26 |
| 4.4.2 Variabel Tergantung | 26 |
| 4.5 Definisi Operasional..... | 26 |
| 4.6 Instrumen Penelitian..... | 28 |
| 4.7 Metode Pengumpulan Data..... | 29 |
| 4.7.1 Pengumpulan Data | 29 |
| 4.7.2 Prosedur Penelitian..... | 30 |
| 4.7.2.1 Perizinan dan Pengumpulan Subjek..... | 30 |
| 4.7.2.2 Pengambilan Sampel Darah..... | 30 |
| 4.7.2.3 Analisis Sampel Darah | 31 |
| 4.7.2.4 Pencatatan Hasil Berdasarkan Rekam Medis Pasien | 31 |
| 4.8 Analisis Data..... | 31 |
| BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA | |
| 5.1 Hasil Penelitian..... | 33 |
| 5.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian..... | 33 |
| 5.2 Perubahan Hitung Leukosit, Hitung Jenis Neutrofil, Limfosit dan Monosit pada Pasien TBC Anak Setelah Pengobatan Fase Intensif..... | 34 |
| 5.2.1 Hitung Leukosit | 34 |
| 5.2.1.1 Hitung Leukosit Sebelum dan Sesudah Dilakukan Pengobatan Fase Intensif | 35 |
| 5.2.1.2 Hitung Leukosit Berdasarkan Usia..... | 35 |
| 5.2.1.3 Hitung Leukosit Berdasarkan Status Gizi..... | 35 |
| 5.2.1.4 Hitung Leukosit Berdasarkan Perbaikan Gejala..... | 35 |
| 5.2.2 Hitung Neutrofil | 37 |
| 5.2.2.1 Hitung Neutrofil Sebelum dan Sesudah Dilakukan Pengobatan Fase Intensif | 37 |
| 5.2.2.2 Hitung Neutrofil Berdasarkan Usia..... | 37 |
| 5.2.2.3 Hitung Neutrofil Berdasarkan Status Gizi..... | 38 |
| 5.2.2.4 Hitung Neutrofil Berdasarkan Perbaikan Gejala..... | 38 |
| 5.2.3 Hitung Limfosit | 40 |
| 5.2.3.1 Hitung Limfosit Sebelum dan Sesudah Dilakukan Pengobatan Fase Intensif..... | 40 |
| 5.2.3.2 Hitung Limfosit Berdasarkan Usia..... | 40 |
| 5.2.3.3 Hitung Limfosit Berdasarkan Status Gizi..... | 41 |
| 5.2.3.4 Hitung Limfosit Berdasarkan Perbaikan Gejala..... | 41 |
| 5.2.4 Hitung Monosit..... | 43 |
| 5.2.4.1 Hitung Monosit Sebelum dan Sesudah Dilakukan Pengobatan Fase Intensif..... | 44 |
| 5.2.4.2 Hitung Monosit Berdasarkan Usia | 44 |
| 5.2.4.3 Hitung Monosit Berdasarkan Status Gizi | 44 |
| 5.2.4.4 Hitung Monosit Berdasarkan Perbaikan Gejala | 44 |

BAB 6 PEMBAHASAN

| | |
|--|----|
| 6.1 Jumlah dan Hitung Jenis Leukosit sebagai Biomarker Respon Pengobatan OAT Fase Intensif TBC Anak..... | 46 |
| 6.1.1 Perubahan Hitung Leukosit Sebelum dan Sesudah Pengobatan OAT Fase Intensif pada TBC Anak..... | 48 |
| 6.1.1.1 Hitung Leukosit Berdasarkan Usia | 49 |
| 6.1.1.2 Hitung Leukosit Berdasarkan Status Gizi | 50 |



| | |
|---|----|
| 6.1.1.3 Hitung Leukosit Berdasarkan Perbaikan Gejala..... | 50 |
| 6.1.2 Perubahan Hitung Jenis Neutrofil Sebelum dan Sesudah Pengobatan OAT Fase Intensif pada TBC Anak..... | 51 |
| 6.1.2.1 Hitung Jenis Neutrofil Berdasarkan Usia..... | 52 |
| 6.1.2.2 Hitung Jenis Neutrofil Berdasarkan Status Gizi..... | 52 |
| 6.1.2.3 Hitung Jenis Neutrofil Berdasarkan Perbaikan Gejala | 52 |
| 6.1.3 Perubahan Hitung Jenis Limfosit Sebelum dan Sesudah Pengobatan OAT Fase Intensif pada TBC Anak..... | 53 |
| 6.1.3.1 Hitung Jenis Limfosit Berdasarkan Usia..... | 54 |
| 6.1.3.2 Hitung Jenis Limfosit Berdasarkan Status Gizi..... | 54 |
| 6.1.3.3 Hitung Jenis Limfosit Berdasarkan Perbaikan Gejala | 54 |
| 6.1.4 Perubahan Hitung Jenis Monosit Sebelum dan Sesudah Pengobatan OAT Fase Intensif pada TBC Anak..... | 55 |
| 6.1.4.1 Hitung Jenis Monosit Berdasarkan Usia..... | 55 |
| 6.1.4.2 Hitung Jenis Monosit Berdasarkan Status Gizi..... | 56 |
| 6.1.4.3 Hitung Jenis Monosit Berdasarkan Perbaikan Gejala | 56 |
| 6.2 Implikasi Hasil Penelitian..... | 56 |
| 6.3 Keterbatasan Penelitian..... | 57 |
| BAB VII PENUTUP | |
| 7.1 Kesimpulan..... | 58 |
| 7.2 Saran..... | 58 |
| DAFTAR PUSTAKA..... | 59 |
| LAMPIRAN 1..... | 62 |
| LAMPIRAN 2..... | 63 |
| LAMPIRAN 3..... | 64 |



DAFTAR TABEL

| | |
|--|----|
| Tabel 2.1 Sistem skoring TBC anak..... | 13 |
| Tabel 2.2 Dosis obat anti TBC kombinasi dosis tetap pada TBC Anak | 14 |
| Tabel 2.3 Nilai rujukan hitung leukosit pada anak dan orang dewasa | 17 |
| Tabel 2.4 Jenis Leukosit dan Nilai Hitung Jenis Leukosit | 18 |
| Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian..... | 33 |
| Tabel 5.2 Hitung Leukosit Sebelum dan Sesudah Pengobatan..... | 39 |
| Tabel 5.3 Hitung Jenis Neutrofil Sebelum dan Sesudah Pengobatan | 38 |
| Tabel 5.4 Hitung Jenis Limfosit Sebelum dan Sesudah Pengobatan | 42 |
| Tabel 5.5 Hitung Jenis Monosit Sebelum dan Sesudah Pengobatan | 45 |



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Diagram Hematopoiesis 16

Gambar 5.1 Diagram Hitung Leukosit Sebelum dan Sesudah Pengobatan Fase Intensif 34

Gambar 5.2 Diagram Hitung Jenis Neutrofil Sebelum dan Sesudah Pengobatan Fase Intensif..... 37

Gambar 5.3 Diagram Hitung Jenis Limfosit Sebelum dan Sesudah Pengobatan Fase Intensif..... 40

Gambar 5.4 Diagram Hitung Jenis Monosit Sebelum dan Sesudah Pengobatan Fase Intensif..... 43



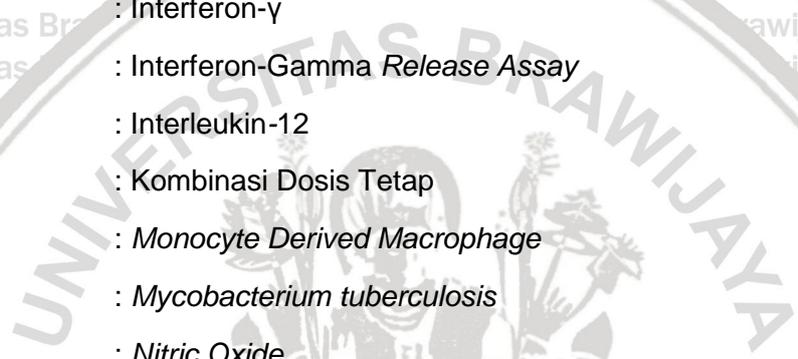
DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Keterangan Kelaikan Etik Pelaksanaan Penelitian 62
Lampiran 2 Daftar Pasien TBC 63
Lampiran 3 Hasil Analisis Data 64



DAFTAR SINGKATAN

- BCG : *Bacille Calmette-Guérin*
- CD4 : *Cluster of Differentiation 4*
- DNA : *Deoxyribonucleic Acid*
- HIV : *Human Immunodeficiency Virus*
- iNOS : *Inducible Nitric Oxide Synthase*
- IRA : *Infeksi Respiratorik Akut*
- IFN- γ : *Interferon- γ*
- IGRA : *Interferon-Gamma Release Assay*
- IL-12 : *Interleukin-12*
- KDT : *Kombinasi Dosis Tetap*
- MDM : *Monocyte Derived Macrophage*
- MTB : *Mycobacterium tuberculosis*
- NO : *Nitric Oxide*
- OAT : *Obat Anti Tuberkulosis*
- PMO : *Pengawas Menelan Obat*
- PPD : *Purified Protein Derivative*
- ROS : *Reactive Oxygen Species*
- RIF : *Rifampicin*
- Th1 : *T Helper 1*
- TST : *Tuberculin Skin Test*
- TBC : *Tuberkulosis*
- TNF : *Tumor Necrosis Factor*
- WBC : *White Blood Cell*



ABSTRAK

Syahfitri, Rininta Dewi. 2019. **“Perbedaan Jumlah dan Hitung Jenis Leukosit Sebelum dan Sesudah Terapi Obat Anti Tuberkulosis Fase Intensif pada Anak”** Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing (1) dr. Agustin Iskandar, M.Kes., Sp.PK(K) Pembimbing (2) dr. Ery Olivianto, Sp.A(K)

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

Syahfitri, Rininta Dewi. 2019. "**The Difference of Total and Differential Leukocyte Count Pre and Post Intensive Phase Tuberculosis Treatment in Children**" Final Assignment, Medical Doctor, Faculty of Medicine, Universitas Brawijaya. Supervisor (1) dr. Agustin Iskandar, M.Kes., Sp.PK(K) Supervisor (2) (2) dr. Ery Olivianto, Sp.A(K).

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 monocyte 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 diagnosed 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 ($p = 0,407$; $p = 0,406$; $p = 0,480$; $p = 0,642$). 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

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Tuberkulosis (TBC) merupakan salah satu dari 10 besar penyebab kematian di dunia. *World Health Organization* (WHO) telah mendeklarasikan TBC sebagai *global health emergency* di tahun 1993. Lebih dari 95% kasus kematian akibat TBC terjadi di negara berpenghasilan rendah. Pada tahun 2017, Indonesia menempati posisi ke-2 dari 5 negara teratas dengan insiden TBC terbanyak di dunia (WHO, 2018; Setiati *et al.*, 2015).

Pada tahun 2016, dilaporkan sekitar 1 juta anak (usia 0-14 tahun) terjangkit TBC dan 250.000 anak-anak meninggal karena TBC (termasuk anak dengan HIV *associated* TBC) (WHO, 2018). Penanganan pasien TBC anak sering diabaikan karena pasien anak tidak menularkan penyakitnya ke sesama anak dan dewasa, kesulitan dalam penegakkan diagnosis TBC dan sistem pelaporan kasus TBC yang buruk (Marais *et al.*, 2009; Kliegman dan Nelson, 2011). 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 (Newton *et al.*, 2008; Kliegman dan Nelson, 2011), sehingga kendala dalam pengendalian TBC anak adalah kesulitan dalam penegakkan diagnosis dan monitoring keberhasilan pengobatan. Selama ini monitoring pasien TBC dewasa dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan sputum untuk menemukan Bakteri Tahan Asam (BTA) (Setiati *et al.*, 2015). Hasil tes sputum pada anak juga jarang

menunjukkan hasil positif karena TBC pada anak cenderung pausibasiler, atau melibatkan jumlah bakteri yang lebih sedikit (CDC, 2014).

Leukosit merupakan sel darah yang secara relatif tidak berwarna dibandingkan sel darah merah. Leukosit dibagi menjadi dua kelompok; granulosit dan sel mononuklear. Granulosit berfungsi sebagai fagosit, terdiri atas netrofil, eosinofil dan basofil. Sedangkan kelompok sel mononuklear merupakan sel yang nukleusnya tidak bersegregmen, terdiri atas monosit yang juga fagosit dan limfosit yang imunosit (Keohane *et al.*, 2016). Hasil pemeriksaan darah pasien yang baru terinfeksi TBC didapatkan jumlah leukosit yang cenderung meninggi dan hitung jenis yang mengalami pergeseran ke kiri. Pada penelitian sebelumnya tentang perubahan subset dari leukosit dan limfosit selama pengobatan pasien TBC, ditemukan penurunan pada hitung monosit absolut pasien yang sudah dinyatakan sembuh namun penyebab penurunan dari hitung monosit masih belum diketahui.

Monosit/makrofag sendiri merupakan komponen penting dalam respon imun bawaan pada infeksi *M.tuberculosis* (Lowe *et al.*, 2012). Pembentukan jalur klasik granuloma terjadi dengan melibatkan fagosit mononuklear dan limfosit, namun neutrofil juga seringkali ditemukan pada tempat infeksi *M.tuberculosis*. Faktanya, keparahan dari penyakit ini nampak berkorelasi dengan adanya neutrofilia lokal, bahkan hitung jenis neutrofil yang tinggi pada hitung leukosit perifer saat melakukan diagnosis TBC seringkali dikaitkan dengan prognosis buruk dan konversi kultur sputum yang lambat (Veenstra *et al.*, 2006).

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. Oleh karena itu, diperlukan penelitian untuk mengetahui perubahan jumlah dan hitung jenis leukosit sebagai biomarker respon pengobatan

TBC anak.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan jumlah leukosit dan hitung jenis neutrofil, limfosit dan monosit sebelum dan sesudah terapi obat anti tuberkulosis fase intensif pada anak?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui apakah terdapat perbedaan jumlah leukosit dan hitung jenis neutrofil, limfosit dan monosit sebelum dan sesudah terapi obat anti tuberkulosis fase intensif pada anak.

1.3.1 Tujuan Khusus

1. Mengukur jumlah leukosit, netrofil, monosit, dan limfosit sebelum terapi obat anti tuberkulosis pada anak.
2. Mengukur jumlah leukosit, netrofil, monosit dan limfosit setelah terapi obat anti tuberkulosis fase intensif pada anak.
3. Menganalisis perubahan jumlah leukosit, netrofil, monosit dan limfosit sebelum dan sesudah terapi obat anti tuberkulosis fase intensif pada anak.
4. Mengklasifikasikan respon pengobatan pasien TBC anak setelah 2 bulan fase intensif menjadi respon pengobatan baik dan buruk.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademik

1. Hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk melakukan penelitian lebih lanjut tentang pemeriksaan laboratorium lain yang dapat digunakan sebagai biomarker respon terapi anti tuberkulosis pada anak.
2. Hasil penelitian ini dapat dijadikan sumber pengembangan ilmu kedokteran dalam mendiagnosis dan memonitor keberhasilan terapi anti tuberkulosis pada anak.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat dijadikan dasar untuk dapat menggunakan jumlah dan hitung jenis leukosit yang merupakan bagian dari pemeriksaan hematologi standar sederhana yang dapat dilakukan di Fasilitas Kesehatan Tingkat Primer sebagai biomarker untuk memonitor respon terapi anti tuberkulosis pada anak.

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tuberkulosis pada Anak**2.1.1. Etiologi**

Tuberkulosis (TBC) disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.

Bakteri *Mycobacterium* tidak dapat diklasifikasikan ke dalam bakteri gram positif maupun negatif karena memiliki lapisan asam mikolat yang membuat sulit dilakukannya dekolorisasi pada saat pewarnaan Gram (Carroll, *et al.*, 2016).

M.tuberculosis menular dari manusia ke manusia lain melalui transmisi airborne percik renik (Fishman *et al.*, 2008). Saat ini TBC masih menjadi salah satu dari 10 penyebab kematian terbanyak di dunia terutama pada negara-negara berkembang. Meskipun begitu, TBC merupakan penyakit yang dapat dicegah dan diobati (WHO, 2018).

2.1.2. Epidemiologi

World Health Organization (WHO) telah mendeklarasikan TBC sebagai global health emergency di tahun 1993. Pada tahun 2016, dilaporkan 10,4 juta orang menderita TBC, dan 1,7 juta diantaranya meninggal (termasuk 0,4 juta orang di antara orang dengan HIV). Lebih dari 95% kasus kematian akibat TBC terjadi di negara berpenghasilan rendah (WHO, 2018; Setiati *et al.*, 2015).

Pada tahun 2017, Indonesia menempati posisi ke-2 negara dengan insiden TBC terbanyak di dunia dengan jumlah kasus baru per 17 Mei 2018 sebanyak 420.994 kasus. Berdasarkan jenis kelamin, kasus baru TBC pada laki-laki

(245.298 kasus) 1,4 kali lebih besar dibandingkan pada perempuan (175.696 kasus). Hal ini kemungkinan terjadi karena laki-laki lebih terpapar pada faktor risiko

TBC misalnya merokok dan kurangnya ketidapatuhan minum obat (Kemenkes RI, 2018).

Pada tahun 2016, dilaporkan sekitar 1 juta anak (usia 0-14 tahun) terjangkit TBC dan 250.000 anak-anak meninggal karena TBC (termasuk anak dengan HIV associated TBC). Dilaporkan 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 bulan (Rahajoe et al. 2008). Terdapat variasi proporsi kasus TBC anak di antara semua kasus TBC di Indonesia yang disebabkan perbedaan endemisitas dan perbedaan kualitas diagnosis TBC anak pada tiap provinsi. Pada tahun 2010 adalah 9,4%, kemudian pada tahun 2011 menurun menjadi 8,5%; 8,2% pada tahun 2012; 7,9% pada tahun 2013; 7,16% pada tahun 2014; dan 9% di tahun 2015. Proporsi ini bervariasi pada tiap provinsi, antara 1,2% hingga 17,3% (Kemenkes RI, 2016).

Di Kota Malang, jumlah kasus baru penyakit TBC paru mencapai 537 kasus pada tahun 2014, dengan penderita laki-laki berjumlah 275 orang dan wanita berjumlah 262 orang. Jumlah kematian yang diakibatkan oleh TBC paru selama masa pengobatan mencapai 48 orang, dengan angka kematian mencapai 56,7 per 100.000 penduduk. Hal ini berarti dalam 100.000 penduduk Kota Malang terjadi 5-6 kematian yang diakibatkan oleh penyakit TB paru selama tahun 2014 (Dinkes Malang, 2014).

2.1.3. Patogenesis

Infeksi dapat terjadi setelah orang yang menghirup percik renik yang mengandung *M.tuberculosis*, biasanya diproduksi pasien dengan TBC paru yang sedang batuk. Setelah batuk dan cairan menguap, partikel residu (percik renik) bertahan di udara. Saat terhirup, partikel-partikel ini cukup kecil (1-5 μ m) untuk masuk menembus pertahanan saluran pernafasan atas dan berdiam di alveoli paru, dan menyebabkan infeksi pada orang yang rentan (Fishman *et al.* 2008). Pada TBC paru primer, bakteri difagosit oleh sistem imun bawaan yaitu neutrofil dan makrofag alveolar. Sebagian bakteri dapat difagosit dan dihancurkan, namun sebagian yang lain akan dipresentasikan oleh sel penyaji antigen kepada sel T naif di kelenjar getah bening, yang nantinya memicu aktivasi, proliferasi dan diferensiasi dari sel Th1. Sel Th1 kembali ke lesi dan membantu aktivasi makrofag alveolar, serta sekresi mediator inflamasi salah satunya *Tumor Necrosis Factor* (TNF) yang berfungsi untuk merekrut monosit dari darah menuju ke lesi di jaringan, yang akan berdiferensiasi menjadi *monocyte derived macrophage* (MDM) untuk membantu fagositosis bakteri (Kumar *et al.*, 2013)

Sistem imun adaptif akan mengambil alih ketika sistem imun bawaan tidak mampu mengeradikasi bakteri. Pada tempat infeksi akan terjadi hipersensitivitas tipe lambat. Awalnya akan terlihat neutrofil dan eksudat pada sekitar bakteri. Berhari-hari kemudian, makrofag yang direkrut oleh sistem imun adaptif akan banyak berdatangan ke tempat infeksi dan berusaha untuk mengeradikasi lebih banyak bakteri. Gagalnya makrofag dalam mengeradikasi seluruh bakteri memicu terbentuknya granuloma. Pada pembentukan granuloma, makrofag akan membentuk agregat mikroskopis yang dapat merusak struktur dari paru. Makrofag akan aktif dan berubah menjadi sel epiteloid. Perubahan ini menandakan

pergantian fungsi makrofag dari fagosit menjadi sekretorik yang bertujuan untuk menjadi agen mikrobisid, namun sayangnya hal ini juga dapat menginduksi nekrosis dari jaringan paru. Sistem imun adaptif juga merekrut banyaknya limfosit ke tempat infeksi. Kumpulan dari makrofag, *giant cells*, dan limfosit ini yang membentuk granuloma. Setelah beberapa minggu, granuloma dapat dilihat secara makroskopis sebagai nodul kecil. Warnanya keabuan, namun lama-kelamaan menjadi kuning seiring ukurannya membesar. Pada pemeriksaan lebih dekat, bagian tengah granuloma terlihat mengalami nekrosis. Nekrosis ini sering disebut sebagai kaseosa karena berbentuk seperti keju, perpaduan dari nekrosis koagulatif dan likuefaktif. Lesi ini disebut dengan fokus Ghon (Schaaf dan Zumla, 2009). Dari fokus primer Ghon, bakteri Tuberculosis menyebar melalui saluran limfe menuju kelenjar limfe regional (kelenjar limfe yang memiliki saluran limfe ke lokasi fokus primer). Apabila fokus primer Ghon terdapat di lobus bawah atau tengah, maka kelenjar limfe yang terlibat adalah kelenjar limfe parahilus, sedangkan jika fokus primer berada di apeks paru, yang akan terlibat adalah kelenjar paratrakeal. Perjalanan dari bakteri ini menyebabkan terjadinya inflamasi baik di saluran limfe (limfangitis) maupun di kelenjar limfe (limfadenitis). Sebelum terbentuk imunitas adaptif, persebaran bakteri dapat terjadi secara limfogen dan hematogen. Secara limfogen, bakteri menyebar melalui kelenjar limfe regional membentuk kompleks primer maupun berlanjut secara limfohematogen. Persebaran secara hematogen berdampak persebaran ke seluruh tubuh hingga TBC disebut penyakit sistemik. Terdapat 2 jenis persebaran hematogen, secara tersamar (*occult hematogenic spread*) dan generalisata akut (*acute generalized hematogenic spread*). Persebaran secara tersamar bersifat sporadik dan sedikit demi sedikit sehingga tidak menimbulkan gejala klinis, namun bakteri dapat

mencapai berbagai organ dengan vaskularisasi baik seperti apeks paru, limpa, dan kelenjar limfe superfisial. Namun organ seperti otak, hati, tulang, ginjal dan lain-lain juga dapat terserang. Bakteri dapat hidup namun inaktif sehingga tidak menunjukkan gejala pada pasien. Bakteri pada apeks paru (fokus Simon) anak dapat mengalami reaktivasi menjadi TBC paru pada saat dewasa (Kemenkes RI, 2016).

Pada anak, TBC memang memiliki gejala dan tanda yang tidak lebih spesifik daripada orang dewasa. Tidak ditemukan perbedaan secara statistik pada insiden konsolidasi (pembentukan fokus Ghon), persebaran milier, fibrosis dan kavitasi pada anak dan orang dewasa. Namun, anak dengan TBC paru juga memiliki risiko perubahan struktur paru secara destruktif seperti pada pasien dewasa. Hal ini tentu dapat memperberat penyakit karena anak memiliki angka harapan hidup lebih tinggi dari orang dewasa (Veedu, *et al.* 2013)

2.1.4. Manifestasi Klinis

Sebagian besar anak dengan TBC tidak menunjukkan gejala (Kliegman dan Nelson, 2011). Manifestasi klinis pada TBC anak antara lain demam ringan yang hilang timbul dalam jangka waktu yang lama (≥ 2 minggu), batuk lama ≥ 2 minggu yang tidak reda oleh pemberian antibiotik dan obat asma sesuai indikasi, penurunan berat badan atau tidak naik dalam 2 bulan sebelumnya, terjadi gagal tumbuh meski dengan perbaikan gizi selama 1-2 bulan, malaise dan diare persisten yang tidak sembuh dengan pengobatan baku diare (Kemenkes RI, 2016)

TBC paru merupakan manifestasi TBC anak yang paling sulit untuk didiagnosis. Sebagian besar kasus TBC pada anak jarang menunjukkan gejala simptomatik seperti batuk yang persisten karena fokus primer TBC paru pada anak

terletak di daerah parenkim yang tidak mempunyai reseptor batuk. Gejala batuk kronik pada TBC anak dapat terjadi apabila terjadi limfadenitis regional yang menekan bronkus sehingga merangsang reseptor batuk secara kronik maupun penurunan imunitas anak yang menyebabkan terjadinya Infeksi Respiratorik Akut (IRA) berulang (Rahajoe *et al.*, 2008).

Bentuk manifestasi lokal, dalam hal ini TBC ekstra paru, merupakan manifestasi TBC yang lebih sulit untuk didiagnosis karena tidak adanya keterlibatan manifestasi pada paru, kurangnya gejala yang khas dan tidak ditemukan adanya riwayat paparan dengan pasien TBC aktif lain (Devrim *et al.*, 2014). Setiap organ dapat menjadi target organ dari TBC. Manifestasi TBC ekstra paru yang dapat ditemukan pada anak diantaranya TBC limfadenitis, efusi pleura, TBC spondilitis, TBC abdominal/peritoneal, TBC perikardium, TBC kulit (skrofuloderma), TBC miller dan TBC meningitis (Schaaf dan Zumla, 2009). Di beberapa negara dunia, bentuk manifestasi TBC ekstra paru tersering pada anak adalah TBC limfadenitis dan TBC pleural (Solovic, *et al.*, 2013). Bentuk manifestasi TBC ekstra paru pada anak terbanyak di Indonesia adalah TBC meningitis, sekaligus menjadi bentuk TBC ekstra paru penyebab kematian tertinggi pada anak (Triasih *et al.*, 2018).

2.1.5 Diagnosis

Sesuai dengan pendekatan untuk diagnosis TBC anak menurut WHO (2006), diperlukan adanya anamnesis yang menunjukkan adanya riwayat kontak dengan penderita TBC dan ditemukannya gejala TBC, pemeriksaan fisik termasuk pengukuran tumbuh kembang, uji Tuberkulin (TST), konfirmasi biologis, pemeriksaan khusus terkait kecurigaan TBC paru dan TBC ekstra paru, tes HIV

pada daerah dengan prevalensi HIV tinggi, tes diagnosis dengan deteksi otomatis berbasis *real-time* DNA Xpert MTB/RIF assay TBC, maupun dengan tes diagnosis

Interferon-gamma *release assays* (IGRA). (Schaaf dan Zumla, 2009; WHO, 2014).

Pada anamnesis, penting untuk mengetahui adanya riwayat kontak anak dengan penderita TBC. Adanya kontak diartikan dengan anak tinggal satu rumah dengan penderita, atau sering melakukan kontak dengan penderita. Anamnesis juga dilakukan untuk mengetahui adanya gejala TBC yang dapat ditemukan pada anak seperti terdapat batuk yang persisten lebih dari 21 hari (khususnya pada TBC paru) disertai atau tidak disertai dengan demam yang persisten lebih dari 7 hari, adanya penurunan berat badan atau gagal tumbuh setelah diberi nutrisi yang cukup maupun pada pasien malnutrisi, adanya bukti infeksi dengan uji Tuberkulin positif dan gambar foto toraks sugestif TBC (Kemenkes RI, 2016).

Uji Tuberkulin dapat membantu dalam penagakkan diagnosis TBC pada anak. Yang dapat dilakukan adalah Mantoux TST dengan menggunakan 5 unit *tuberculin* dari *tuberculin purified protein derivative* (PPD) atau 2 unit PPD RT23. Hasil tes positif atau reaktif TST yang menindikasikan infeksi TBC menunjukkan adanya indurasi setinggi ≥ 10 mm baik pasien yang sudah mendapatkan imunisasi BCG atau belum. Hasil indurasi setinggi ≥ 5 mm sudah menunjukkan positif pada pasien anak dengan HIV atau dengan malnutrisi berat.

Pemeriksaan sputum sebagai konfirmasi bakteriologis selain dapat menegakkan diagnosis juga dianggap dapat memberi evaluasi terhadap keberhasilan pengobatan TBC (Setiati *et al.*, 2015). Namun pemeriksaan ini juga memiliki kendala karena tidak mudah mendapatkan sputum pada anak. Menurut WHO (2018), pengambilan sputum pada anak seringkali dilakukan melalui

Broncho Alveolar Lavage, *gastric lavage*, atau *nebulization* 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 (CDC, 2014). Tidak hanya kesulitan dalam memperoleh sputum yang menjadi kesulitan dalam mendiagnosis TBC paru namun sebagian besar anak dengan TBC primer bersifat pausibasiler sehingga hasil pemeriksaan BTA menunjukkan jumlah yang sangat sedikit meskipun sudah memperoleh sputum (WHO, 2014).

Pemeriksaan radiologis berupa foto toraks sering digunakan pada penegakkan diagnosis TBC paru anak karena kurangnya spesifitas dari gejala yang ditemukan, kurangnya sensitivitas dan spesifitas dari uji Tuberkulin, dan keterbatasan dalam pemeriksaan sputum. Namun tentunya diperlukan kemampuan, pengalaman, pengetahuan yang cukup untuk dapat menemukan dan membedakan gambaran radiologi pada pasien TBC paru anak. Sebagian besar anak dengan gejala TBC yang terlihat pada temuan radiologinya ditemukan adanya gambaran perbesaran kelenjar getah bening, penyakit pleura maupun TBC milier.

Penegakkan diagnosis TBC anak juga dapat dilakukan menggunakan sistem skoring yang disusun oleh Kementerian Kesehatan bersama Ikatan Dokter Anak Indonesia. Sistem skoring ini merupakan penilaian terhadap tanda dan gejala klinis serta pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan di fasilitas pelayanan kesehatan dengan pemeriksaan penunjang terbatas, namun apabila masih ada keraguan dokter dapat merujuk pasien ke fasilitas pelayanan kesehatan sekunder. Terapi OAT dapat dipertimbangkan diberikan pada skor ≥ 6 , dengan skor maksimal 13 (Kemenkes RI, 2016).

Tabel 2.1 Sistem skoring TBC anak

| Parameter | 0 | 1 | 2 | 3 |
|---|------------------------------|--------------------------------------|---|---|
| Kontak TBC | Tidak jelas | - | Laporan keluarga BTA (-)/BTA tidak jelas/tidak tahu | BTA (+) |
| Uji Tuberkulin (Mantoux) | (-) | - | - | (+) (≥10 mm/≥5 mm pada imunokompromais) |
| Berat badan/keadaan gizi | - | BB/TB <90% atau BB/U <80% | Klinis gizi buruk atau BB/TB <70% atau BB/U <60% | - |
| Demam yang tidak diketahui | - | ≥2 minggu | - | - |
| Batuk kronik | - | ≥2 minggu | - | - |
| PKGB koli, aksila, inguinal | - | ≥1 cm, lebih dari 1 KGB, tidak nyeri | - | - |
| Pembengkakan tulang/sendi panggul, lutut, falang | - | Ada pembengkakan | - | - |
| Foto toraks | Normal/ kelainan tidak jelas | Gambaran sugestif TBC | - | - |

(Kemenkes RI, 2016)

2.1.6 Tatalaksana TBC

Tatalaksana TBC pada anak dengan menggunakan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) dibagi menjadi 2 fase: fase intensif dan fase lanjutan. Fase intensif bertujuan untuk mengeleminasi organisme secara masif dan mencegah munculnya resistensi obat, sedangkan fase lanjutan bertujuan untuk mengeradikasi organisme yang dorman pada lesi (Schaaf dan Zumla, 2009). Fase intensif berdurasi 2 bulan pertama pengobatan dengan menggunakan Kombinasi Dosis Tetap (KDT) yang berisi Rifampisin 75 gr, Isoniasid 50 gr, Pirazinamid 150

gr per tablet kemudian dilanjutkan 4 bulan setelahnya menggunakan KDT yang berisi Rifampisin 75 gr dan Isoniasid 50 gr per tablet. Paket-paket KDT digunakan untuk mempermudah pemberian dan meningkatkan keteraturan minum obat. Satu paket dibuat untuk satu masa pengobatan dan paket yang diberikan disesuaikan dengan berat badan anak (Kemenkes RI, 2016).

Tabel 2.2 Dosis obat anti TBC kombinasi dosis tetap pada TBC Anak

| Berat Badan (kg) | Fase Intensif (2 bulan) | Fase Lanjutan (4 bulan) |
|------------------|-------------------------|-------------------------|
| 5-7 | 1 tablet | 1 tablet |
| 8-11 | 2 tablet | 2 tablet |
| 12-16 | 3 tablet | 3 tablet |
| 17-22 | 4 tablet | 4 tablet |
| 23-30 | 5 tablet | 5 tablet |
| >30 | OAT dewasa | |

(Kemenkes RI, 2016)

1.1.7 Monitoring

Pemantauan pasien TBC terhadap respon terapi dilakukan untuk mengidentifikasi apakah terapi yang dilakukan berhasil atau terjadi efek samping yang tidak diharapkan. Hal yang harus ditinjau adalah apakah ditemukan gejala TBC yang muncul kembali (seperti penurunan berat badan), gejala efek samping, dan kepatuhan pasien dalam meminum obat. (WHO, 2010) Sama seperti pada pasien dewasa, terutama pasien TBC anak harus dipastikan minum obat setiap hari secara teratur oleh Pengawas Menelan Obat (PMO) yang biasanya merupakan orang tua dari anak. Kepatuhan minum obat dicatat dengan menggunakan kartu pemantauan pengobatan untuk mempermudah PMO dalam mengawasi pasien. Pasien TBC anak ditinjau setiap 2 minggu selama fase intensif (2 bulan) dan sekali sebulan pada fase lanjutan (4 bulan). Respon pengobatan baik apabila gejala klinis membaik, seperti contohnya demam yang menurun dan batuk yang berkurang, nafsu makan membaik, dan terdapat peningkatan berat

badan. Apabila respon pengobatan tidak membaik maka pengobatan TBC dilanjutkan serta pasien dirujuk untuk menilai kemungkinan adanya resistensi obat, komplikasi, komorbiditas maupun penyakit paru lain. Pada pasien TBC Anak dengan hasil BTA positif pada awal pengobatan, diperlukan untuk melakukan pemeriksaan sputum diulang pada akhir bulan ke-2, ke-5 dan ke-6. Pemeriksaan foto toraks tidak perlu dilakukan karena perbaikan secara radiologis akan terlihat dalam jangka waktu yang lama. Demikian pula dengan pemeriksaan uji Tuberkulin karena uji Tuberkulin yang positif akan tetap menunjukkan hasil positif. (Kemenkes RI, 2016)

1.2 Leukosit

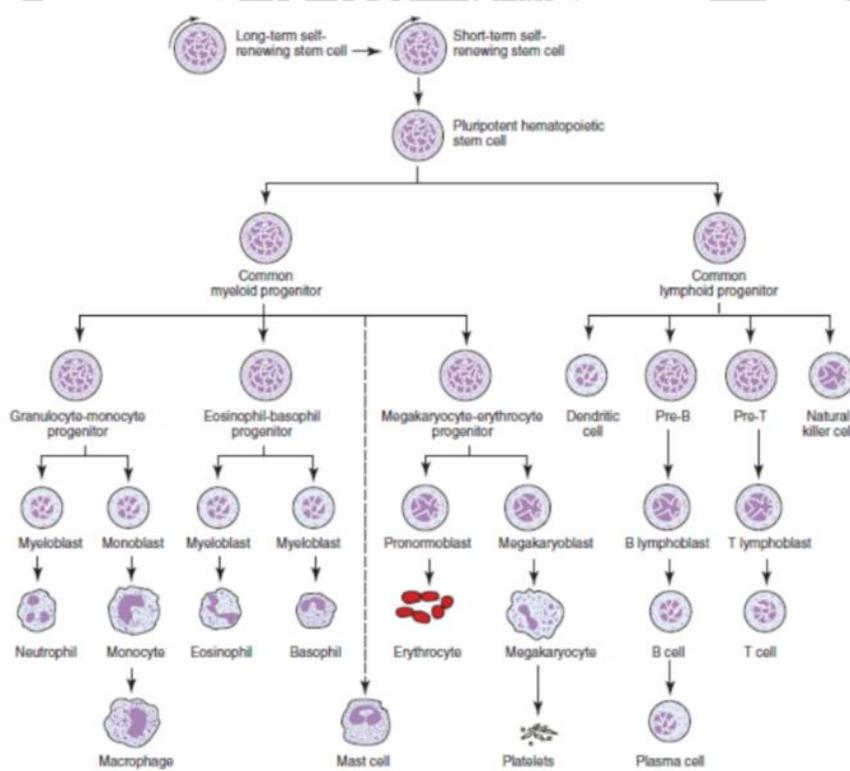
2.2.1 Definisi Umum Leukosit

Leukosit merupakan sel darah yang secara relatif tidak berwarna dibandingkan sel darah merah. Leukosit dibagi menjadi dua kelompok; granulosit dan sel mononuklear. Granulosit merupakan kelompok leukosit yang sitoplasmanya berisi granula-granula yang memiliki karakteristik berbeda saat dilakukan pengecatan, dan nukleusnya bersegregmen. Granulosit berfungsi sebagai fagosit, terdiri atas neutrofil, eosinofil dan basofil. Sedangkan kelompok sel mononuklear merupakan sel yang nukleusnya tidak bersegregmen, terdiri atas monosit yang juga fagosit dan limfosit yang imunosit. Leukosit dapat dibedakan jenisnya dibawah mikroskop setelah dilakukan pewarnaan Romanowsky atau dibedakan berdasarkan antigen di permukaan menggunakan *flow cytometry*.

(Keohane *et al.*,2016).

2.2.2. Sintesis

Sintesis sel darah berlangsung di sumsum tulang. Seluruh sel darah berasal dari 1 sel yang sama yaitu sel stem hematopoietik yang pluripoten yang kemudian dibagi menjadi 2 kelompok yaitu kelompok sel darah yang berasal dari kelompok myeloid dan kelompok lymphoid. Leukosit berasal dari kedua kelompok ini. Kelompok leukosit granulositik (neutrofil, monosit, eosinofil, dan basofil) berasal dari sel progenitor myeloid sedangkan kelompok leukosit mononuklear (limfosit) bersal dari sel progenitor limfoid. Pematuran dari sel limfosit berlangsung di dua tempat yaitu sum-sum tulang dan timus. Progenitor sel T selain mengalami pematuran di sum-sum tulang juga bermigrasi menuju timus untuk pematuran (Keohane *et al.*,2016).



Gambar 2.1 Diagram hematopoiesis (Keohane *et al.*,2016).

2.2.3 Jumlah dan Hitung Jenis Leukosit

Jumlah leukosit merupakan jumlah keseluruhan leukosit yang berada di dalam darah (nilai normal : $4,0-10,5 \times 10^9$ sel/L).

Tabel 2.3 Nilai rujukan hitung leukosit pada anak dan orang dewasa

| Usia | Nilai leukosit ($\times 10^9/L$) |
|-----------------|------------------------------------|
| 0-30 hari | 9,1-34,0 |
| 1-23 bulan | 6,0-14,0 |
| 2-9 tahun | 4,5-12,0 |
| 10-17 tahun | 4,0-10,5 |
| ≥ 18 tahun | 4,0-10,5 |

(Kliegman dan Nelson, 2011)

Sedangkan hitung jenis leukosit merupakan presentasi dari setiap jenis sel leukosit (Dacie *et al.*, 2017). Hitung jenis leukosit bersama total hitung leukosit digunakan untuk menentukan hitung leukosit absolut dengan rumus :

$$\text{Absolute Leukocyte Count} = \text{Total WBC count} \times \% \text{ of Differential Count Value}$$

(Desai *et al.*, 2000)

Berkurangnya hitung leukosit (kurang dari nilai normal) dinamakan leukopenia, sedangkan peningkatannya dinamakan leukositosis, namun nilai normal hitung jenis leukosit pada setiap individu berbeda-beda, bergantung pada usia, jenis kelamin, dan ras. Nilai leukosit tertinggi ditemukan pada bayi, meskipun sistem imun pada bayi masih tergolong imatur dan tidak ditemukan gejala penyakit tertentu. Nilai hitung leukosit absolut ditemukan meningkat pada 8-12 jam pertama kehidupan bayi baru lahir dan menurun setiap 12 jam secara konstan. (Keohane *et al.*, 2016).

Tabel 2.4 Jenis Leukosit dan Nilai Hitung Jenis Leukosit

| Jenis Leukosit | Nilai Hitung Jenis Leukosit |
|----------------|----------------------------------|
| Netrofil | $3,0-5,8 \times 10^9/l$ (54-62%) |
| Limfosit | $1,5-3,0 \times 10^9/l$ (25-33%) |
| Monosit | $0,2-0,5 \times 10^9/l$ (3-7%) |
| Eosinofil | $0,05-0,2 \times 10^9/l$ (1-3%) |
| Basofil | $0,01-0,05 \times 10^9/l$ (<1%) |

(Kliegman dan Nelson, 2011)

Pada orang dewasa, netrofil berjumlah lebih dari setengah leukosit yang beredar di sirkulasi perifer. Netrofil ukurannya bervariasi, dengan ukuran diameter sekitar 13µm. Nukleusnya bersegmen dan memiliki sitoplasma yang berwarna merah muda/oranye yang menunjukkan granulasi dilihat dibawah mikroskop cahaya. Netrofil memegang peran utama pertahanan tubuh dari infeksi bakteri piogenik. Peningkatan nilai neutrofil dari nilai normal dinamakan neutrofilia dan penurunannya dinamakan neutropenia (Keohane *et al.*, 2016; Bain *et al.* 2017). Netrofil banyak ditemukan pada cairan *Broncho Alveolar Lavage* pasien TBC paru. Pada TBC, netrofil berperan pada pertahanan lini pertama bersama dengan makrofag alveolar, namun peran netrofil pada patogenesis TBC masih belum diketahui secara jelas. Netrofil telah terbukti ikut berperan dalam membawa *M. tuberculosis* dari jaringan perifer ke organ limfoid tikus. (Eum *et al.* 2010) Menurut Lowe *et al* (2012), neutrofilia yang terjadi pada pasien TBC menandakan kegagalan dari sistem imun adaptif. Hal ini dapat menyebabkan perluasan dari nekrosis yang terjadi karena ketidakmampuan netrofil melawan *M.tuberculosis* sendirian, sehingga yang terjadi adalah meningkatnya produksi sitokin yang dapat merekrut lebih banyak netrofil ke lesi.

Limfosit merupakan sel kecil dengan sitoplasma tipis dan nukleusnya relatif berukuran sama, kompeten dalam respon imunologik dan membantu fagosit dalam pertahanan tubuh terhadap infeksi dan invasi asing lain. Sel stem limfoid

mengalami diferensiasi dan proliferasi menjadi sel B yang memperantarai imunitas humoral dan sel T yang memperantarai imunitas selular. Pada infeksi virus maupun bakteri berat, limfosit akan mengalami perubahan bentuk sitoplasma maupun nukleus tergantung pada jenis infeksi. Penurunan hitung limfosit di bawah nilai normal dinamakan limfopenia atau limfositopenia, sedangkan peningkatannya dinamakan limfositosis (Bain *et al.*, 2017; Keohane *et al.*, 2016; Mehta *et al.*, 2008). Limfosit berperan dalam pembentukan sistem imun adaptif pada pasien TBC. Antigen dari *M.tuberculosis* oleh sel penyaji antigen dibawa ke nodus limfatik dan kemudian dipresentasikan ke sel T CD4. Salah satu jenis sel penyaji antigen, makrofag alveolar, mensekresi IL-12 yang memicu sel T CD4 untuk menghasilkan IFN- γ . IFN- γ berperan untuk mengaktifasi makrofag yang akan memicu perekrutan monosit darah ke lesi jaringan untuk membentuk sel epiteloid yang merupakan salah satu ciri khas dari pembentukan respon granuloma, meningkatnya level NO oleh ekspresi iNOS yang memiliki efek antibakteri serta pembentukan ROS yang juga akan berperan dalam aktivitas antibakterial (Kumar *et al.* 2013).

Monosit merupakan leukosit terbesar yang ada di sirkulasi perifer, berdiameter 15-18 μ m. Sitoplasmanya berwarna abu-abu kebiruan. Nukleusnya besar dan tidak bersegmen. Apabila monosit direkrut dari darah ke jaringan, monosit akan berdiferensiasi dan bermaturasi menjadi makrofag yang akan berperan sebagai sel fagositik. Adanya peningkatan nilai monosit dari nilai normal dinamakan monositosis. Monositosis terjadi pada infeksi kronis dan kondisi peradangan seperti TBC. Penurunan hitung monosit di bawah nilai normal dinamakan monositopenia, namun masih jarang ditemukan hingga saat ini (Bain *et al.* 2017; Keohane *et al.*, 2016). Monosit berperan baik dalam fase awal infeksi

maupun fase lanjutan TBC. Pada fase awal infeksi, kemokin, sitokin dan granula yang disekresi oleh neutrofil dapat merekrut monosit darah menuju lesi di jaringan untuk kemudian bermaturasi menjadi makrofag. Sitokin yang disekresi oleh neutrofil dan makrofag dapat saling memicu akumulasi dan aktivasi dari satu sama lain (Lowe *et al.*, 2012). Pada fase lanjutan ketika sistem imun adaptif sudah terbentuk (3 minggu setelah paparan), makrofag pada lesi jaringan yang telah teraktivasi oleh IFN- γ menghasilkan kemokin dan TNF yang dapat merekrut monosit ke lesi jaringan lalu kemudian berdiferensiasi menjadi sel epithelioid. Sel epithelioid ini yang menjadi salah satu ciri khas dalam proses terbentuknya respon granuloma (Kumar *et al.*, 2013).

Basofil merupakan leukosit yang berwarna ungu gelap dengan granula sitoplasmik iregular yang mengelilingi nukleus. Granula ini mengandung histamin dan protein lain. Adanya kenaikan hitung basofil dari nilai normal dinamakan basophilia. Basophilia menandakan adanya penyakit terkait darah, namun hingga saat ini masih jarang ditemukan. (Keohane *et al.*, 2016).

Eosinofil merupakan leukosit berwarna merah-oranye terang, dengan granula sitoplasmik regular yang mengandung protein dengan perannya pada regulasi sistem imun. Adanya kenaikan eosinofil dari nilai normal dinamakan eosinofilia. Eosinofilia menandakan respon imun sebagai respon dari alergi atau infeksi parasit (Keohane *et al.*, 2016).

2.3 Metode Pengukuran Leukosit

Parameter yang berhubungan dengan leukosit yang diperiksa diantaranya adalah jumlah leukosit total (WBCs $\times 10^9/L$), hitung jenis leukosit dalam persen (hitung relatif), hitung jenis leukosit dalam jumlah sebenarnya (hitung absolut), dan

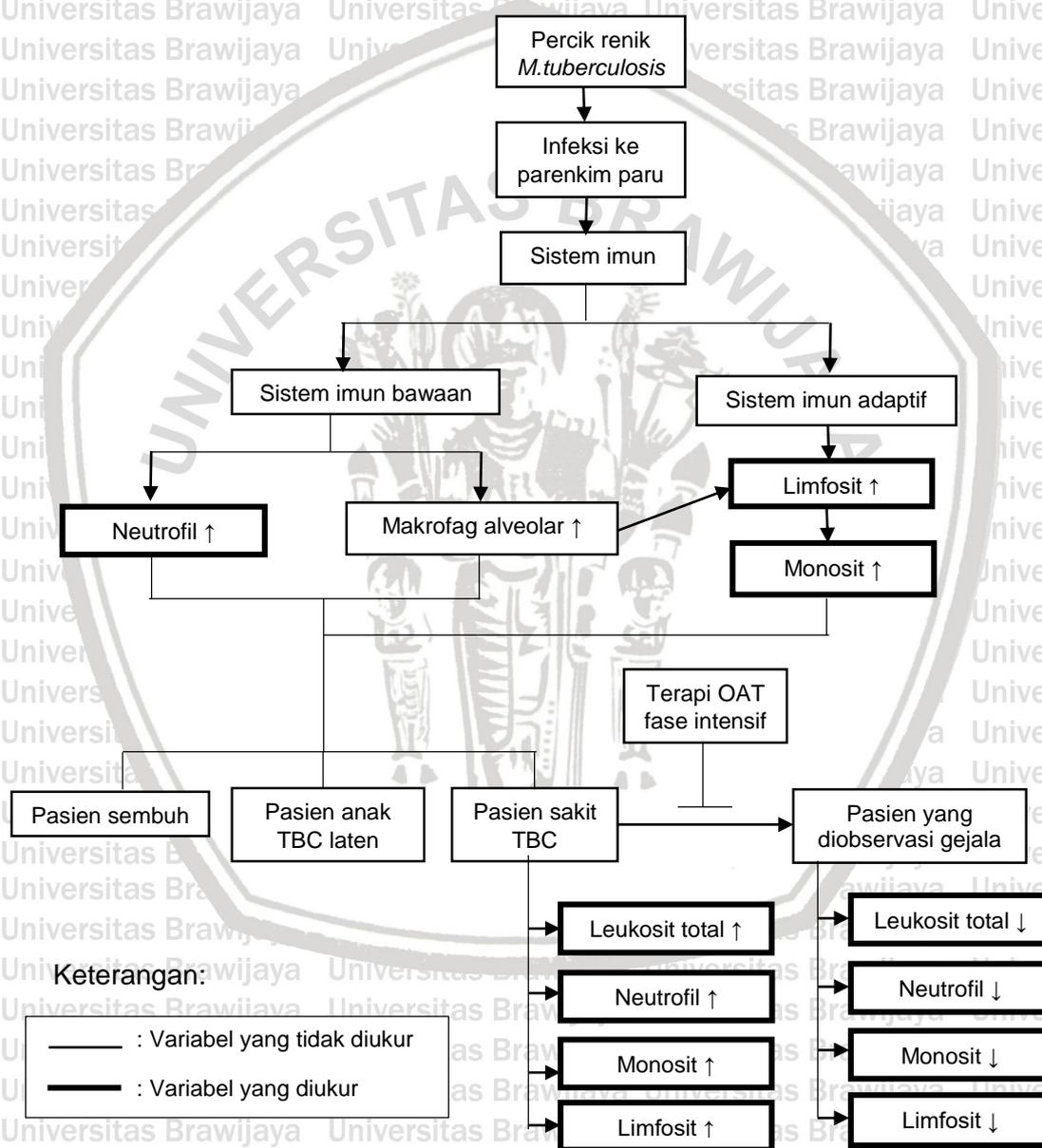
morfologi leukosit. Leukosit dapat dibedakan jenisnya dibawah mikroskop dengan hapusan darah setelah dilakukan pewarnaan Romanowsky atau dibedakan berdasarkan antigen di permukaan menggunakan *flow cytometry* (Keohane *et al.* 2016). Pada metode hapusan darah, untuk mendapatkan hasil hitung jenis leukosit yang lebih akurat, hapusan tidak boleh terlalu tipis dan *tail* harus terlihat halus. Hal ini dapat tercapai jika penggeseran dengan kaca objek saat membuat hapusan dilakukan dengan cepat dan presisi (Bain *et al.*, 2017).

Salah satu alat yang digunakan dengan menggunakan analisa *flow cytometry* adalah Sysmex XN-1000. Sysmex XN-1000 adalah analiser otomatis hematologi untuk diagnosis secara *in vitro* yang digunakan pada uji laboratorium klinis. Sysmex XN-1000 dapat digunakan untuk menganalisa jumlah dan hitung jenis leukosit dengan menggunakan metode *flow cytometry*, sesaat setelah sel darah merah dan platelet yang lisis dan terikatnya leukosit dengan *fluorochrome*. Setiap sel dilakukan analisis tridimensional pada setiap sinyal sel sesuai volume sel dan hasilnya dapat terlihat pada *scattergram* (Becker *et al.*, 2015).

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Penjelasan :

Infeksi dapat terjadi setelah anak menghirup percik renik yang mengandung *M.tuberculosis*. Anak yang terinfeksi tergantung pada sistem imunnya dapat dibedakan menjadi pasien sembuh, pasien TBC laten dan pasien yang sakit TBC. dan Pada TBC paru primer, bakteri difagosit oleh sistem imun bawaan (neutrofil dan makrofag alveolar). Pada tempat infeksi akan terlihat akumulasi neutrofil dan eksudat pada sekitar bakteri. Sistem imun adaptif akan mengambil alih ketika sistem imun bawaan tidak mampu mengeradikasi bakteri. 3 minggu setelah paparan, terbentuklah sistem imun adaptif. Bakteri yang difagosit dibawa ke kelenjar getah bening hilar dan dipresentasikan pada sel limfosit, nantinya akan memicu aktivasi, proliferasi dan diferensiasi dari sel T yang lain serta mensekresi IFN- γ yang juga dipicu oleh IL-12 yang disekresi oleh makrofag. IFN- γ akan mengaktivasi lebih banyak makrofag ke lesi. Makrofag yang teraktivasi mensekresi banyak mediator salah satunya adalah TNF yang berfungsi untuk merekrut monosit dari darah menuju ke lesi di jaringan, yang nantinya akan berdiferensiasi menjadi makrofag dan memiliki peran penting dalam pembentukan granuloma TB. Pada patogenesis TB terlihat bahwa terdapat kemungkinan peningkatan jumlah leukosit, hitung jenis neutrofil, limfosit, dan monosit, sehingga akan dilihat jumlah leukosit dan hitung jenis neutrofil, limfosit dan monosit sebelum diberi pengobatan dan setelah diberi pengobatan fase intensif

3.2 Hipotesis Penelitian

Terdapat peningkatan jumlah leukosit dan hitung jenis neutrofil, limfosit dan monosit pada pasien TBC anak sebelum dan penurunan jumlah leukosit, hitung jenis neutrofil, limfosit dan monosit sesudah terapi OAT fase intensif pada anak.

BAB 4

METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian observasional analitik dengan studi prospektif kohort untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan jumlah dan hitung jenis leukosit sebelum dan sesudah pengobatan fase intensif TBC pada anak.

4.2 Populasi dan Subjek Penelitian

4.2.1 Populasi Penelitian

4.2.1.1 Populasi Target

Populasi target adalah semua pasien anak yang menderita TBC.

4.2.1.2 Populasi Terjangkau

Populasi 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.

4.2.2 Subjek

Subjek penelitian adalah semua pasien anak terdiagnosis TBC di Poli Respirologi IKA RSSA yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Teknik pengumpulan sampel dalam penelitian ini adalah *consecutive sampling* yaitu seluruh pasien yang datang dan memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dimasukkan ke dalam penelitian hingga jumlah subjek minimal terpenuhi. Subjek minimal ditentukan melalui rumus *rule of thumb* yang menetapkan jumlah sampel minimal untuk studi komparatif dengan uji ANOVA maupun uji T sebanyak minimal 30 subjek (Voorhis dan Morgan, 2007). Pada penelitian ini digunakan sampel sebanyak 36 pasien dengan diagnosis TBC paru dan TBC ekstra paru.

4.2.2.1 Kriteria Inklusi

- Pasien anak berusia 0-18 tahun
- Pasien anak yang memenuhi kriteria diagnosis TBC paru dan ekstra paru secara mikrobiologis maupun secara klinis

4.2.2.2 Kriteria Eksklusi

- Pasien TBC anak dengan resisten obat ganda (TBC-RO)
- Pasien TBC anak dengan penyakit keganasan seperti leukemia
- Pasien TBC anak yang juga terdiagnosis HIV
- Pasien TBC anak dengan penyakit autoimun
- Pasien TBC anak dengan penyakit infeksi berat lain seperti pneumonia dan sepsis
- Pasien TBC anak yang telah mendapat regimen pengobatan pencegahan TBC
- Pasien TBC anak dengan ketidakpatuhan terhadap pengobatan OAT
- Pasien TBC anak dengan neutrofilia karena infeksi sekunder
- Pasien TBC paru dan ekstra paru yang tidak memiliki data pemeriksaan darah lengkap (hitung leukosit, hitung jenis neutrofil, monosit, dan limfosit) sebelum dan sesudah dilakukan pengobatan OAT fase intensif.

4.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di Poli Respirologi Rawat Jalan dan Inap Departemen Ilmu Kesehatan Anak (IKA) dan Laboratorium Sentral RSSA pada bulan Februari 2018 - Juli 2019.

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Variabel Bebas

Variabel bebas pada penelitian ini adalah status gizi, usia, dan perbaikan gejala pasien TBC anak setelah pengobatan OAT fase intensif.

4.4.2 Variabel Tergantung

Variabel tergantung pada penelitian ini adalah jumlah leukosit, hitung jenis neutrofil, limfosit dan monosit pada pasien TBC anak

4.5 Definisi Operasional

1. Penegakkan diagnosis TBC pada subjek yaitu pasien anak di Poli Respirologi Departemen IKA RSSA dilakukan dengan pendekatan diagnosis TBC pada anak menurut WHO yaitu melalui anamnesis (termasuk menanyakan riwayat kontak dengan penderita TBC lain), pemeriksaan fisik (termasuk pemeriksaan tumbuh kembang), uji Tuberkulin, foto toraks, pemeriksaan terkait kecurigaan terhadap TBC paru maupun TBC ekstra paru, pemeriksaan mikrobiologi dengan menggunakan mikroskop/Xpert MTB/RIF, dan IGRA.
2. Status gizi dikelompokkan menjadi 4 kategori yaitu gizi lebih, gizi baik, gizi kurang dan gizi buruk. Pengelompokkan status gizi ini didasarkan pada grafik *cut off Z score World Health Organization (WHO)* tahun 2006 untuk anak di bawah usia 5 tahun dan presentase berat badan ideal sesuai kriteria *Waterlow* dari *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* tahun 2000 untuk anak berusia 5-18 tahun.

3. Pasien anak dikelompokkan menjadi 4 golongan usia yaitu 0-4 tahun, 5-9 tahun, 10-14 tahun, dan 15-18 tahun berdasarkan dari pengelompokan

InfoDATIN oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2014.

4. Sampel darah diperoleh dari pemeriksaan darah lengkap pasien TBC anak di Poli Respirologi Departemen IKA RSSA yang memenuhi kriteria inklusi.

Pengambilan sampel darah lengkap pada anak dilakukan dengan teknik phlebotomi (pengambilan darah dari vena) maupun pungsi kulit.

5. Jumlah leukosit dan hitung jenis neutrofil, monosit dan limfosit adalah komponen darah yang diperiksa dari darah tepi pasien TBC anak di Poli Respirologi Departemen IKA RSSA yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Metode pengukuran leukosit untuk menghitung jumlah leukosit dan hitung jenis neutrofil, monosit dan limfosit dilakukan dengan menggunakan metode *flow cytometry* menggunakan analiser hematologi otomatis untuk diagnosis secara *in vitro* pada uji laboratorium klinis yaitu Sysmex XN-1000.

6. Monitoring pasien TBC anak merujuk pada Buku Petunjuk Teknis Manajemen dan Tatalaksana TB pada Anak Kemenkes RI 2016 yaitu dilakukan pemantauan terhadap respon terapi untuk mengidentifikasi keberhasilan pengobatan. Pasien dipastikan minum obat setiap hari oleh Pengawas Menelan Obat (PMO) yang biasanya merupakan orang tua dari pasien.

7. Pengobatan pasien TBC dilakukan dengan menggunakan regimen baku Obat Anti Tuberkulosis (OAT) dari Kemenkes RI berupa Kombinasi Dosis Tetap (KDT) yang berisi Rifampisin 75 gr, Isoniasid 50 gr, Pirazinamid 150

gr per tablet selama 2 bulan (fase intensif). Jumlah tablet yang diminum per hari disesuaikan dengan berat badan pasien.

8. Parameter respon pengobatan yang baik pada subjek merujuk pada penilaian respon pengobatan yang baik menurut Buku Petunjuk Teknis Manajemen dan Tatalaksana TB pada Anak Kemenkes RI 2016 diantaranya gejala klinis yang membaik seperti berkurangnya batuk, menghilangnya pembesaran KGB, dan peningkatan berat badan.

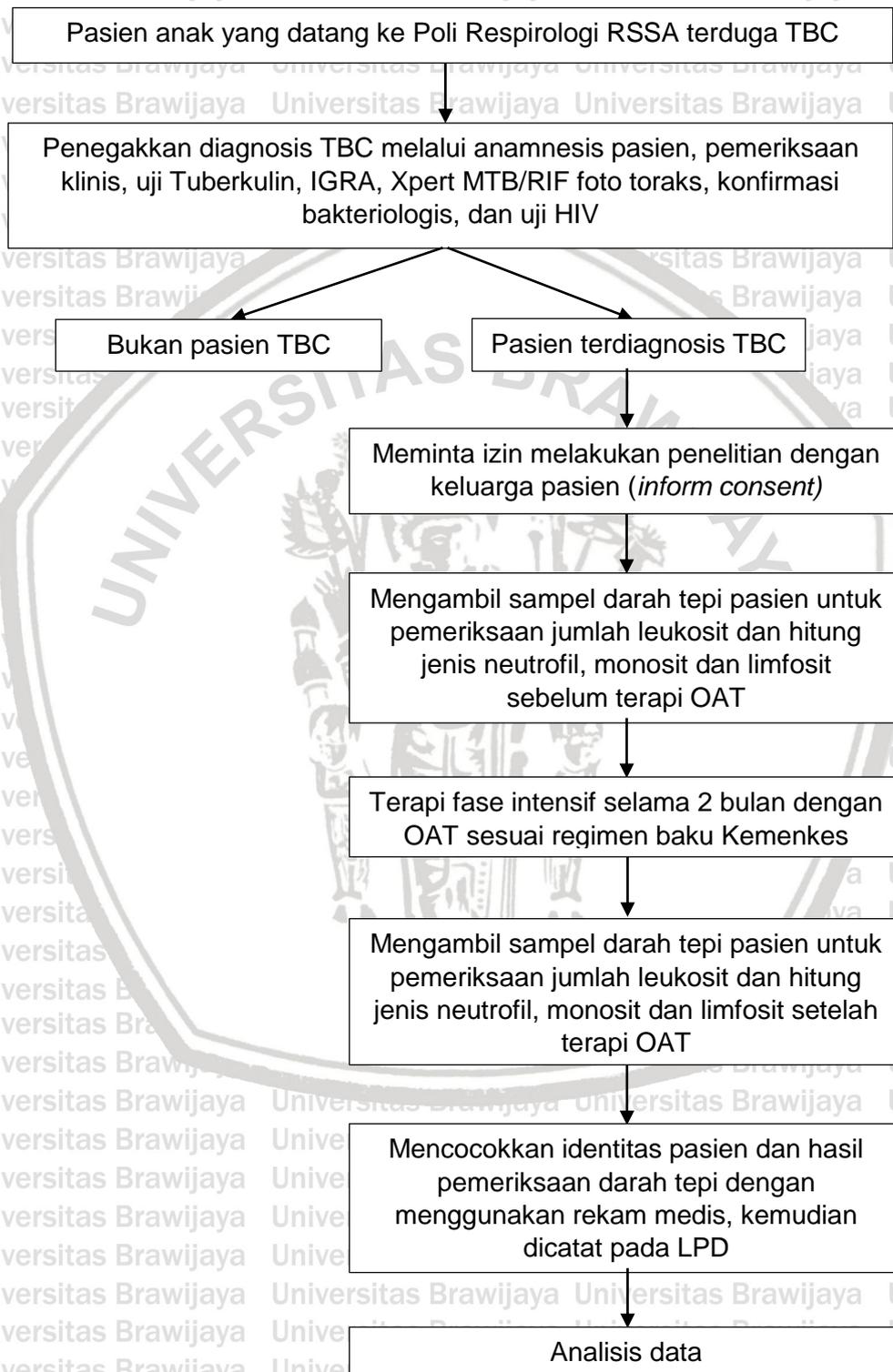
9. Parameter respon pengobatan yang tidak membaik pada subjek yaitu tidak terdapat perbaikan dari gejala klinis seperti batuk dan pembesaran KGB yang persisten, serta tidak terdapat peningkatan berat badan (menurun atau persisten).

4.6 Instrumen Penelitian

- Lembar Pengumpul Data (LPD)
- Sampel darah pasien TBC anak di Poli Respirologi Departemen IKA RSSA
- Rekam medis pasien TBC anak di Poli Respirologi Departemen IKA RSSA periode Februari 2018-Juli 2019
- Aplikasi analisis statistik *Software Statistical Products and Service Solution (SPSS) 23 for Windows*

4.7 Metode Pengumpulan Data dan Prosedur Penelitian

4.7.1 Pengumpulan Data



4.7.2 Prosedur Penelitian

4.7.2.1 Perizinan dan Pengumpulan Subjek

Penelitian ini dilakukan dengan menggunakan data primer (sampel darah pasien) dan data sekunder (data rekam medis pasien untuk mengetahui usia, status gizi dan perkembangan gejala) pasien anak yang telah terdiagnosis TBC baik melalui anamnesis pasien, pemeriksaan klinis, uji Tuberkulin, IGRA, Xpert MTB/RIF foto toraks, konfirmasi bakteriologis, maupun uji HIV yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, setelah dimintakan *inform consent* dari orangtua/wali yang bersangkutan untuk dapat diikutsertakan dalam penelitian. Subjek dikumpulkan sebanyak subjek minimal penelitian.

4.7.2.2 Pengambilan Sampel Darah

Pengambilan sampel darah pada anak dapat dilakukan dengan teknik flebotomi (pengambilan darah dari vena) maupun pungsi kulit. Lengan anak harus diimobilisasi sebanyak mungkin agar jarum dapat dimasukkan dengan baik. Flebotomi dilakukan dengan menggunakan jarum ukuran 22-23 G dan lebih baik jika menggunakan *syringe* atau *winged blood collection set* karena ukuran vena anak yang lebih kecil dari orang dewasa.

Tempat pengambilan darah perifer dengan pungsi kulit pada bayi berusia < 1 tahun adalah bagian medial maupun lateral plantar tumit kaki. Pada anak > 1 tahun dan orang dewasa, dapat dilakukan pengambilan pada jari tengah atau jari manis pada tangan nondominan. Tusukan harus dibuat tegak lurus dengan garis sidik jari. Sebelum dilakukan pungsi, ada baiknya menghangatkan bagian yang akan dilakukan pungsi tidak lebih hangat dari 42° dan tidak lebih lama dari 3-5

menit. Hal ini dilakukan untuk meningkatkan aliran darah pada area yang akan dilakukan pungsi. Pungsi dilakukan menggunakan lancet steril maupun pisau steril untuk melakukan insisi kecil pada kulit. (Keohane et al. 2016)

4.7.2.3 Analisis Sampel Darah

Analisis sampel darah dilakukan dengan menggunakan analiser hematologi diagnosis secara *in vitro* pada uji laboratorium klinis yaitu Sysmex XN-1000. Darah dari pasien anak yang digunakan \pm 3 cc dimasukkan ke dalam tabung berdiameter 12-15 mm dengan panjang 75 mm atau lebih pendek dengan antikoagulan EDTA, kemudian dimasukkan ke alat dan sampel darah dianalisis dengan menggunakan metode otomatis maupun metode manual.

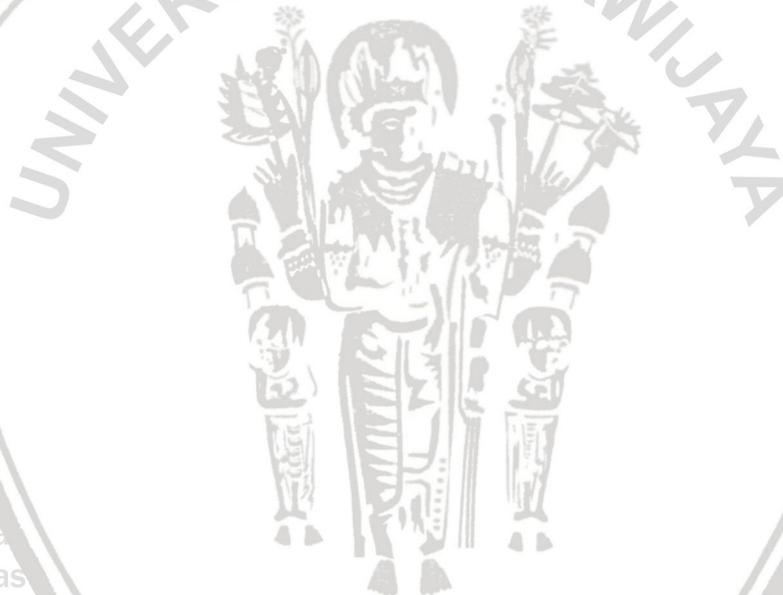
4.7.2.4 Pencatatan Hasil Berdasarkan Rekam Medis Pasien

Pada 36 subjek penelitian, akan dilakukan pengecekan darah tepi sebanyak 2 kali yaitu sebelum dan sesudah diberi pengobatan OAT selama 2 bulan. Setelah hasil pengujian selesai, jumlah dan hitung jenis leukosit sebelum dan sesudah pengobatan pada masing-masing pasien akan dicatat secara manual pada LPD berupa *logbook*. Pada saat melakukan pencatatan data, dilakukan pencocokan data dengan rekam medis pasien untuk mengetahui nama, jenis kelamin, usia, berat badan dan status gizi sebelum dan setelah pengobatan, dan respon pengobatan pada pasien setelah pengobatan OAT fase intensif.

4.8 Analisis Data

Analisis data dilakukan menggunakan aplikasi analisis stastistik *Software Statistical Products and Service Solution (SPSS) 23 for Windows*. Untuk mengetahui perbedaan jumlah dan hitung jenis leukosit sebelum dan sesudah pengobatan OAT fase intensif, analisis statistik dilakukan dengan melakukan uji T

berpasangan pada distribusi normal dan uji Wilcoxon *Signed Rank* pada distribusi tidak normal. Untuk mengetahui perbedaan delta leukosit dan hitung jenis leukosit berdasarkan status gizi, usia, analisis statistik dilakukan dengan menggunakan uji *One-Way ANOVA* pada data yang terdistribusi normal dan homogen dan uji *Kruskal-Wallis* pada distribusi tidak normal. Untuk mengetahui perbedaan delta leukosit dan hitung jenis leukosit berdasarkan perbaikan gejala (berat badan) yang membaik dan tidak membaik, analisis statistik dilakukan dengan menggunakan uji *T* independen pada distribusi normal dan uji *Mann-Whitney* pada distribusi tidak normal.



BAB 5

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Hasil Penelitian

5.1.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Jumlah subjek yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 45 orang, kemudian dieksklusi sebanyak 9 orang karena data yang tidak lengkap sehingga didapatkan subjek sebanyak 36 orang dengan karakteristik seperti dijelaskan pada tabel 5.1.

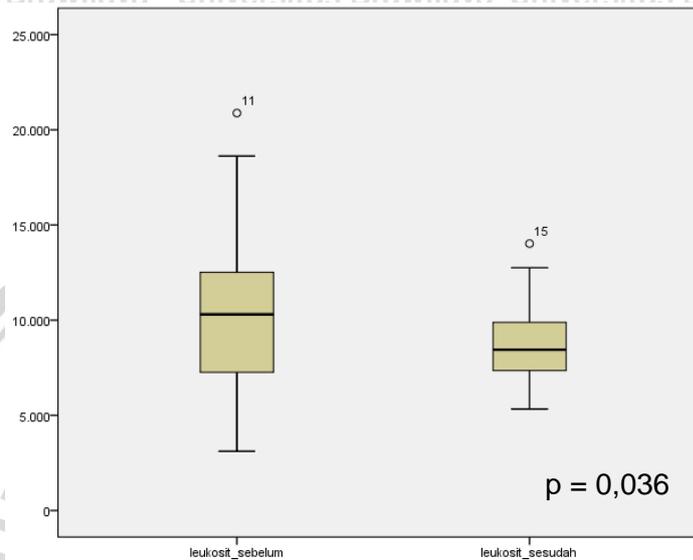
Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

| Karakteristik | n = 36 |
|-------------------------------------|--------|
| Jenis Kelamin (n) | |
| Laki-laki | 21/36 |
| Perempuan | 15/36 |
| Usia (n) | |
| 0 - <5 tahun | 22/36 |
| 5 - <10 tahun | 9/36 |
| 10 - <15 tahun | 4/36 |
| 15 - 18 tahun | 1/36 |
| Status Gizi (n) | |
| Gizi lebih | 3/36 |
| Gizi baik | 18/36 |
| Gizi kurang | 11/36 |
| Gizi buruk | 4/36 |
| Pemeriksaan Mikrobiologi (n) | |
| Positif* | 2/36 |
| Negatif | 34/36 |
| Diagnosis (n) | |
| TBC Paru | 30/36 |
| TBC Ekstra Paru | 6/36 |
| Gejala Klinis Pasien (n) | |
| Batuk | |
| Ada batuk | 27/36 |
| Batuk hilang | 26/27 |
| Batuk menetap | 1/27 |
| Tidak ada batuk | 9/36 |
| Pembesaran KGB | |
| Ada PKGB | 11/36 |
| PKGB hilang | 9/11 |
| PKGB menetap | 2/11 |
| Tidak ada PKGB | 25/36 |
| Perbaikan Berat badan (n) | |
| Membaik | 33/36 |
| Tidak membaik | 3/36 |

Keterangan: TBC: Tuberculosis, SB: Simpang baku, KGB: Kelenjar getah bening, PKGB: Pembesaran kelenjar getah bening, BTA: Bakteri tahan asam, *1 pasien melalui pemeriksaan mikrobiologi dan 1 pasien melalui pemeriksaan Xpert MTB/RIF

5.2 Perubahan Hitung Leukosit, Hitung Jenis Neutrofil, Limfosit dan Monosit pada Pasien TBC Anak Setelah Pengobatan Fase Intensif

5.2.1 Hitung Leukosit



Gambar 5.1 Diagram Hitung Leukosit Sebelum dan Sesudah Pengobatan Fase Intensif ($p = 0,036$; Uji T berpasangan)

Gambar 5.1 menunjukkan sebaran data hitung leukosit sebelum dan sesudah pengobatan fase intensif. Pada data hitung leukosit sebelum pengobatan terdapat 1 *outlier* ($20.880/\mu\text{L}$) yaitu pasien TBC paru dengan gizi kurang tanpa gejala batuk berumur 15 tahun 3 bulan. Sedangkan pada data hitung leukosit setelah pengobatan terdapat 1 *outlier* ($14.020/\mu\text{L}$) yaitu pasien TBC ekstra paru (TBC limfadenitis) dengan gizi baik berumur 4 tahun 1 bulan dengan perbaikan berat badan setelah pengobatan fase intensif. Data juga menunjukkan terdapat 17 pasien yang cenderung mengalami leukositosis dan sisanya cenderung memiliki jumlah leukosit dalam rentang normal sebelum dilakukan pengobatan. Setelah terapi OAT fase intensif, 24 pasien cenderung mengalami penurunan jumlah leukosit mencapai nilai dalam rentang normal.

5.2.1.1 Hitung Leukosit Sebelum dan Sesudah Dilakukan Pengobatan Fase Intensif

Data menunjukkan terdapat perbedaan rata-rata hitung leukosit sebelum dan sesudah pengobatan. (*p value* = 0,036)

5.2.1.2 Hitung Leukosit Berdasarkan Usia

Pada saat pengelompokan subjek, hanya terdapat 1 pasien yang berada di golongan ketiga (10-14 tahun) sehingga pada uji statistik kategori ketiga digabungkan dengan kategori kedua. Data menunjukkan tidak ada beda delta hitung leukosit berdasarkan usia pasien. (Tabel 5.2)

5.2.1.3 Hitung Leukosit Berdasarkan Status Gizi

Data menunjukkan tidak ada beda hitung leukosit berdasarkan status gizi pasien. (Tabel 5.2)

5.2.1.4 Hitung Leukosit Berdasarkan Perbaikan Gejala

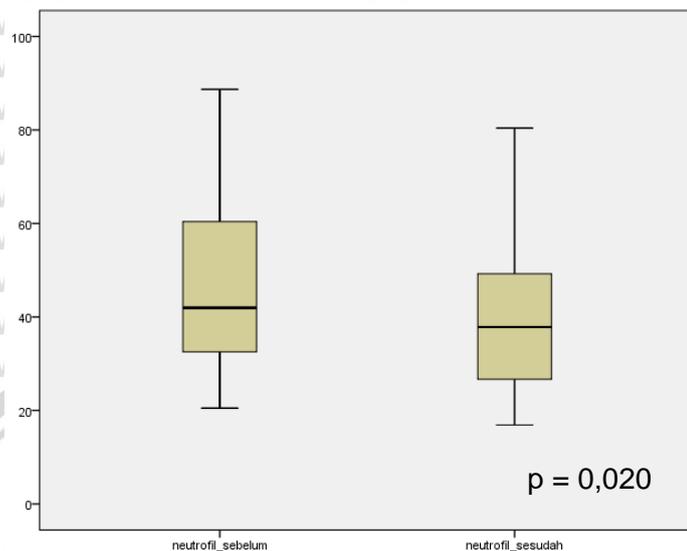
Data menunjukkan tidak ada beda hitung leukosit berdasarkan perbaikan gejala pasien. (Tabel 5.2)

Tabel 5.2 Hitung Leukosit Sebelum dan Sesudah Pengobatan

| | Hitung Leukosit Sebelum (μl) (Rerata \pm SB) | Hitung Leukosit Sesudah (μl) (Rerata \pm SB) | Δ Leukosit (μl) (Rerata \pm SB) | p |
|-------------------------|--|--|--|----------|
| Usia | 10.173,9 \pm 3.792,64 | 8.788,6 \pm 1.936 | | 0,036* |
| 0-4 tahun | 10.510,5 \pm 3.662,94 | 9.436,8 \pm 1.947,11 | -1.073,6 \pm 3.250,68 | 0,160** |
| 5-9 tahun | 10.128,9 \pm 1.702,5 | 7.823,3 \pm 1.625,95 | -2.305,6 \pm 2.203,01 | |
| 10-14 tahun | 8.774,0 \pm 6.822,53 | 7.674,0 \pm 1.291,21 | -1.100,0 \pm 7.663,76 | |
| Status Gizi | | | | |
| Overweight | 8.616,7 \pm 3.313,15 | 8.986,7 \pm 2.057,21 | 370,0 \pm 1.431,64 | 0,536** |
| Gizi Baik | 10.534,4 \pm 3.406,50 | 8.796,7 \pm 2.043,78 | -1.737,8 \pm 3.033,71 | |
| Gizi Kurang | 10.275,5 \pm 4.939,75 | 8.824,5 \pm 2.131,55 | -1.450,90 \pm 5.469,36 | |
| Gizi Buruk | 9.440,0 \pm 3.072,73 | 8.505,0 \pm 1.403,82 | -935,0 \pm 3.356,39 | |
| Perbaikan Gejala | | | | |
| Membaik | 10.053,0 \pm 3.606,47 | 8.852,4 \pm 1.969,40 | -1.200,6 \pm 3.735,62 | 0,407*** |
| Tidak Membaik | 11.503,3 \pm 6.381,55 | 8.086,7 \pm 1.665,84 | -3.416,7 \pm 4.783,82 | |

Keterangan : *Uji T berpasangan, **Uji Kruskal-Wallis, ***Uji Mann-Whitney

5.2.2 Hitung Jenis Neutrofil



Gambar 5.2 Diagram Hitung Jenis Neutrofil Sebelum dan Sesudah Pengobatan Fase Intensif ($p = 0,020$; Uji Wilcoxon)

Gambar 5.2 menunjukkan sebaran data hitung jenis neutrofil sebelum dan sesudah pengobatan fase intensif. Data menunjukkan terdapat 8 pasien yang cenderung mengalami neutrofilia dan sisanya cenderung memiliki hitung jenis neutrofil dalam rentang normal sebelum dilakukan pengobatan. Setelah terapi OAT fase intensif, 25 pasien cenderung mengalami penurunan jumlah neutrofil dengan 20 pasien diantaranya cenderung mengalami penurunan hingga di bawah nilai normal (neutropenia) dan sisanya cenderung kembali ke nilai rentang normal.

5.2.2.1 Hitung Jenis Neutrofil Sebelum dan Sesudah Dilakukan Pengobatan Fase Intensif

Data menunjukkan terdapat perbedaan rata-rata hitung jenis neutrofil sebelum dan sesudah pengobatan. ($p\text{ value} = 0,020$)

5.2.2.2 Hitung Jenis Neutrofil Berdasarkan Usia

Pada saat pengelompokan subjek, hanya terdapat 1 pasien yang berada di golongan ketiga (10-14 tahun) sehingga pada uji statistik kategori ketiga

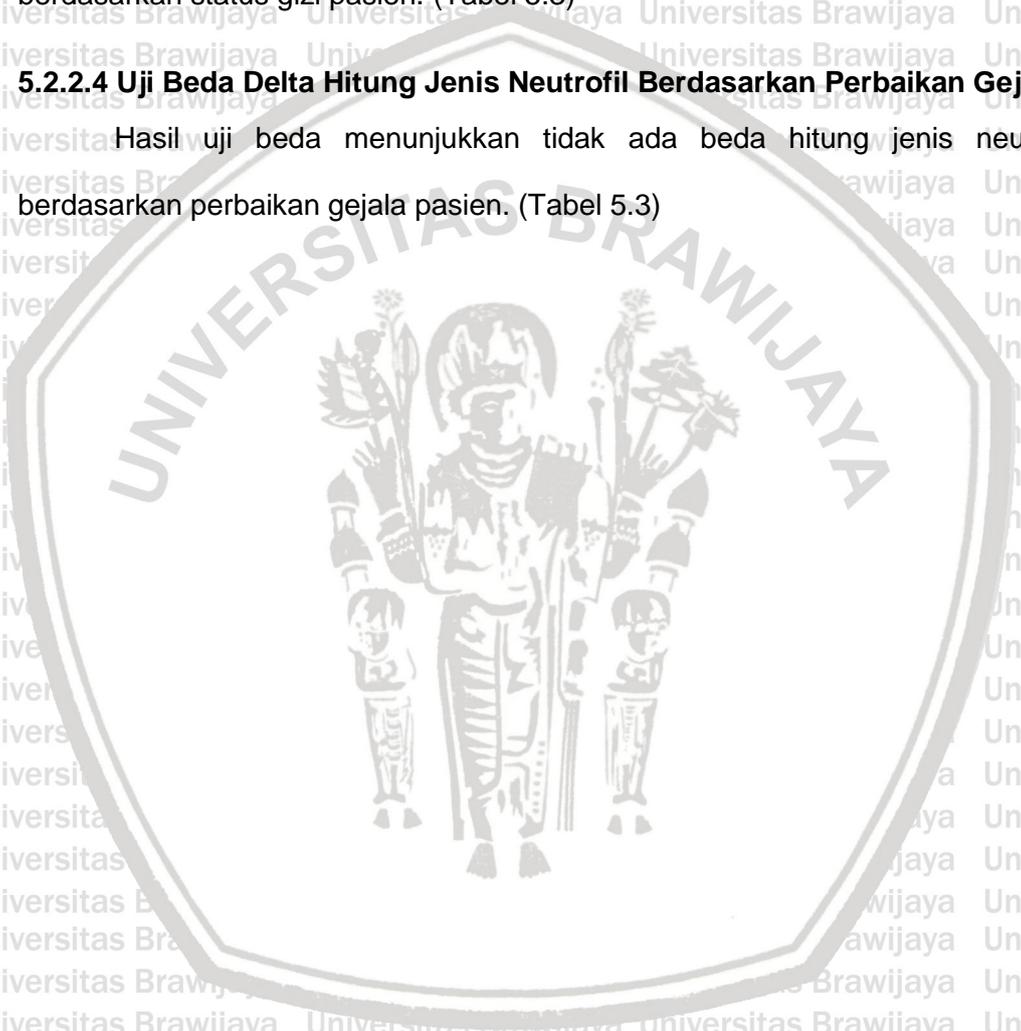
digabungkan dengan kategori kedua. Data menunjukkan tidak ada beda hitung jenis neutrofil berdasarkan usia pasien. (Tabel 5.3)

5.2.2.3 Hitung Jenis Neutrofil Berdasarkan Status Gizi

Hasil uji beda menunjukkan tidak ada beda hitung jenis neutrofil berdasarkan status gizi pasien. (Tabel 5.3)

5.2.2.4 Uji Beda Delta Hitung Jenis Neutrofil Berdasarkan Perbaikan Gejala

Hasil uji beda menunjukkan tidak ada beda hitung jenis neutrofil berdasarkan perbaikan gejala pasien. (Tabel 5.3)

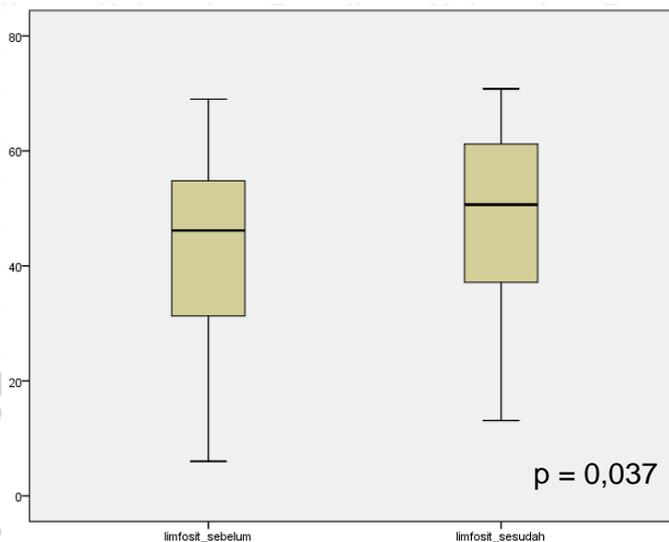


Tabel 5.3 Hitung Jenis Neutrofil Sebelum dan Sesudah Pengobatan

| | Hitung Jenis Neutrofil Sebelum (%) (Rerata ± SB) | Hitung Jenis Neutrofil Sesudah (%) (Rerata ± SB) | Δ Neutrofil (%) (Rerata ± SB) | p |
|-------------------------|--|--|-------------------------------|----------|
| Usia | 46,6 ± 17,89 | 40,5 ± 17,88 | | 0,020* |
| 0-4 tahun | 40,7 ± 17,38 | 34,2 ± 15,30 | -6,6 ± 12,43 | 0,776** |
| 5-9 tahun | 47,58 ± 10,72 | 44,14 ± 14,58 | -3,4 ± 16,51 | |
| 10-14 tahun | 70,90 ± 7,43 | 61,5 ± 18,58 | -9,4 ± 25,38 | |
| Status Gizi | | | | |
| Overweight | 53,9 ± 28,43 | 43,5 ± 24,41 | -10,3 ± 5,36 | 0,614** |
| Gizi Baik | 45,6 ± 14,55 | 39,70 ± 17,13 | -5,9 ± 14,80 | |
| Gizi Kurang | 47,6 ± 22,21 | 38,9 ± 16,44 | -8,7 ± 17,84 | |
| Gizi Buruk | 43,1 ± 16,47 | 45,8 ± 26,65 | 2,7 ± 15,48 | |
| Perbaikan Gejala | | | | |
| Membaik | 46,1 ± 18,46 | 39,3 ± 17,27 | -6,8 ± 14,53 | 0,406*** |
| Tidak Membaik | 52,7 ± 9,20 | 53,6 ± 23,25 | 0,9 ± 24,48 | |

Keterangan : *Uji Wilcoxon, **Uji One-Way ANOVA, ***Uji T independen

5.2.3 Hitung Jenis Limfosit



Gambar 5.3 Diagram Hitung Jenis Limfosit Sebelum dan Sesudah Pengobatan Fase Intensif ($p = 0,037$; Uji Wilcoxon)

Gambar 5.3 menunjukkan sebaran data hitung jenis limfosit sebelum dan sesudah pengobatan fase intensif. Data menunjukkan terdapat 26 pasien yang cenderung mengalami limfositosis, 7 pasien cenderung mengalami limfopenia dan sisanya cenderung memiliki hitung jenis limfosit dalam rentang normal sebelum dilakukan pengobatan. Setelah terapi OAT fase intensif, 23 pasien cenderung mengalami peningkatan hitung jenis limfosit (2 diantaranya cenderung kembali ke rentang normal) dan sisanya cenderung menurun.

5.2.3.1 Hitung Jenis Limfosit Sebelum dan Sesudah Dilakukan Pengobatan Fase Intensif

Data menunjukkan terdapat perbedaan rata-rata hitung jenis limfosit sebelum dan sesudah pengobatan. ($p\ value = 0,037$)

5.2.3.2 Hitung Jenis Limfosit Berdasarkan Usia

Pada saat pengelompokan subjek, hanya terdapat 1 pasien yang berada di golongan ketiga (10-14 tahun) sehingga pada uji statistik kategori ketiga

digabungkan dengan kategori kedua. Data menunjukkan tidak ada beda hitung jenis limfosit berdasarkan usia pasien. (Tabel 5.4)

5.2.3.3 Hitung Jenis Limfosit Berdasarkan Status Gizi

Datamenunjukkan tidak ada beda hitung jenis limfosit berdasarkan status gizi pasien. (Tabel 5.4)

5.2.3.4 Hitung Jenis Limfosit Berdasarkan Perbaikan Gejala

Hasil uji menunjukkan tidak ada beda hitung jenis limfosit berdasarkan perbaikan gejala pasien. (Tabel 5.4)

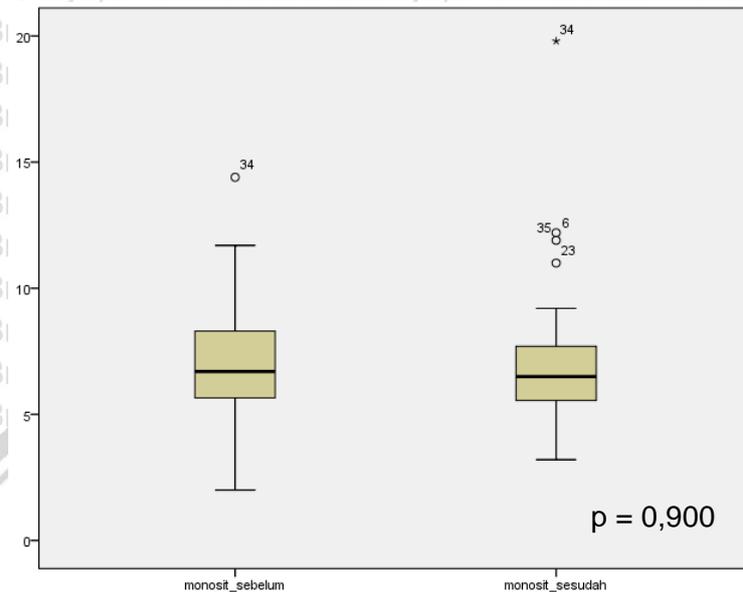


Tabel 5.4 Hitung Jenis Limfosit Sebelum dan Sesudah Pengobatan

| | Hitung Jenis Limfosit Sebelum (%) (Rerata ± SB) | Hitung Jenis Limfosit Sesudah (%) (Rerata ± SB) | Δ Limfosit (%) (Rerata ± SB) | p |
|-------------------------|---|---|------------------------------|-----------|
| Usia | 42,8 ± 16,61 | 47,2 ± 17,22 | | 0,037* |
| 0-4 tahun | 49,2 ± 16,17 | 53,8 ± 15,78 | 4,6 ± 14,31 | 0,713** |
| 5-9 tahun | 39,4 ± 8,33 | 43,1 ± 12,68 | 3,7 ± 15,00 | |
| 10-14 tahun | 20,5 ± 5,35 | 25,7 ± 10,49 | 5,2 ± 13,67 | |
| Status Gizi | | | | |
| Overweight | 39,0 ± 29,80 | 45,6 ± 26,96 | 6,7 ± 3,45 | 0,827*** |
| Gizi Baik | 44,1 ± 13,88 | 49,0 ± 16,66 | 4,9 ± 15,87 | |
| Gizi Kurang | 40,8 ± 18,54 | 46,2 ± 13,89 | 5,3 ± 12,52 | |
| Gizi Buruk | 44,9 ± 18,49 | 43,0 ± 26,66 | -1,9 ± 16,37 | |
| Perbaikan Gejala | | | | |
| Membaik | 43,2 ± 17,17 | 48,2 ± 16,93 | 4,9 ± 13,70 | 0,480**** |
| Tidak Membaik | 37,9 ± 8,17 | 36,7 ± 20,58 | -1,1 ± 19,47 | |

Keterangan : *Uji Wilcoxon, **Uji Kruskal-Wallis, ***Uji One-Way ANOVA, ****Uji T independen

5.2.4 Hitung Jenis Monosit



Gambar 5.4 Diagram Hitung Jenis Monosit Sebelum dan Sesudah Pengobatan Fase Intensif (p = 0,900; Uji Wilcoxon)

Gambar 5.4 menunjukkan sebaran data hitung jenis monosit sebelum dan sesudah pengobatan fase intensif. Pada data hitung jenis monosit sebelum pengobatan terdapat 1 outlier (14,4%) yaitu pasien TBC paru dengan gizi buruk berumur 5 bulan. Sedangkan pada data hitung jenis monosit sesudah pengobatan terdapat 3 outlier (12,2%, 11%, dan 11,9%) yaitu pasien TBC paru dengan gizi baik berumur 2 tahun dengan perbaikan gejala setelah pengobatan fase intensif, pasien TBC paru dengan gizi kurang berumur 10 bulan dengan perbaikan gejala setelah pengobatan fase intensif, pasien TBC paru *overweight* berumur 4 tahun dengan perbaikan gejala setelah pengobatan fase intensif dan 1 pasien dengan hitung jenis monosit ekstrem (19,8%) yaitu pasien TBC paru dengan gizi buruk berumur 5 bulan dengan perbaikan gejala setelah pengobatan fase intensif. Data juga menunjukkan terdapat 16 pasien yang cenderung mengalami monositosis, 1 pasien dengan nilai monosit di bawah normal, dan sisanya dalam batas rentang

normal sebelum pasien dilakukan terapi OAT fase intensif. Setelah dilakukan terapi OAT fase intensif, 21 pasien hitung jenis monositnya cenderung menurun dan sisanya meningkat.

5.2.4.1 Hitung Jenis Monosit Sebelum dan Sesudah Dilakukan Pengobatan Fase Intensif

Data menunjukkan tidak ada beda rata-rata hitung jenis monosit sebelum dan sesudah pengobatan. (*p value* = 0,900)

5.2.4.2 Hitung Jenis Monosit Berdasarkan Status Gizi

Hasil uji beda menunjukkan tidak ada beda hitung jenis monosit berdasarkan status gizi pasien. (Tabel 5.5)

5.2.4.3 Hitung Jenis Monosit Berdasarkan Usia

Pada saat pengelompokan subjek, hanya terdapat 1 pasien yang berada di golongan ketiga (10-14 tahun) sehingga pada uji statistik kategori ketiga digabungkan dengan kategori kedua. Data menunjukkan tidak ada beda hitung jenis monosit berdasarkan usia pasien. (Tabel 5.5)

5.2.4.4 Hitung Jenis Monosit Berdasarkan Perbaikan Gejala

Data menunjukkan tidak ada beda delta hitung jenis monosit berdasarkan perbaikan gejala pasien. (Tabel 5.5)

Tabel 5.5 Hitung Jenis Monosit Sebelum dan Sesudah Pengobatan

| | Hitung Jenis Monosit Sebelum (%) (Rerata ± SB) | Hitung Jenis Monosit Sesudah (%) (Rerata ± SB) | Δ Monosit (%) (Rerata ± SB) | p |
|-------------------------|--|--|-----------------------------|-----------|
| Usia | 7,0 ± 2,50 | 7,1 ± 3,00 | | 0,900* |
| 0-4 tahun | 7,0 ± 2,78 | 7,4 ± 3,58 | 0,4 ± 3,12 | 0,447** |
| 5-9 tahun | 7,2 ± 0,93 | 6,1 ± 1,60 | -1,1 ± 1,47 | |
| 10-14 tahun | 6,9 ± 3,53 | 7,4 ± 1,78 | 0,5 ± 5,09 | |
| Status Gizi | | | | |
| Overweight | 5,2 ± 1,08 | 7,8 ± 3,73 | 2,6 ± 3,51 | 0,624*** |
| Gizi Baik | 7,1 ± 1,85 | 6,8 ± 1,82 | -0,3 ± 2,70 | |
| Gizi Kurang | 6,3 ± 2,27 | 6,7 ± 2,27 | 0,4 ± 2,56 | |
| Gizi Buruk | 10,2 ± 4,18 | 8,9 ± 7,32 | -1,4 ± 5,70 | |
| Perbaikan Gejala | | | | |
| Membaik | 7,2 ± 2,55 | 7,3 ± 3,02 | 0,1 ± 3,13 | 0,642**** |
| Tidak Membaik | 5,7 ± 1,65 | 4,9 ± 1,87 | -0,8 ± 3,51 | |

Keterangan : *Uji Wilcoxon, **Uji One-Way ANOVA, ***Uji Kruskal-Wallis, ****Uji T independen

BAB 6 PEMBAHASAN

6.1 Jumlah dan Hitung Jenis Leukosit sebagai Biomarker Respon Pengobatan OAT Fase Intensif TBC Anak

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan jumlah dan hitung jenis neutrofil, monosit, dan limfosit sehingga dapat digunakan sebagai biomarker respon pengobatan fase intensif TBC pada anak. Hal tersebut dilakukan dengan metode penelitian observasional analitik dengan studi prospektif kohort menggunakan teknik pengumpulan sampel *consecutive sampling* dan dilanjutkan dengan melihat status gizi, berat badan, diagnosis, gejala, serta jumlah dan hitung jenis leukosit dari rekam medis pasien.

Pada penelitian ini, 21 dari 36 pasien berjenis kelamin laki-laki. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Dotulong dan Kandou (2015) yang menyatakan bahwa laki-laki berisiko lebih besar untuk terkena TBC paru dibandingkan perempuan, yang kemungkinan disebabkan akibat mobilitas laki-laki lebih tinggi sehingga kemungkinan untuk terpapar lebih besar. Berdasarkan usia, pasien terbanyak pada penelitian ini adalah balita berusia 0-4 tahun yaitu sebanyak 22 orang, kemudian diikuti pasien anak berusia 5-9 tahun sebanyak 9 orang, pasien berusia 10-14 tahun sebanyak 4 orang, dan pasien remaja berusia 15-18 tahun sebanyak 1 orang. WHO (2014) menyatakan salah satu faktor risiko utama TBC pada anak adalah usia di bawah 5 tahun. Esposito, S *et al* (2013) menyebutkan anak usia dibawah 5 tahun lebih rentan terserang TBC dibandingkan anak yang lebih tua dapat disebabkan oleh sistem imun mereka yang masih imatur.

Pada penelitian ini, 36 pasien digolongkan menjadi 4 kategori status gizi dengan rincian 3 pasien anak dengan gizi lebih, 18 pasien anak dengan gizi baik, 11 pasien anak dengan gizi kurang, dan 4 pasien anak dengan gizi buruk. Selain usia di bawah 5 tahun, WHO (2014) juga menyebutkan faktor risiko utama TBC pada anak yang lain adalah malnutrisi berat. Pada penelitian oleh Jaganath dan Mupere (2012) tentang TBC anak dan malnutrisi, seringkali malnutrisi dikaitkan dengan *outcome* yang buruk pada pasien TBC anak. Hal ini disebabkan karena malnutrisi mempengaruhi ekspresi genetik dan fungsi imun pada progresivitas TBC pada anak, namun penelitian mengenai mekanisme ini masih terbatas.

Hasil pemeriksaan mikrobiologi dengan menggunakan mikroskop dan Xpert MTB/RIF menunjukkan pasien BTA negatif (34 orang) dan BTA positif (2 orang). Dikutip dari WHO (2014), anak dengan TBC paru primer bersifat pausibasiler, sehingga apabila dilakukan pemeriksaan sputum akan menunjukkan hasil yang sangat sedikit bahkan bisa terdeteksi negatif, namun hal ini tidak dapat mengartikan bahwa anak terbebas dari TBC sehingga harus dilakukan pemeriksaan lain untuk menegakkan diagnosis. Penggunaan Xpert MTB/RIF dinilai tiga kali lebih efektif dalam mendiagnosis TBC dibandingkan dengan penggunaan mikroskop (Marais dan Schaaf., 2014).

Dari 36 subjek penelitian yang diteliti, 6 diantaranya merupakan pasien TBC ekstra paru (TBC limfadenitis sebanyak 3 pasien, TBC uveitis, TBC osteomyelitis, dan TBC milier) dan sisanya merupakan pasien TBC paru (30 pasien). Pada penelitian TBC anak oleh Marais dan Schaaf (2014) yang membahas tentang persebaran spektrum penyakit TBC di daerah endemik, jumlah pasien anak dengan TBC intratorakal lebih banyak dibandingkan TBC ekstraparu. Manifestasi ekstra paru dari TBC anak terbanyak adalah TBC limfadenitis servikal.

Massa servikal ini biasanya tidak sakit, dan biasa muncul pada anak usia di bawah 5 tahun, kemungkinan karena banyaknya respon dari limfonodus dan kaliber kecil dari saluran nafas anak.

Salah satu penilaian keberhasilan pengobatan OAT fase intensif adalah adanya perbaikan gejala klinis pada pasien. Meskipun harus dilanjutkan dengan pengobatan fase lanjutan, namun melalui fase intensif pun perbaikan gejala pada pasien sudah dapat diobservasi. Pada pasien TBC anak, respon pengobatan baik dapat ditandai dengan menghilangnya gejala klinis, peningkatan nafsu makan, naiknya berat badan pada anak. Faktor-faktor yang dapat menyebabkan respon pengobatan tidak baik diantaranya karena adanya resistensi obat, komplikasi, komorbiditas maupun penyakit paru yang lain (Kemenkes RI., 2016). Dari penilaian respon pengobatan, 26 dari 27 pasien dengan gejala batuk batuknya menghilang dan 9 dari 11 pasien dengan pembesaran KGB mengalami perbaikan. 3 dari keseluruhan 36 pasien tidak mengalami perbaikan gejala yang lain yaitu tidak meningkatnya berat badan setelah pengobatan, yang menandakan respon pengobatan yang tidak baik.

6.1.1 Perubahan Hitung Leukosit Sebelum dan Sesudah Pengobatan OAT Fase Intensif pada TBC Anak

Pada penelitian ini terdapat perbedaan rerata hitung leukosit sebelum dan sesudah pengobatan OAT yaitu hitung leukosit yang menurun setelah pengobatan. Jumlah leukosit dalam tubuh dapat berbeda-beda kadarnya tergantung pada jenis kelamin, usia, aktivitas, waktu dan ras. Kadarnya juga dapat berubah karena adanya reaksi terhadap stres dari luar (Keohane *et al.*, 2016). Leukosit sebagian besar bermain peran dalam patogenesis TBC, terutama neutrofil, monosit dan limfosit, sehingga ketika pasien anak yang terdiagnosis TBC

dilakukan pemeriksaan darah lengkap, nilai total leukositnya meningkat. Pada penelitian ini, 17 pasien yang cenderung mengalami leukositosis dan sisanya cenderung memiliki jumlah leukosit dalam rentang normal sebelum dilakukan pengobatan. Hal ini sejalan dengan penelitian Veenstra *et al.* (2006) yang menyatakan bahwa jumlah leukosit secara signifikan meningkat pada pasien dewasa yang terdiagnosis TBC dibandingkan dengan kontrol dan kembali menurun secara signifikan setelah pengobatan. Setelah terapi OAT fase intensif, 24 pasien cenderung mengalami penurunan jumlah leukosit mencapai nilai dalam rentang normal. OAT memiliki mekanisme kerja mengeradikasi bakteri secara masif pada pengobatan fase intensif (Kliegman dan Nelson, 2011). Penurunan leukosit total setelah pengobatan ini kemungkinan dapat disebabkan karena mekanisme kerja dari OAT yang mengeradikasi bakteri pada fase intensif mengakibatkan penurunan kerja sistem imun pada pasien sehingga leukosit total kadarnya terlihat menurun setelah pengobatan.

6.1.1.1 Hitung Leukosit Berdasarkan Usia

Pada penelitian ini tidak terdapat beda selisih hitung leukosit berdasarkan penggolongan usia anak. Esposito, S *et al.* (2013) menyebutkan anak usia dibawah 5 tahun lebih rentan terserang TBC dibandingkan anak yang lebih tua dapat disebabkan oleh sistem imun mereka yang masih imatur. Kemampuan sistem imun anak dalam melakukan fagositosis dan perekrutan sitokin dan komponen darah putih yang kemungkinan lebih rendah dibandingkan orang dewasa, namun masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hal ini (Roy *et al.*, 2019). Meskipun terdapat teori yang mengatakan bahwa sistem imun anak lebih imatur dibandingkan orang dewasa, masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk mengetahui hubungan usia dengan selisih hitung leukosit pada pasien TBC anak.

6.1.1.2 Hitung Leukosit Berdasarkan Status Gizi

Selain usia di bawah 5 tahun, WHO (2014) juga menyebutkan faktor risiko utama TBC pada anak yang lain adalah malnutrisi berat. Pada penelitian oleh Jaganath dan Mupere (2012) tentang TBC anak dan malnutrisi, seringkali malnutrisi dikaitkan dengan *outcome* yang buruk pada pasien TBC anak. Hal ini disebabkan karena malnutrisi mempengaruhi ekspresi genetik dan fungsi imun pada progresivitas TBC pada anak, namun penelitian mengenai mekanisme ini masih terbatas. Hasil perhitungan statistik hitung leukosit berdasarkan penggolongan status gizi anak menunjukkan tidak terdapat beda antara selisih hitung leukosit sebelum dan sesudah pengobatan TBC anak berdasarkan penggolongan status gizi 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 (Roy *et al.*, 2019)

6.1.1.3 Hitung Leukosit Berdasarkan Perbaikan Gejala

Menurut Kemenkes RI (2016), monitoring pengobatan OAT pada TBC anak dilakukan setiap 2 minggu selama fase intensif. Tiap individu ditinjau perbaikan gejala klinisnya, nafsu makan, kepatuhan, dan efek samping pengobatan. Pada penelitian ini, perbaikan gejala ditinjau dari gejala klinis dan perbaikan berat badan, namun tidak terdapat beda antara selisih hitung leukosit sebelum dan sesudah pengobatan pasien yang gejalanya membaik maupun tidak membaik. Hal ini kemungkinan disebabkan karena fase pengobatan yang belum tuntas yaitu belum dilanjutkan hingga fase lanjutan selesai.

6.1.2 Perubahan Hitung Jenis Neutrofil Sebelum dan Sesudah Pengobatan OAT Fase Intensif pada TBC Anak

Pada TBC, neutrofil kemungkinan berperan pada pertahanan lini pertama bersama dengan makrofag alveolar, namun hal ini masih belum diketahui secara jelas. Menurut Lowe *et al* (2012), neutrophilia yang terjadi pada pasien TBC menandakan kegagalan dari sistem imun adaptif. Hal ini dapat menyebabkan perluasan dari nekrosis yang terjadi karena ketidakmampuan neutrofil melawan *M.tuberculosis* sendirian, sehingga yang terjadi adalah meningkatnya produksi sitokin yang dapat merekrut lebih banyak neutrofil ke lesi. Pada penelitian ini, terdapat perbedaan rerata hitung jenis neutrofil sebelum dan sesudah pengobatan, yaitu terdapat penurunan hitung jenis neutrofil setelah pengobatan. 8 pasien yang cenderung mengalami neutrofilia dan sisanya cenderung memiliki hitung jenis neutrofil dalam rentang normal sebelum dilakukan pengobatan. Setelah terapi OAT fase intensif, 25 pasien cenderung mengalami penurunan jumlah neutrofil dengan 20 pasien diantaranya cenderung mengalami penurunan hingga di bawah nilai normal (neutropenia) dan sisanya cenderung kembali ke nilai rentang normal. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh Rakotosamimanana *et al* (2015) yang menyebutkan bahwa terdapat peningkatan yang signifikan nilai hitung jenis neutrofil pada pasien dewasa yang terdiagnosis TBC dan kadarnya menurun secara signifikan setelah pengobatan. Hal ini rupanya juga terjadi pada pasien anak sesuai dengan hasil penelitian. OAT memiliki mekanisme kerja mengeradikasi bakteri secara masif pada pengobatan fase intensif (Kliegman dan Nelson, 2011). Penurunan neutrofil ini kemungkinan dapat disebabkan karena mekanisme kerja dari OAT yang mengeradikasi bakteri pada fase intensif mengakibatkan penurunan kerja sistem imun pada pasien sehingga neutrofil kadarnya terlihat menurun setelah pengobatan.

6.1.2.1 Hitung Jenis Neutrofil Berdasarkan Usia

Pada penelitian ini tidak terdapat beda antara selisih hitung jenis neutrofil sebelum dan sesudah pengobatan TBC anak berdasarkan penggolongan usia anak. Esposito, S *et al* (2013) menyebutkan anak usia dibawah 5 tahun lebih rentan terserang TBC dibandingkan anak yang lebih tua dapat disebabkan oleh sistem imun mereka yang masih imatur. Kemampuan sistem imun anak dalam melakukan fagositosis dan perekrutan sitokin dan komponen darah putih yang kemungkinan lebih rendah dibandingkan orang dewasa, namun masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hal ini. Selain itu, peranan neutrofil terhadap patogenesis TBC juga masih belum jelas (Roy *et al.*, 2019).

6.1.2.2 Hitung Jenis Neutrofil Berdasarkan Status Gizi

Pada penelitian ini tidak terdapat beda antara selisih hitung jenis neutrofil sebelum dan sesudah pengobatan TBC anak berdasarkan penggolongan status gizi anak. Malnutrisi seringkali dikaitkan dengan *outcome* yang buruk pada pasien TBC anak (Jaganath dan Mupere., 2012). Hal ini disebabkan karena malnutrisi mempengaruhi ekspresi genetik dan fungsi imun pada progresivitas TBC pada 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 (Roy *et al.*, 2019) begitu pula perbedaan antar penggolongan status gizi dengan pengaruhnya terhadap respon pengobatan.

6.1.2.3 Hitung Jenis Neutrofil Berdasarkan Perbaikan Gejala

Pada penelitian ini, perbaikan gejala ditinjau dari gejala klinis dan perbaikan berat badan, namun tidak terdapat beda antara selisih hitung jenis

neutrofil sebelum dan sesudah pengobatan pasien yang gejalanya membaik maupun tidak membaik. Neutrofil disebutkan berperan dalam proses akut dalam patogenesis TBC namun mekanismenya masih belum jelas (Roy *et al.*, 2019) sehingga penelitian mengenai hubungan nilai hitung jenis neutrofil dengan perbaikan gejala masih perlu dilakukan lebih lanjut. Selain itu, kemungkinan hal ini juga disebabkan karena fase pengobatan yang belum tuntas yaitu belum dilanjutkan hingga fase lanjutan selesai.

6.1.3 Perubahan Hitung Jenis Limfosit Sebelum dan Sesudah Pengobatan OAT Fase Intensif pada TBC Anak

Limfosit berperan dalam pembentukan sistem imun adaptif pada pasien TBC. Antigen dari *M.tuberculosis* oleh sel penyaji antigen (salah satunya adalah makrofag alveolar) dibawa ke nodus limfatik dan kemudian dipresentasikan ke limfosit (Kumar *et al.*, 2013). Limfosit yang teraktivasi ini kemudian berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel efektor, lalu bermigrasi ke lokasi infeksi untuk eliminasi bakteri. Pada penelitian ini terdapat perbedaan rerata hitung jenis limfosit sebelum dan sesudah pengobatan yaitu hitung jenis limfosit yang meningkat setelah pengobatan. 26 pasien cenderung mengalami limfositosis, 7 pasien cenderung mengalami limfopenia dan sisanya cenderung memiliki hitung jenis limfosit dalam rentang normal sebelum dilakukan pengobatan. Setelah terapi OAT fase intensif, 23 pasien cenderung mengalami peningkatan hitung jenis limfosit. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Veenstra, *et al* (2006) yang menyebutkan bahwa sel limfosit menurun secara signifikan pada pasien yang terdiagnosis TBC dan meningkat secara signifikan setelah pengobatan. Peningkatan ini, seperti disebutkan oleh Siswani, R (2017) menunjukkan adanya proliferasi dan ekspansi dari limfosit sehingga kadarnya dapat terlihat meningkat saat dilakukan pemeriksaan darah lengkap. Proliferasi

dari sel limfosit ini salah satunya dipicu oleh sitokin Interleukin-2 (IL-2) (Abbas *et al.*, 2016).

6.1.3.1 Hitung Jenis Limfosit Berdasarkan Usia

Gasparoni *et al* (2003) menyebutkan presentasi limfosit pada bayi baru lahir secara signifikan lebih tinggi dibandingkan dengan anak usia 3-10 tahun dan orang dewasa meski sistem imun bayi di bawah usia 5 tahun masih imatur. Hal ini belum cukup membuktikan bahwa terdapat perbedaan reaksi sistem imun terhadap infeksi TBC pada anak berdasarkan penggolongan usia karena pada penelitian ini tidak terdapat beda hitung jenis limfosit berdasarkan penggolongan usia.

6.1.3.2 Hitung Jenis Limfosit Berdasarkan Status Gizi

Pada penelitian ini tidak terdapat beda antara selisih hitung jenis limfosit sebelum dan sesudah pengobatan TBC anak berdasarkan penggolongan status gizi anak. Jaganath dan Mupere (2012) menyatakan bahwa status gizi dapat berpengaruh terhadap *outcome* TBC pada anak yaitu anak dengan malnutrisi cenderung memiliki *outcome* yang buruk. Hal ini disebabkan karena malnutrisi mempengaruhi ekspresi genetik dan fungsi imun pada progresivitas TBC pada anak, namun penelitian mengenai mekanisme ini masih terbatas.

6.1.3.3 Hitung Jenis Limfosit Berdasarkan Perbaikan Gejala

Pada penelitian ini tidak terdapat beda selisih hitung jenis limfosit berdasarkan perbaikan gejala. Hal ini kemungkinan disebabkan karena fase pengobatan yang belum tuntas yaitu belum dilanjutkan hingga fase lanjutan selesai. Limfosit berperan dalam sistem imun adaptif dalam pertahanan tubuh pasien terhadap infeksi TBC pada anak yang mana sistem imunnya masih imatur,

namun penelitian mengenai perbedaan nilai hitung limfosit setelah pengobatan pasien dengan perbaikan gejala dan tanpa perbaikan gejala masih perlu dilakukan lebih lanjut.

6.1.4 Perubahan Hitung Jenis Monosit Sebelum dan Sesudah Pengobatan OAT Fase Intensif pada TBC Anak

Pada penelitian ini tidak terdapat beda rerata hitung jenis monosit sebelum dan sesudah pengobatan. 16 pasien cenderung mengalami monositosis, 1 pasien dengan nilai monosit di bawah normal, dan sisanya dalam batas rentang normal sebelum pasien dilakukan terapi OAT fase intensif, sedangkan setelah dilakukan terapi OAT fase intensif, 21 pasien hitung jenis monositnya cenderung menurun dan sisanya meningkat. Pada patogenesis TBC, monosit berperan baik dalam fase awal maupun fase lanjutan. (Lowe *et al.*, 2012). Pada penelitian oleh Sampath *et al* (2018), infeksi TBC pada orang dewasa menyebabkan adanya perbanyakan dari monosit yang kemudian akan menurun dengan pengobatan OAT, seperti yang dikatakan oleh Veenstra *et al* (2006) bahwa terdapat hitung monosit absolut yang meningkat pada pasien dewasa yang terdiagnosis TBC namun menurun secara signifikan setelah dilakukan pengobatan. Nilai hitung jenis monosit pada anak dengan TBC yang tidak menurun ini dapat disebabkan karena adanya beberapa pasien yang memiliki hitung jenis monosit yang masuk kategori *outlier* dan nilai ekstrem. Hal ini juga dapat disebabkan oleh pengobatan TBC yang belum selesai sehingga belum terlihat perubahan hitung jenis monosit pada pasien TBC anak.

6.1.4.1 Hitung Jenis Monosit Berdasarkan Usia

Pada penelitian ini tidak terdapat beda hitung jenis monosit pada pasien TBC anak berdasarkan penggolongan usia anak. Meskipun terdapat teori yang mengatakan bahwa sistem imun anak lebih imatur dibandingkan orang dewasa,

namun tidak terdapat perbedaan selisih hitung jenis monosit sebelum dan sesudah dilakukan pengobatan berdasarkan tiap-tiap penggolongan usia anak.

Kemampuan sistem imun anak dalam melakukan fagositosis dan perekutan sitokin dan komponen darah putih yang kemungkinan lebih rendah dibandingkan orang dewasa, namun masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hal ini (Roy *et al.*, 2019).

6.1.4.2 Hitung Jenis Monosit Berdasarkan Status Gizi

Pada penelitian ini tidak terdapat beda hitung jenis monosit pasien TBC anak berdasarkan status gizi. Sejauh ini belum terdapat penelitian mengenai hitung jenis monosit pada pasien TBC anak berdasarkan status gizi. Jaganath dan Mupere (2012) menyebutkan seringkali malnutrisi dikaitkan dengan *outcome* yang buruk pada pasien TBC anak. Hal ini disebabkan karena malnutrisi mempengaruhi ekspresi genetik dan fungsi imun pada progresivitas TBC pada anak, namun penelitian mengenai mekanisme ini masih terbatas.

6.1.4.3 Hitung Jenis Monosit Berdasarkan Perbaikan Gejala

Pada penelitian ini tidak terdapat beda hitung jenis monosit pada pasien TBC anak berdasarkan perbaikan gejala. Monosit berperan dalam respon imun inat dan menjadi pengantar dalam respon imun adaptif pada infeksi TBC anak, namun penelitian mengenai perbedaan nilai hitung jenis monosit setelah pengobatan pasien dengan perbaikan gejala dan tanpa perbaikan gejala masih perlu dilakukan lebih lanjut.

6.2 Implikasi Hasil Penelitian

Dari penelitian ini, dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan jumlah dan hitung jenis leukosit (kecuali hitung jenis monosit) sebelum dan sesudah pengobatan OAT fase intensif pada TBC anak, sedangkan berdasarkan

penggolongan status gizi, usia dan perbaikan gejala, tidak terdapat beda antara selisih jumlah dan hitung jenis leukosit pada pasien TBC anak sebelum dan sesudah pengobatan OAT fase intensif.

6.3 Keterbatasan Penelitian

1. Pada penelitian ini, gejala klinis beberapa pasien sebelum pengobatan tidak dievaluasi kembali setelah pengobatan, sehingga sulit dievaluasi apakah terdapat perbaikan atau tidak.
2. Pada penelitian ini, pasien yang menyetujui untuk diteliti banyak yang tidak kembali ke RSSA untuk dilakukan pemeriksaan darah kembali setelah pengobatan, sehingga mengurangi jumlah subjek penelitian.



BAB 7 PENUTUP

7.1 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.

7.2 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

Abbas, A., Lichtman, A., Pillai, S. 2016. *Imunologi Dasar Abbas: Fungsi dan Kelainan Sistem Imun*, Edisi 5, oleh Handono Kalim. Singapur: Elsevier

Bain, B.J., Bates, I., Laffan, MA. 2017. *Dacie and Lewis Practical Haematology* (12th ed.). London: Elsevier

Becker, P.-H., Fenneteau, O., & Da Costa, L. (2015). *Performance evaluation of the Sysmex XN-1000 hematology analyzer in assessment of the white blood cell count differential in pediatric specimens. International Journal of Laboratory Hematology, 38(1), 54–63.* doi:10.1111/ijlh.12436

Carroll, KC., Morse, SA., Mietzner, T., Miller, S. 2016. *Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology*. 27th Ed. United States: McGraw-Hill Education.

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.

Desai, SP., Isa-Pratt, S. 2000. *Clinical's Guide to Laboratory Medicine: A Practical Approach*. United States: Lexi-Comp Inc.

Devrim, I., Aktürk, H., Bayram, N., Apa, H., Tulumoğlu, S., Devrim, F., Erdem, T., Gulfidan, G., Ayhan, Y., Tamsel, I., Can, D., ... Alper, H. (2014). Differences between pediatric extra-pulmonary and pulmonary tuberculosis: a warning sign for the future. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases, 6(1), e2014058.* doi:10.4084/MJHID.2014.058

Dotulong, J., Sapulete, M.R. and Kandou, G.D., 2015. Hubungan Faktor Risiko Umur, Jenis Kelamin dan Kepadatan Hunian dengan Kejadian Penyakit TB Paru di Desa Wori Kecamatan Wori. *Jurnal Kedokteran Komunitas dan Tropik, 3(2)*.

Esposito, S., Tagliabue, C., & Bosis, S. 2013. Tuberculosis in children. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases, 5(1), e2013064.* doi:10.4084/MJHID.2013.064

Fishman AP., Elias, JA., Fishman JA., Grippi, MA., Senior, RM., Pack, AI. 2008. *Fishman's Pulmonary Disease and Disorders*. United States: McGraw-Hill

Gasparoni, A., Ciardelli, L., Avanzini, A., Castellazzi, A.M., Carini, R., Rondini, G. and Chirico, G., 2003. Age-related changes in intracellular TH1/TH2 cytokine production, immunoproliferative T lymphocyte response and natural killer cell activity in newborns, children and adults. *Neonatology, 84(4), p.297.*

Keohane, EM., Smith, LJ., Walenga, JM. 2016. *Rodak's Hematology: Clinical principles and applications* (5th ed.). St. Louis, Mo.: Elsevier Saunders.

Kesehatan, D., 2013. Profil Kesehatan Provinsi Jawa Timur Tahun 2008.

Kementerian Kesehatan RI. 2014. InfoDATIN: Kondisi Pencapaian Program Kesehatan Anak Indonesia. Jakarta Selatan: Kemenkes RI Pusat Data dan Informasi.

Kementerian Kesehatan RI. 2016. Petunjuk Teknis Manajemen dan Tatalaksana TB Anak. Jakarta: Kemenkes RI Direktorat Jenderal Pencegahan dan Pengendalian Penyakit.

Kementerian Kesehatan RI. 2018. *InfoDATIN: Tuberkulosis*. Jakarta Selatan: Kemenkes RI Pusat Data dan Informasi.

Kliegman, R., Nelson, WE. 2011. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th Ed. Philadelphia: Elsevier.

Kumar, V., Abbas, A., Aster, J. 2013. *Robbin's Basic Pathology*. Canada: Elsevier.

Lowe, D. M., Redford, P. S., Wilkinson, R. J., O'Garra, A., & Martineau, A. R. 2012. Neutrophils in tuberculosis: friend or foe?. *Trends in immunology*, 33(1), 14-25.

Marais BJ, Ayles H, Graham SM, Godfrey-Faussett P. 2009. Screening and preventive therapy for tuberculosis. *Clin Chest Med*. 2009; 30: 827–846. doi: 10.1016/j.ccm.2009.08.012 PMID: 19925970

Marais, B. J., & Schaaf, H. S. 2014. Tuberculosis in children. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 4(9), a017855. doi:10.1101/cshperspect.a017855

Mehta, AB., Hoffbrand, AV. 2008. *At a Glance Hematologi* (Edisi Kedua). Jakarta: Erlangga.

Newton, S. M., Brent, A. J., Anderson, S., Whittaker, E., & Kampmann, B. (2008). Paediatric tuberculosis. *The Lancet infectious diseases*, 8(8), 498-510.

Rahajoe dan Nastiti. 2008. *Ikatan Dokter Anak Indonesia: Pedoman Nasional Tuberkulosis Anak*. Jakarta: Widya Medika.

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.

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.

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

Schaaf, S. dan Zumla, A. 2009. *Tuberculosis: A Comprehensive Clinical Reference*. UK: Elsevier.

Setiati, S., dkk. 2015. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam Jilid I Edisi VI*. Jakarta: Interna Publishing.

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.

Van Deun, A., Hamid Salim, A., Cooreman, E., Daru, P., Das, A.P.K., Aung, K.J.M. and Rieder, H.L., 2004. Scanty AFB smears: what's in a name?. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 8(7), pp.816-823.

VanVoorhis, C.W. and Morgan, B.L., 2007. Understanding power and rules of thumb for determining sample sizes. *Tutorials in quantitative methods for psychology*, 3(2), pp.43-50.

Veedu, P. T., Bhalla, A. S., Vishnubhatla, S., Kabra, S. K., Arora, A., Singh, D., & Gupta, A. K. (2013). Pediatric vs adult pulmonary tuberculosis: A retrospective computed tomography study. *World journal of clinical pediatrics*, 2(4), 70-6. doi:10.5409/wjcp.v2.i4.70

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>

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.

WHO Global Epidemiology of Childhood TB. Available at http://www.who.int/tb/advisory_bodies/impact_measurement_taskforce/meetings/global_consultation_doc08a_who_methods_children.pdf. Accessed on April 9th, 2018.

WHO Tuberculosis Fact Sheets Detail. Available at <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>. Accessed on November 5th, 2018.

WHO Tuberculosis Fact Sheet no. 104. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/>. Accessed on April 9th, 2018.