

**PERBEDAAN KADAR HEMOGLOBIN, INDEKS ERITROSIT, DAN RED CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW) SEBELUM DAN SESUDAH TERAPI INTENSIF PADA TUBERKULOSIS ANAK**

**TUGAS AKHIR**

**Untuk Memenuhi Persyaratan  
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh:

**Luluk Maisaroh  
NIM 165070101111051**

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

**DAFTAR ISI**

Halaman

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 .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus .....	5
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
1.4.1 Manfaat Akademik .....	5
1.4.2 Manfaat Praktis .....	5

**BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA**

2.1 Epidemiologi Tuberkulosis Anak .....	6
2.2 Tuberkulosis Anak .....	7
2.3 Patogenesis Tuberkulosis Anak .....	7
2.4 Diagnosis Tuberkulosis Anak .....	11
2.4.1 Gejala Tuberkulosis pada Anak .....	11
2.4.2 Pemeriksaan untuk Diagnosis Tuberkulosis Anak .....	12
2.4.2.1 Pemeriksaan Bakteriologis .....	12
2.4.2.2 Pemeriksaan Penunjang .....	14



2.4.2.3 Sistem Skor.....	15
2.4.3 Alur Diagnosis Tuberkulosis Anak .....	16
2.5 Tatalaksana Tuberkulosis Anak .....	18
2.5.1 Obat Anti Tuberkulosis (OAT) .....	18
2.6 Pemantauan Respon Pengobatan Tuberkulosis Anak (Monitoring) .....	20
2.7 Efek Samping OAT.....	22
2.8 Hemoglobin .....	24
2.9 Indeks Eritrosit .....	25
2.9.1 MCV ( <i>Mean Corpuscular Volume</i> ) .....	25
2.9.2 MCH ( <i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i> ) .....	26
2.9.3 MCHC ( <i>Mean Corpuscular Hemoglobin Centration</i> ) .....	26
2.10 <i>Red Cell Distribution Width</i> (RDW) .....	28
2.11 Anemia Pada Tuberkulosis .....	29
<b>BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN</b>	
3.1 Kerangka Konsep Penelitian .....	32
3.2 Hipotesis Penelitian .....	33
<b>BAB 4 METODE PENELITIAN</b>	
4.1 Rancangan Penelitian .....	34
4.2 Populasi dan Subjek Penelitian .....	34
4.2.1 Minimal Jumlah Subjek Penelitian .....	35
4.3 Tempat dan Waktu Penelitian .....	35
4.4 Variabel Penelitian .....	35
4.4.1 Variabel Bebas .....	35
4.4.2 Variabel Terikat .....	35
4.5 Definisi Operasional .....	36
4.6 Bahan dan Alat Penelitian .....	37
4.7 Metode Pengumpulan Data .....	38
4.7.1 Prosedur Penelitian.....	39
4.8 Pengolahan Data .....	40

**BAB 5 HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA**

5.1 Karakteristik Subjek Penelitian ..... 41

5.2 Perbedaan Kadar Hb, Indeks Eritrosit, dan RDW Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif ..... 42

**BAB 6 PEMBAHASAN**

6.1 Pembahasan Hasil Penelitian ..... 46

6.1.1 Perbedaan Kadar Hb, Indeks Eritrosit, dan RDW Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif ..... 51

6.1.2 Kadar Hb Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif Berdasarkan Usia, Status Gizi dan Perbaikan Gejala Klinis ... 52

6.1.3 Kadar Indeks Eritrosit Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif Berdasarkan Usia, Status Gizi dan Perbaikan Gejala Klinis .. 54

6.1.4 Kadar RDW Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif Berdasarkan Usia, Status Gizi dan Perbaikan Gejala Klinis ... 55

6.2 Implikasi Terhadap Bidang Kedokteran ..... 58

6.3 Keterbatasan Penelitian ..... 58

**BAB 7 PENUTUP**

7.1 Kesimpulan ..... 59

7.2 Saran ..... 59

**DAFTAR PUSTAKA** ..... 60

**LAMPIRAN** ..... 64



HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

PERBEDAAN KADAR HEMOGLOBIN, INDEKS ERITROSIT, DAN *RED CELL DISTRIBUTION WIDTH* (RDW) SEBELUM DAN SESUDAH TERAPI INTENSIF PADA TUBERKULOSIS ANAK

Oleh:

Luluk Maisaroh  
NIM 165070101111051

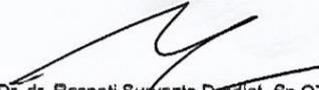
Telah diuji pada

Hari : Selasa

Tanggal : 12 November 2019

dan dinyatakan lulus oleh:

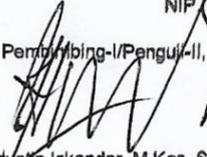
Penguji-I

  
Prof. Dr. dr. Respati Suryanto Pradja, Sp.OT(K)

NIP. 195404151981031017

Pembimbing-I/Penguji-II,

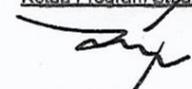
Pembimbing-II/Penguji-III,

  
dr. Adyatin Iskandar, M.Kes., Sp.PK(K)  
NIP. 197308171999032001

  
dr. Ery Oliviano, Sp.A(K)  
NIP. 197309152014101001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran,

  
dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K)

NIP. 196310221996012001

**ABSTRAK**

Maisaroh, Luluk. 2019. *Perbedaan Kadar Hemoglobin, Indeks Eritrosit, dan Red Cell Distribution Width (RDW) Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif pada Tuberkulosis Anak*. Tugas Akhir, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Agustin Iskandar, M.Kes., Sp.PK(K) (2) dr. Ery Olivianto, Sp.A(K).

Tuberkulosis (TBC) masih menjadi masalah kesehatan di dunia. Menurut *Global Tuberculosis Report 2018*, Indonesia berada pada peringkat ke-3 (8%) negara dengan beban TBC yang tinggi (*high burden countries*). Proporsi kasus TBC anak di Indonesia meningkat dari 7,16 % pada tahun 2014 menjadi 10,08 % pada tahun 2017. Pengobatan fase intensif pada TBC anak diberikan setiap hari selama 2 bulan pertama menggunakan regimen terapi Isoniazid, Rifampisin, dan Pirazinamid. Pengobatan TBC dapat menimbulkan gangguan hematologi berupa anemia karena proses inflamasi TBC, malnutrisi maupun efek samping obat anti-TBC. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui perbedaan kadar Hemoglobin, Indeks Eritrosit dan *Red Cell Distribution Width (RDW)* sebelum dan sesudah terapi intensif pada TBC anak. Penelitian ini menggunakan desain observasional analitik dengan pendekatan kohort. Didapatkan 30 pasien anak dengan TBC paru baru dan diikuti selama 2 bulan. Hasil penelitian menunjukkan subjek penelitian terbanyak adalah laki-laki ( $n = 18$ ), usia kurang dari 5 tahun ( $n = 15$ ) dan status gizi baik ( $n = 16$ ). Tidak didapatkan perbedaan kadar Hemoglobin, Indeks Eritrosit dan RDW sebelum dan sesudah terapi intensif (nilai  $p$  berturut-turut 0,750; 0,646; 0,239; 0,054; dan 0,271,  $\alpha < 0,05$ ). Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian OAT standar pada anak tidak menyebabkan efek samping.

Kata kunci: Anak, Hemoglobin, Indeks Eritrosit, RDW, Terapi intensif, Tuberkulosis

**ABSTRACT**

Maisaroh, Luluk. 2019. *Differences in Hemoglobin Levels, Red Blood Cell (RBC) Indices, and Red Cell Distribution Width (RDW) Before and After Intensive Therapy of Childhood Tuberculosis*. Final Assignment, Medical Program, Faculty of Medicine, Brawijaya University. Supervisors: (1) dr. Agustin Iskandar, M.Kes., Sp.PK(K) (2) dr. Ery Olivianto, Sp.A(K).

Tuberculosis (TB) is still a health problem in the world. According to the 2018 Global Tuberculosis Report, Indonesia is ranked 3rd (8%) of countries with high TB burden (high burden countries). The proportion of cases of TB in children in Indonesia increased from 7.16% in 2014 to 10.08% in 2017. Intensive phase treatment in pediatric TB is given every day for the first 2 months using isoniazid, rifampicin, and pirazinamid treatment regimens. TB treatment can cause hematological disorders in the form of anemia due to the inflammatory process of tuberculosis, malnutrition and the side effects of anti-TB drugs. The purpose of this study was to determine differences in hemoglobin levels, RBC Indices and Red Cell Distribution Width (RDW) before and after intensive therapy in pediatric tuberculosis. This study uses an observational analytic design with a cohort approach. There were 30 pediatric patients with new pulmonary tuberculosis and were followed for 2 months. The results showed the most research subjects were male (n = 18), age less than 5 years (n = 15) and good nutritional status (n = 16). There were no differences in hemoglobin levels, Erythrocyte Index and RDW before and after intensive therapy (p values respectively 0.750; 0.646; 0.239; 0.054; and 0.271,  $\alpha < 0.05$ ). This shows that giving standard OAT to children does not cause side effects.

**Keywords:** Children, Hemoglobin, Intensive therapy, RBC Indices, RDW, Tuberculosis

**BAB 1****PENDAHULUAN****1.1 Latar Belakang**

Tuberkulosis (TBC) pada anak merupakan salah satu penyebab kesakitan dan kematian pada anak usia 0-14 tahun (Kemenkes, 2018). Secara global, TBC adalah salah satu dari 10 penyebab kematian di dunia, sekitar 10 juta orang terkena TBC pada tahun 2017 dengan penyebaran 5,8 juta laki-laki; 3,2 juta wanita dan 1 juta anak-anak (WHO, 2018).

Menurut *Global Tuberculosis Report 2018*, Indonesia termasuk dalam 30 negara dengan beban TBC yang tinggi (*high burden countries*), Indonesia berada pada peringkat ke-3 dengan presentasi 8%, setelah India (27%) dan China (9%), posisi ini turun dibandingkan pada tahun 2016 dimana Indonesia berada pada peringkat ke-2 setelah India (WHO, 2018).

Dari 1,0 juta anak-anak yang terkena TBC pada tahun 2017, sebanyak 233.000 anak meninggal (WHO, 2018). Proporsi kasus TBC anak diantara semua kasus TBC di Indonesia pada tahun 2010 adalah 9,4%, kemudian menjadi 8,5% pada tahun 2011; 8,2% pada tahun 2012; 7,9% pada tahun 2013; 7,16% pada tahun 2014; 9% pada tahun 2015 dan 10,08% pada tahun 2017 (Kemenkes, 2018). Jika dilihat dari presentasi kasus TBC anak tersebut, cenderung terdapat peningkatan yang signifikan dalam 3 tahun terakhir dari tahun 2014 sebesar 7,16% menjadi 10,08% pada tahun 2017, dapat dikatakan kasus TBC anak di Indonesia masih sangat tinggi dan merupakan tahun dengan kasus TBC anak tertinggi selama 8 tahun terakhir dengan presentase kasus 10,08%.

Proporsi kasus TBC anak di Indonesia bervariasi antar provinsi, lima provinsi dengan TBC anak tertinggi pada tahun 2017 yaitu Jawa Barat (11.742 kasus), DKI Jakarta (5.047 kasus), Jawa Tengah (4.812 kasus), Jawa Timur (3.051 kasus) dan Papua (1.444 kasus) sedangkan Gorontalo merupakan provinsi dengan kasus TBC anak terendah yaitu 17 kasus (Kemenkes, 2018).

Seorang penderita TBC paru dapat mengalami kelainan hematologi seperti anemia, agranulositosis, eosinofilia dan trombositopenia yang disebabkan karena proses infeksi TBC, efek samping OAT atau kelainan dasar hematologis yang sudah ada sebelumnya dan defisiensi asupan makanan (Oehadian, 2009).

Pemberian OAT Isoniazid dan Pirazinamid dapat menimbulkan defisiensi vitamin B6 sehingga menyebabkan anemia mikrositik hipokromik, dan pemberian OAT Isoniazid dan Rifampisin dapat menyebabkan anemia hemolitik dengan mekanisme kompleks imun, sehingga mengakibatkan lisisnya eritrosit (Istiantoro dan Setiabudy, 2012). Penelitian yang dilakukan oleh Sinha *et al* (2013) mengatakan bahwa efek samping pemberian OAT yang paling banyak dialami adalah gastrointestinal (mual dan muntah) sebanyak 53,52%. Efek samping tersebut kemungkinan dapat menyebabkan penderita TBC mengalami penurunan nafsu makan sehingga mempengaruhi asupan gizi yang berpengaruh pada proses eritropoiesis (Thuraidah *et al.*, 2017).

Defisiensi asupan makanan akan mempengaruhi proses eritropoiesis yaitu suatu produksi sel darah merah oleh sumsum tulang (Ulfi, 2015). Dalam berbagai studi menunjukkan bahwa penderita TBC memiliki status gizi yang lebih rendah dari pada mereka yang sehat (Purnasari, 2011). Penderita TBC dengan status gizi yang buruk memiliki kadar Hemoglobin (Hb) lebih rendah dibandingkan dengan penderita TBC yang memiliki status gizi yang baik (Purnasari, 2011).

Banyak penelitian memperlihatkan penyebab anemia pada TBC dikarenakan penekanan eritropoiesis oleh mediator inflamasi yaitu IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  (Nasution, 2015), yang dapat mengakibatkan pengikatan zat besi oleh lektoferin granulosit sehingga terjadi depresi eritropoiesis, dan gangguan metabolisme besi (Heri dan Imam, 2007). Anemia penyakit kronis dengan gambaran normositik normokromik yang merupakan salah satu penyebab tersering anemia pada penderita TBC (Fleming *et al.*, 2003).

Status anemia seseorang dapat dinilai melalui pemeriksaan kadar Hb, Indeks Eritrosit dan *Red Cell Distribution Width* (RDW). Terjadinya anemia pada penderita TBC sangat berkontribusi besar pada tingkat *morbidity* dan *mortality* dari perjalanan penyakit TBC, dimana telah banyak penelitian yang melaporkan prevalensi tinggi anemia pada TBC dikaitkan dengan perburukan hasil klinis dan peningkatan risiko kematian (Isanaka *et al.*, 2012).

Namun, disisi lain pengobatan pada TBC anak sangat diperlukan untuk membunuh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan mencegah kekambuhan, pengobatan TBC terdiri dari fase intensif dan fase lanjutan (Kemenkes, 2016). Pengobatan fase intensif diberikan setiap hari selama 2 bulan pertama, dimaksudkan agar secara efektif menurunkan jumlah bakteri yang ada dalam tubuh penderita TBC anak (Thuraidah *et al.*, 2017). Pemberian OAT pada fase intensif anak dengan BTA negatif menggunakan paduan INH, Rifampisin, dan Pirazinamid diikuti pemberian Rifampisin dan INH pada 4 bulan fase lanjutan (Kemenkes, 2016).

Kelainan hematologis dapat dijadikan pertimbangan dalam pemilihan OAT, pemantauan aktivitas penyakit serta sebagai pemeriksaan penunjang untuk menilai respon pengobatan (Oehadian, 2009). Pada pasien TBC, peningkatan

kadar Hb sebagai penanda dari respon pengobatan (Al-Omar *et al.*, 2014). Respon pengobatan dikatakan baik apabila gejala klinis yang terdapat pada awal diagnosis berkurang atau membaik, yaitu nafsu makan dan berat badan meningkat, demam menghilang dan batuk berkurang (Kemenkes, 2016).

Pengukuran kadar Hemoglobin, Indeks Eritrosit dan RDW sebelum dan sesudah fase intensif pengobatan pada TBC anak jarang dilakukan di Indonesia.

Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian untuk melihat adanya perbedaan kadar Hemoglobin, Indeks Eritrosit dan RDW sebelum dan sesudah terapi intensif TBC pada anak, sehingga dapat diketahui apakah pemberian OAT menimbulkan gangguan hematologi atau tidak.

## 1.2 Rumusan Masalah

Apakah terdapat perbedaan kadar Hemoglobin, Indeks Eritrosit dan *Red Cell Distribution Width* sebelum dan sesudah pemberian terapi intensif pada Tuberkulosis anak?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui perbedaan kadar Hemoglobin, Indeks Eritrosit dan *Red Cell Distribution Width* sebelum dan sesudah pemberian terapi intensif pada Tuberkulosis anak.

### 1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengukur kadar Hemoglobin, Indeks Eritrosit dan *Red Cell Distribution Width* sebelum pemberian terapi obat anti Tuberkulosis pada TBC anak.
2. Mengukur kadar Hemoglobin, Indeks Eritrosit dan *Red Cell Distribution Width* sesudah pemberian terapi obat anti Tuberkulosis pada TBC anak.
3. Menganalisis perbedaan kadar Hemoglobin, Indeks Eritrosit dan *Red Cell Distribution Width* sebelum dan sesudah pemberian terapi obat anti Tuberkulosis pada TBC anak.
4. Mengetahui efek samping pemberian terapi obat anti Tuberkulosis fase intensif pada TBC anak, berdasarkan kadar Hemoglobin, Indeks Eritrosit dan *Red Cell Distribution Width*.

### 1.4 Manfaat Penelitian

#### 1.4.1 Manfaat Akademik

Sebagai sumber informasi dan acuan pembelajaran mengenai perbedaan kadar Hemoglobin, Indeks Eritrosit dan *Red Cell Distribution Width* sebelum dan sesudah terapi intensif sebagai indikator efek samping terapi OAT fase intensif pada Tuberkulosis anak.

#### 1.4.2 Manfaat Praktis

Dapat menjadi rujukan bagi tenaga kesehatan dalam monitoring kadar Hemoglobin, Indeks Eritrosit dan *Red Cell Distribution Width* sebelum dan sesudah terapi intensif pada Tuberkulosis anak, sehingga bisa dijadikan indikator terjadinya efek samping terapi fase intensif pada Tuberkulosis anak.

## BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Epidemiologi Tuberkulosis Anak

Tuberkulosis adalah salah satu dari 10 penyebab kematian di dunia, sekitar 10 juta orang terkena TBC pada tahun 2017 dengan penyebaran 5,8 juta laki-laki; 3,2 juta wanita dan 1,0 juta anak-anak (WHO, 2018). Menurut *Global Tuberculosis Report 2018*, Indonesia termasuk dalam 30 negara dengan beban TBC yang tinggi (*high burden countries*), Indonesia berada pada peringkat ke-3 dengan presentasi 8%, setelah India (27%) dan China (9%), posisi ini turun dibandingkan pada tahun 2016 Indonesia berada pada peringkat ke-2 setelah India (WHO, 2018).

Dari 1 juta anak-anak yang terkena TBC pada tahun 2017, sebanyak 233.000 anak meninggal (WHO, 2018). Proporsi kasus TBC anak diantara semua kasus TBC di Indonesia pada tahun 2010 adalah 9,4%, kemudian menjadi 8,5% pada tahun 2011; 8,2% pada tahun 2012; 7,9% pada tahun 2013; 7,16% pada tahun 2014; 9% pada tahun 2015 dan 10,08% pada tahun 2017 (Kemenkes, 2018). Jika dilihat dari presentasi kasus TBC anak tersebut, cenderung terdapat peningkatan yang signifikan dalam 3 tahun terakhir dari tahun 2014 sebesar 7,16% menjadi 10,08% pada tahun 2017, dapat dikatakan kasus TBC anak di Indonesia masih sangat tinggi dan merupakan tahun dengan kasus TBC anak tertinggi selama 8 tahun terakhir dengan presentase kasus 10,08%.

Proporsi kasus TBC anak di Indonesia bervariasi antar provinsi, lima provinsi dengan TBC anak tertinggi pada tahun 2017 yaitu Jawa Barat (11.742 kasus), DKI Jakarta (5.047 kasus), Jawa Tengah (4.812 kasus), Jawa Timur (3.051

kasus) dan Papua (1.444 kasus) sedangkan Gorontalo merupakan provinsi dengan kasus TBC anak terendah yaitu 17 kasus (Kemenkes, 2018).

## 2.2 Tuberkulosis Anak

Tuberkulosis adalah penyakit menular yang disebabkan oleh kuman TBC (*Mycobacterium tuberculosis*). *Mycobacterium tuberculosis* merupakan bakteri berbentuk batang berwarna merah dengan panjang 1-10 mikron, dan lebar 0,2-0,6 mikron, tahan terhadap suhu antara 4 °C hingga minus 70 °C, bersifat tahan asam dalam pewarnaan dengan metode Ziehl Neelsen yaitu apabila sekali diwarnai dengan larutan asam alkohol memiliki daya tahan terhadap upaya penghilangan zat warna tersebut. *Mycobacterium tuberculosis* memerlukan media khusus untuk biakan, antara lain seperti Lowenstein Jensen. Sebagian besar kuman TBC menyerang paru-paru, tetapi juga dapat mempengaruhi organ tubuh lainnya (Kemenkes, 2016).

Tuberkulosis pada anak adalah penyakit Tuberkulosis yang menyerang anak usia 0 -14 tahun. Cara penularan TBC pada anak disebabkan penularan dari pasien TBC paru BTA positif, baik pasien TBC dewasa maupun anak melalui percikan atau *droplet*. Faktor risiko penularan TBC pada anak tergantung dari tingkat penularan, lama pajanan dan daya tahan tubuh anak (Kemenkes, 2014).

## 2.3 Patogenesis Tuberkulosis Anak

Paru-paru merupakan *port d'entree* lebih dari 98 % kasus infeksi TBC. Kuman TBC dalam percik renik (*droplet nuclei*) yang ukurannya sangat kecil (<5 µm) akan terhirup dan dapat mencapai alveolus. Pada sebagian kasus, kuman TBC tidak dapat dihancurkan seluruhnya oleh mekanisme imunologis nonspesifik, sehingga sebagian kecil kuman TBC yang tidak dapat dihancurkan tersebut akan

terus berkembang biak di dalam makrofag, terjadinya lisis dari makrofag akan membentuk lesi di tempat tersebut yang disebut fokus primer Ghon (Rahajoe dan Setyanto, 2013).

Dari fokus primer Ghon, kuman TBC menyebar melalui saluran limfe menuju kelenjar limfe regional, yaitu kelenjar limfe yang mempunyai saluran limfe ke lokasi fokus primer. Penyebaran ini menyebabkan terjadinya inflamasi pada saluran limfe (limfangitis) dan kelenjar limfe (limfadenitis) yang terkena. Jika fokus primer terletak di lobus bawah atau tengah, kelenjar limfe yang akan terlibat adalah kelenjar limfe parahilus (perihiler), sedangkan jika fokus primer terletak di apeks paru yang akan terlibat adalah kelenjar paratrakeal. Gabungan antara fokus primer, limfangitis dan limfadenitis dinamakan kompleks primer (Nasution, 2015).

Waktu yang diperlukan sejak masuknya kuman TBC hingga terbentuknya kompleks primer secara lengkap disebut sebagai masa inkubasi. Hal ini berbeda dengan pengertian masa inkubasi pada proses infeksi lain, yaitu waktu yang diperlukan sejak masuknya kuman hingga timbulnya gejala penyakit. Masa inkubasi TBC bervariasi selama 2-12 minggu, biasanya berlangsung selama 4-8 minggu, kuman berkembang biak hingga mencapai jumlah  $10^3 - 10^4$ , yaitu jumlah yang cukup untuk merangsang respon imunitas seluler (Kemenkes, 2016).

Setelah imunitas selular terbentuk, fokus primer di jaringan paru biasanya akan mengalami resolusi secara sempurna membentuk fibrosis atau kalsifikasi setelah terjadi nekrosis perkejuan dan enkapsulasi. Kelenjar limfe regional juga akan mengalami fibrosis dan enkapsulasi, tetapi penyembuhannya biasanya tidak sesempurna fokus primer di jaringan paru. Kuman TBC dapat tetap hidup dan menetap selama bertahun-tahun dalam kelenjar ini, tetapi tidak menimbulkan gejala sakit TBC (Rahajoe dan Setyanto, 2013).

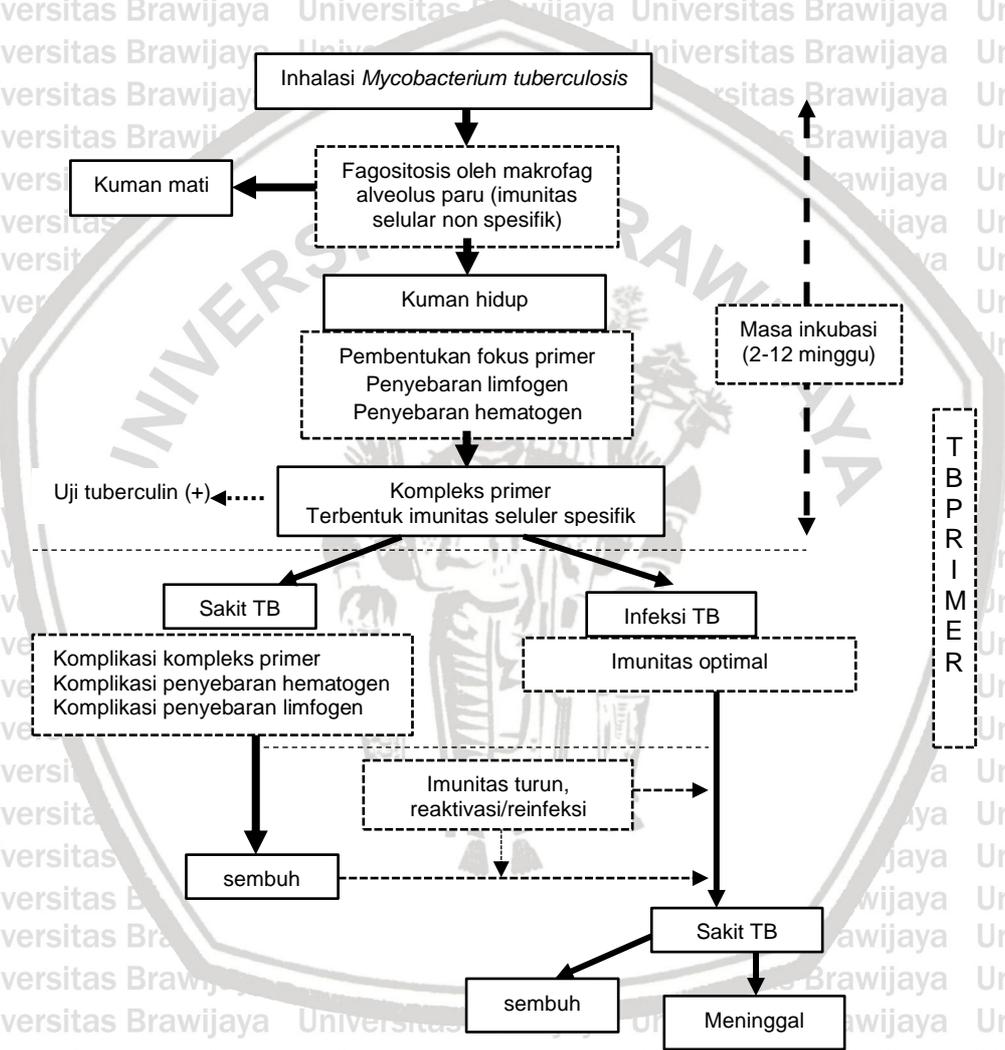
Selama masa inkubasi, sebelum terbentuknya imunitas selular, dapat terjadi penyebaran limfogen dan hematogen. Pada penyebaran limfogen, kuman menyebar ke kelenjar limfe regional membentuk kompleks primer, atau berlanjut menyebar secara limfohematogen. Dapat juga terjadi penyebaran hematogen langsung, yaitu kuman masuk ke dalam sirkulasi darah dan menyebar ke seluruh tubuh. Adanya penyebaran hematogen inilah yang menyebabkan TBC disebut sebagai penyakit sistemik (Kemenkes, 2016).

Pada Tuberkulosis dapat terjadi anemia defisiensi besi (anemia mikrositik hipokromik) dan anemia akibat inflamasi (anemia normositik normokromik). Anemia dengan gambaran normositik normokromik merupakan jenis anemia yang paling banyak ditemukan pada Tuberkulosis (Nasution, 2015).

Adanya disregulasi sistem imun terkait dengan respon sistemik terhadap kondisi penyakit TBC mengakibatkan peningkatan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  serta Interferon- $\gamma$  berpengaruh terhadap penurunan eritroid progenitor yang menghambat diferensiasi dan proliferasi eritrosit secara langsung serta memicu penekanan eritropoetin di ginjal. Pada waktu yang sama, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 dan IL-10 mempengaruhi ekspresi ferritin serta menstimulasi penyimpanan dan retensi zat besi di dalam makrofag. Mekanisme inilah yang menyebabkan penurunan konsentrasi zat besi di sirkulasi sehingga terjadi penghambatan eritropoesis dan anemia (Weiss *et al.*, 2005).

Tuberkulosis merupakan *wasting or consumption disease* yang membuat adanya perubahan metabolik *anabolic block* pada penderita Tuberkulosis yaitu keadaan dimana asam amino tidak dapat dibangun menjadi protein yang lebih kompleks (Nasution, 2015). Malnutrisi protein dapat menyebabkan anemia normositik normokromik dengan penurunan retikulosit dan eritropoesis di sumsum

tulang dan limpa (Hood, 2013). Selain itu, perubahan metabolik yang dapat terjadi yaitu penurunan nafsu makan, malabsorpsi nutrisi dan malabsorpsi mikronutrisi (Borelli *et al.*, 2007). Defisiensi beberapa mikronutrisi seperti zink, vitamin A dan selenium dapat menyebabkan terganggunya respon imun tubuh sehingga dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi (Borelli *et al.*, 2007).



**Gambar 2.1 Patogenesis Terjadinya Tuberkulosis**

Kompleks primer merupakan gabungan antara fokus primer, limfangitis, dan limfadenitis. Kompleks primer dan komplikasi yang ditimbulkan disebut sebagai TBC primer. TBC tipe dewasa (*Adult type TB*) adalah TBC pasca primer yang terjadi dengan mekanisme reaktivasi fokus lama TBC (endogen) atau reinfeksi oleh kuman TBC dari luar (eksogen).



## 2.4 Diagnosis Tuberkulosis

### 2.4.1 Gejala Tuberkulosis Pada Anak

Gejala klinis TBC pada anak dapat berupa gejala sistemik / umum atau sesuai dengan organ terkait. Gejala umum TBC pada anak yang sering dijumpai adalah batuk persisten, berat badan turun atau gagal tumbuh, demam lama serta lesu dan tidak aktif. Gejala-gejala tersebut sering dianggap tidak khas karena juga dijumpai pada penyakit lain. Namun, sebenarnya gejala TBC bersifat khas, yaitu menetap (lebih dari 2 minggu) walaupun sudah diberikan terapi yang adekuat misalnya, pemberian antibiotika dan nutrisi yang adekuat (Kemenkes, 2016).

Gejala sistemik/umum seperti berat badan turun atau tidak naik dalam 2 bulan sebelumnya atau terjadi gagal tumbuh (*failure to thrive*) meskipun telah diberikan upaya perbaikan gizi yang baik dalam waktu 1-2 bulan. Demam lama ( $\geq 2$  minggu) dan/atau berulang tanpa sebab yang jelas (bukan demam tifoid, infeksi saluran kemih, malaria, dan lain lain). Demam umumnya tidak tinggi. Keringat malam saja bukan merupakan gejala spesifik TBC pada anak apabila tidak disertai dengan gejala sistemik/umum lain (Kemenkes, 2016).

Batuk lama  $\geq 2$  minggu, batuk bersifat *non-remitting* (tidak pernah reda atau intensitas semakin lama semakin parah) dan sebab lain batuk telah dapat disingkirkan. Batuk tidak membaik dengan pemberian antibiotika atau obat asma (sesuai indikasi). Lesu atau malaise, anak kurang aktif bermain. Gejala-gejala tersebut menetap walau sudah diberikan terapi yang adekuat (Kemenkes, 2016).

Pada TBC ekstra paru (Kelenjar, sistem saraf pusat, sistem skeletal, mata, kulit/skrofuloderma, dan organ lain) dapat dijumpai gejala dan tanda klinis yang khas pada organ yang terkena (Kemenkes, 2016).

Tuberkulosis dan malnutrisi sering terjadi bersamaan, pada seorang anak dengan TBC dapat muncul sebagai kegagalan untuk menambah berat badan karena kehilangan energi dan adanya batuk yang berlangsung lebih dari 2 minggu, gejala paling umum yang hadir pada TBC anak yaitu batuk, demam, anoreksia (tidak makan dengan baik), penurunan berat badan atau kegagalan untuk berkembang, kelelahan dan *reduce playfulness* (WHO, 2014).

#### 2.4.2 Pemeriksaan Untuk Diagnosis Tuberkulosis

Pemeriksaan bakteriologis adalah pemeriksaan yang penting untuk menentukan diagnosis TBC, baik pada anak maupun dewasa. Pemeriksaan sputum pada anak, terutama dilakukan pada anak berusia lebih dari 5 tahun, HIV positif, dan gambaran kelainan paru luas. Namun demikian, karena kesulitan pengambilan sputum pada anak dan sifat pausibasiler pada TBC anak, pemeriksaan bakteriologis selama ini tidak dilakukan secara rutin pada anak yang dicurigai sakit TBC. Pemeriksaan bakteriologis diantaranya adalah pemeriksaan mikroskopis BTA sputum atau spesimen lain (Cairan tubuh atau jaringan biopsi), tes cepat molekuler (TCM) dan pemeriksaan biakan/ *culture*. Beberapa pemeriksaan lain yang dapat membantu menegakkan diagnosis adalah uji tuberkulin, foto toraks dan pemeriksaan histopatologi PA (kemenkes, 2016).

##### 2.4.2.1 Pemeriksaan Bakteriologis

Pemeriksaan bakteriologis dilakukan dengan cara memeriksa sputum pasien TBC. Akan tetapi, pengambilan sputum pada anak sulit sehingga pemeriksaan bakteriologis tidak rutin dilakukan (Kemenkes, 2016). Beberapa pemeriksaan bakteriologis untuk TBC:

1. Pemeriksaan mikroskopis BTA sputum atau spesimen lain (cairan tubuh atau jaringan biopsi). Sebaiknya dilakukan minimal 2 kali yaitu sewaktu dan pada pagi hari.

## 2. Tes cepat molekuler (TCM)

TBC *American Thoracic Society* merekomendasikan pemeriksaan *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT). Xpert MTBC/RIF adalah jenis NAAT yang direkomendasikan oleh WHO untuk mendeteksi bakteri TBC sekaligus adanya resistensi terhadap Rifampisin pada sediaan sputum (Kohli *et al.*, 2018). Selain itu, Xpert MTBC/RIF juga digunakan untuk mendiagnosis TBC pulmoner dan resistensi Rifampisin pada anak dan kasus TBC ekstrapulmoner anak. Pemeriksaan *Interferon-gamma Release Assay* (IGRA) dan *Tuberculin Skin Test* (TST) hanya mengindikasikan adanya infeksi pada sistem imun tetapi tidak untuk mengkonfirmasi bakteri TBC (WHO, 2014). Nilai diagnostik pemeriksaan TCM lebih baik daripada pemeriksaan sputum (WHO, 2014). Hasil negatif TCM tidak menyingkirkan diagnosis TBC (Kemenkes, 2016).

## 3. Pemeriksaan biakan

Pemeriksaan biakan merupakan standar baku emas untuk menemukan bakteri TBC (Kemenkes, 2016). *American Thoracic Society* merekomendasikan pemeriksaan *acid-fast bacilli* (AFB) atau bakteri tahan asam (BTA) hapusan mikroskopis untuk semua penderita terduga TBC pulmoner. Prosedur pewarnaan Ziehl-Neelsen (ZN) paling sering dipakai untuk mendeteksi adanya BTA. Hasil pewarnaan ZN pada bakteri TBC akan berwarna merah dengan dasar berwarna biru (Rasool *et al.*, 2017).

#### 2.4.2.2 Pemeriksaan Penunjang

Uji tuberkulin disebut juga dengan Mantoux tuberculin skin test (TST) digunakan untuk membantu menegakkan diagnosis TBC anak, khususnya jika riwayat kontak pasien tidak jelas (Kemenkes, 2016). TST dilakukan dengan cara menginjektikan cairan tuberkulin ke dalam kulit, diinterpretasikan dengan melihat indurasi. TST adalah pilihan untuk anak di bawah usia lima tahun (CDC, 2016). Hasil positif uji tuberkulin menunjukkan adanya infeksi dan tidak menunjukkan adanya tidaknya sakit TBC (Kemenkes, 2016).

Pada pemeriksaan radiologi abnormal terdapat gambaran klasik yaitu bayangan lesi pada bagian atas paru dan kavitas (Campbell *et al.*, 2006). Pemeriksaan radiologis berperan penting untuk evaluasi awal pada pasien terduga TBC aktif (Nachiappan *et al.*, 2017). CT bisa memberi gambaran dan interpretasi lebih jelas daripada foto polos dan berguna untuk diagnosis TBC ekstrapulmoner, sedangkan MRI berguna untuk kasus TBC intrakranial (Harrison, 2015).

Gambaran foto toraks TBC anak tidak khas kecuali gambaran TB milier (Kemenkes, 2016). Penyebaran TBC secara hematogen menyebabkan terjadinya TBC milier khususnya pada immunocompromised dan anak-anak. Gambaran foto polos atau CT dada menunjukkan nodul-nodul dengan distribusi random. Pada TBC primer didapatkan limfadenopati, efusi pleura dan nodul milier. Manifestasi tersering dari gambaran limfadenopati adalah limfadenopati mediastinal dan hilar. Limfadenopati pada anak terjadi sebanyak 83%-96% dan 10%-43% pada dewasa. Efusi pleura biasanya merupakan wujud dari hipersensitivitas terhadap tuberculous protein. Dibandingkan dengan limfadenopati, jumlah efusi pleura pada TBC anak lebih sedikit yaitu 6%-11% (Nachiappan *et al.*, 2017).

### 2.4.2.3 Sistem Skor

Diagnosis TB pada anak sulit sehingga sering terjadi overdiagnosis maupun underdiagnosis. Maka dari itu, diagnosis TB anak perlu kriteria lain dengan menggunakan sistem skor. Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) telah membuat Pedoman Nasional Tuberkulosis Anak dengan menggunakan sistem skor (scoring system), yaitu pembobotan terhadap gejala atau tanda klinis yang ditemukan. Pedoman tersebut secara resmi digunakan oleh program nasional pengendalian tuberkulosis untuk diagnosis TBC anak (Pedoman Nasional Penganggulangan Tuberkulosis, 2014).

**Tabel 2.1 Sistem skor**

Parameter	0	1	2	3	Jumlah
Kontak TB	Tidak jelas	-	Laporan keluarga, BTA negatif/ tidak tahu/ BTA tidak jelas	BTA positif	
Uji tuberkulin	Negatif	-	-	Positif ( $\geq 10$ mm, atau $\geq 5$ mm pada keadaan imunokompromais)	
Berat badan/ keadaan gizi	-	BB/TB < 90% atau BB/U < 80%	Klinis gizi buruk atau BB/TB < 70% atau BB/U < 60%	-	
Demam tanpa sebab jelas	-	$\geq 2$ minggu	-	-	
Batuk	-	$\geq 2$ minggu	-	-	
Pembesaran KGB leher, aksila, inguinal	-	$\geq 1$ cm, jumlah > 1, tidak nyeri	-	-	
Pembengkakan tulang/sendi panggul, lutut, falang	-	Ada pembengkakan	-	-	
Foto toraks	Normal/ tidak jelas	Gambaran sugestif (mendukung) TBC	-	-	
Jumlah				Skor Total	

Kemenkes, 2016

Parameter sistem skoring:

1. Kontak dengan pasien TBC BTA positif diberi skor 3 bila ada bukti tertulis hasil laboratorium BTA dari sumber penularan yang bias diperoleh dari TBC 01 atau dari hasil laboratorium.

2. Penentuan status gizi:

- a. Berat badan dan panjang/tinggi badan dinilai saat pasien datang (*moment opname*)
- b. Dilakukan dengan parameter BB/TB atau BB/U. Penentuan status gizi untuk anak usia  $\leq 6$  tahun merujuk pada bukti Kesehatan Ibu dan Anak kemenkes 2016, sedangkan untuk anak usia  $> 6$  tahun merujuk pada standar WHO 2005 yaitu grafik IMT/U.
- c. Bila BB kurgan, diberikan upaya perbaikan gizi dan di evaluasi selama 1-2 bulan.

Pembobotan dengan sistem skor dilakukan setelah anamnesis, pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang. Pasien dengan jumlah skor yang  $\geq 6$  didiagnosi TBC dan harus ditatalaksana dengan OAT. Jika skor kurang dari 6 dengan uji tuberculin positif atau ada kontak erat didiagnosis TBC dan obati dengan OAT. Namun, jika tidak ada kontak erat atau uji tuberculin negatif, maka observasi gejala Selma 2-4 minggu, bila menetap evaluasi ulang kemungkinan diagnosis TBC atau rujuk ke fasilitas pelayanan kesehatan yang lebih tinggi (Kemenkes, 2016).

#### 2.4.3 Alur Diagnosis Tuberkulosis Anak

Diagnosis TBC anak bergantung pada penilaian menyeluruh dari semua bukti yang diperoleh dari riwayat pajanan, pemeriksaan klinis dan pemeriksaan yang relevan, yaitu (WHO, 2014):

- a. Riwayat kontak TBC dan gejala khas TBC
- b. Pemeriksaan klinis (termasuk *growth assessment*)
- c. *Tuberculin skin testing*
- d. Foto thoraks (jika tersedia)
- e. Pemeriksaan bakteriologis bila memungkinkan
- f. Pemeriksaan yang relevan terhadap terduga TBC paru dan terduga TBC ekstra paru
- g. Tes HIV

Xpert MTB/RIF adalah perkembangan terbaru dalam mendiagnosis TBC, ini adalah tes berbasis *fully automated real-time* DNA yang dapat mendeteksi TBC dan TBC resisten rifampisin dalam waktu kurang dari 2 jam. Sejumlah tes darah telah dikembangkan dalam mengukur respon imun terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. IGRA merupakan tes darah yang mengukur respon *in vitro* terhadap antigen *Mycobacterium tuberculosis* tertentu (WHO, 2014).

Menurut WHO guideline untuk diagnosis anak terduga TBC, jika:

1. Memiliki riwayat kontak dengan terduga atau penderita TBC paru.
2. Anak yang tidak kembali ke *normal health* setelah campak dan batuk rejan.
3. Terdapat penurunan berat badan, batuk dan demam yang tidak berespon terhadap terapi antibiotik untuk penyakit pernapasan akut.
4. Terdapat *abdominal swelling*, massa keras tanpa adanya rasa sakit dan *free fluid*.

5. Terdapat pembengkakan yang keras atau lunak pada kelompok kelenjar getah bening yang superfisial.

6. Dengan tanda-tanda yang menunjukkan meningitis atau penyakit pada sistem saraf pusat.

## 2.5 Tatalaksana Tuberkulosis Anak

### 2.5.1 Obat Anti Tuberkulosis (OAT)

Sejak tahun 1994, pengobatan TBC di Indonesia mengacu pada program *Directly Observed Treatment Short-course* (DOTS) rekomendasi oleh WHO. Strategi ini melibatkan pendidikan kesehatan, penyediaan obat anti TBC gratis dan pencarian secara aktif kasus TBC. Dengan menggunakan metode pengobatan DOTS, umumnya penderita TBC berhasil disembuhkan dengan baik dalam waktu 6 bulan (Sari *et al.*, 2014).

Anak umumnya memiliki jumlah kuman yang lebih sedikit (pausibasiler) sehingga rekomendasi pemberian 4 macam OAT pada fase intensif hanya diberikan kepada anak dengan BTA positif, TBC berat dan TBC tipe dewasa. Terapi TBC pada anak dengan BTA negatif menggunakan paduan INH, rifampisin, dan pirazinamid pada fase inisial (2 bulan pertama) diikuti rifampisin dan INH pada 4 bulan fase lanjutan (Kemenkes,2016).

Kombinasi dosis tetap (KDT) atau *Fixed Dose Combination* (FDC), untuk mempermudah pemberian OAT dan meningkatkan keteraturan minum obat, paduan OAT disediakan dalam bentuk paket KDT/ FDC Satu paket dibuat untuk satu pasien untuk satu masa pengobatan. Paket KDT untuk anak berisi obat fase intensif, yaitu rifampisin (R) 75mg, INH (H) 50 mg, dan pirazinamid (Z) 150 mg, serta obat fase lanjutan, yaitu (R) 75 mg dan (H) 50 mg dalam satu paket. Dosis yang dianjurkan, dapat dilihat pada tabel berikut: (Kemenkes,2016).

**Tabel 2.2 Dosis OAT pada Tuberkulosis Anak**

Nama Obat	Dosis harian (mg/kgBB/hari)	Dosis maksimal (mg/hari)	Efek Samping
Isoniazid (H)	10 (7-15)	300	Hepatitis, neuritis perifer, hipersensitiviti
Rifampisin (R)	15 (10-20)	600	Gastrointestinal, reaksi kulit hepatitis, peningkatan enzim hati, cairan tubuh berwarna oranye kemerahan
Pirazinamid (Z)	35 (30-40)	-	Toksistas hepar, artralgia, gastrointestinal
Etambutol (E)	20 (15-25)	-	Neuritis optik, ketajaman mata berkurang, buta warna merah hijau, gastrointestinal

Kemenkes, 2016

**Tabel 2.3 Dosis OAT KTD pada Tuberkulosis Anak**

Berat badan (kg)	Fase intensif (2 bulan) RHZ (75/50/150)	Fase lanjutan (4 bulan) RH (75/50)
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, 2016

Keterangan: R: Rifampisin; H: Isoniasid; Z: Pirazinamid

Cara pemberian OAT pada anak: (Kemenkes, 2016)

- 1) Bayi di bawah 5 kg pemberian OAT secara terpisah, tidak dalam bentuk KDT dan sebaiknya dirujuk ke RS.
- 2) Apabila ada kenaikan BB maka dosis atau jumlah tablet yang diberikan disesuaikan dengan berat badan saat itu.
- 3) Untuk anak dengan obesitas, dosis KDT berdasarkan Berat bentuk KDT dan sebaiknya dirujuk ke RS diberikan disesuaikan dengan berat badan saat itu Badan ideal (sesuai umur).
- 4) OAT KDT harus diberikan secara utuh (tidak boleh dibelah, dan tidak boleh digerus).
- 5) Obat diberikan dengan cara ditelan utuh, dikunyah/ dikulum (*chewable*) atau dimasukkan air dalam sendok (*dispersable*).
- 6) Obat diberikan pada saat perut kosong, atau paling cepat 1 jam setelah makan.
- 7) Bila INH dikombinasi dengan Rifampisin, dosis INH tidak boleh melebihi 10 mg/kgBB/hari
- 8) Apabila OAT lepas diberikan dalam bentuk puyer, maka semua obat tidak boleh digerus bersama dan dicampur dalam satu puyer.

## 2.6 Pemantauan Respon Pengobatan Tuberkulosis Anak (Monitoring)

Idealnya, monitoring pengobatan TBC anak dilakukan minimal pada interval 2 minggu setelah memulai pengobatan, di akhir fase intensif dan setiap 2 bulan hingga pengobatan selesai. Monitoring meliputi pemeriksaan gejala, ketaatan berobat, mencari adanya efek samping obat, kondisi lain yang tak diinginkan dan pengukuran BB. Dosis OAT disesuaikan dengan berat badan anak.

Pengobatan yang gagal umumnya disebabkan karena ketidaktaatan dalam

berobat. Pemeriksaan sputum mikroskopis untuk pasien TBC anak smear-positive harus dilakukan 2 bulan setelah dimulainya pengobatan (WHO, 2014).

Pemantauan respon pengobatan atau monitoring pada Tuberkulosis anak menurut (Kemenkes, 2016) antara lain:

- a. Pada tahap awal (intensif) pasien TBC anak harus dikontrol setiap 2 minggu, dan setiap bulan pada fase lanjutan, untuk melihat kepatuhan, toleransi dan kemungkinan adanya efek samping obat.
- b. Pasien TBC anak harus dipastikan minum obat setiap hari secara teratur oleh Pengawas Menelan Obat (PMO), disini orang tua adalah pengawas PMO terbaik untuk anak.
- c. Setelah diberi OAT selama 2 bulan, respon pengobatan pasien harus dievaluasi.
- d. Respon pengobatan dikatakan baik apabila gejala klinis yang terdapat pada awal diagnosis berkurang atau membaik, misalnya:
  - nafsu makan meningkat
  - berat badan meningkat
  - demam menghilang
  - batuk berkurang

Apabila respon pengobatan baik maka pemberian OAT dilanjutkan sampai dengan 6 bulan.

- e. Apabila respon pengobatan kurang atau tidak baik maka pengobatan TBC tetap dilanjutkan tetapi pasien harus dirujuk ke sarana yang lebih lengkap untuk menilai kemungkinan resistensi obat, komplikasi, komorbiditas, atau adanya penyakit paru lain.

- f. Pemeriksaan tuberkulin tidak dapat digunakan sebagai pemeriksaan untuk pemantauan pengobatan, karena uji tuberkulin yang positif masih akan memberikan hasil yang positif.
- g. Perbaikan radiologis akan terlihat dalam jangka waktu yang lama sehingga tidak perlu dilakukan foto thoraks untuk pemantauan pengobatan kecuali pada TBC milier setelah pengobatan 1 bulan dan efusi pleura setelah pengobatan 2-4 minggu.
- h. Meskipun gambaran radiologis tidak menunjukkan perubahan yang berarti, tetapi apabila dijumpai perbaikan klinis yang nyata, maka pengobatan dapat dihentikan dan pasien dinyatakan selesai.
- i. Pada pasien TBC anak yang pada awal pengobatan hasil pemeriksaan dahaknya BTA positif, pemantauan pengobatan dilakukan dengan melakukan pemeriksaan dahak ulang pada akhir bulan ke-2, 5 dan 6.
- j. Kepatuhan minum obat dicatat menggunakan kartu pemantauan pengobatan.

## 2.7 Efek samping OAT

Semua OAT memiliki efek samping yang berbeda-beda kadarnya tiap individu. Jika efek samping ditemukan, dosis terapeutik OAT bisa dikurangi tetapi bila efek samping ini mengganggu, maka pengobatan TBC diganti dengan OAT lainnya (Chhetri *et al.*, 2008). Efek samping OAT menimbulkan morbiditas dan mortalitas yang serius (Sari *et al.*, 2014). Efek samping bisa bermacam-macam, yaitu hepatotoksisitas, gangguan saluran pencernaan, reaksi alergi, artralgia, gangguan neurologis (Chhetri *et al.*, 2008). Sebagian besar OAT yang dipakai bersifat hepatotoksik (Sari *et al.*, 2014).

Obat lini pertama pada terapi OAT adalah Isoniazid, Rifampisin, dan Pirazinamid. Pemberian Isoniazid, Pirazinamid dan Sikloserin dapat menghambat pemakaian vitamin B6 di jaringan dan meningkatkan ekskresi vitamin B6 melalui urin, sehingga menimbulkan terjadinya defisiensi vitamin B6 yang merupakan kofaktor dalam proses biosintesis heme (Istiantoro dan Setiabudy, 2012). Vitamin B6 atau piridoksin berfungsi dalam metabolisme, sintesis protein dan pembentukan sel-sel darah merah, vitamin B6 juga merupakan koenzim dalam proses sintesis Hb. Ekskresi vitamin B6 yang meningkat dapat mengganggu sintesis Hb dan mengakibatkan menurunnya konsentrasi Hb, hal ini akan membuat eritrosit mengecil dan berwarna pucat serta jumlahnya kurang dari batas normal (mikrositik hipokromik) (Hoffbrand *et al.*, 2005). Pemberian OAT Isoniazid dan Rifampisin dapat menyebabkan anemi hemolitik dengan mekanisme kompleks imun, yang mengikat membran sel eritrosit dan memicu aktivasi komplemen sehingga mengakibatkan lisinya sel eritrosit dan penghancuran eritrosit (Thuraidah *et al.*, 2017).

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan oleh Thuraidah *et al* (2017) pada penderita TB paru di Puskesmas Guntung Payung dan Puskesmas Landasan Ulin sebelum mengkonsumsi OAT (0 bulan) dan yang sudah mengkonsumsi OAT selama 2 bulan dan 6 bulan, didapatkan hasil rata-rata kadar Hb 0 bulan 15,17 g/dL, 2 bulan 12,73 g/dL dan 6 bulan 13,28 g/dL serta hasil rata-rata nilai hematokrit 0 bulan 44,26 %, 2 bulan 38,24% dan 6 bulan 39,04%.

Penelitian yang dilakukan oleh Sinha *et al* (2013) mengatakan bahwa efek samping pemberian OAT yang paling banyak dialami adalah gastrointestinal (mual dan muntah) sebanyak 53,52%. Efek samping tersebut kemungkinan dapat menyebabkan Penderita TBC mengalami penurunan nafsu makan sehingga akan

berpengaruh apa asupan gizi yang akan berpengaruh pada eritropoiesis (Thuraidah *et al.*, 2017).

**Tabel 2.4 Efek samping OAT pada Tuberkulosis Anak**

Nama Obat	Efek Samping
Isoniazid (H)	Hepatitis, neuritis perifer, hipersensitiviti
Rifampisin (R)	Gastrointestinal, reaksi kulit hepatitis, peningkatan enzim hati, cairan tubuh berwarna oranye kemerahan
Pirazinamid (Z)	Toksisitas hepar, artralgia, gastrointestinal
Etambutol (E)	Neuritis optik, ketajaman mata berkurang, buta warna merah hijau, gastrointestinal

Kemenkes, 2016

## 2.8 Hemoglobin

Hemoglobin (Hb) merupakan suatu pigmen yang hanya ditemukan dalam sel darah merah, sebuah molekul Hb terdiri dari protein globin dan empat gugus non-protein yang mengandung besi (gugus hem). Satu molekul O<sub>2</sub> terikat dengan atom besi pada gugus hem, ini berarti setiap molekul Hb dapat membawa empat molekul O<sub>2</sub> di paru, 98,5% O<sub>2</sub> yang terangkut dalam darah terikat ke Hb. Karena hal itu, Hb memiliki peran kunci dalam transport O<sub>2</sub> sekaligus pada transpor CO<sub>2</sub> dan sebagai penyangga pH dalam darah. Karena kandungan besinya, Hb memiliki warna kemerahan jika berikatan dengan O<sub>2</sub> dan berwarna kebiruan jika mengalami deoksigenasi. Adanya penurunan laju eritropoiesis, kehilangan eritrosit dalam jumlah besar atau defisiensi Hb dapat menyebabkan anemia (Sherwood, 2016).

Penurunan kadar Hb dibawah nilai normal disebut sebagai anemia. Anemia banyak terjadi pada infeksi bakteri, terutama infeksi yang berlangsung lebih dari satu bulan, termasuk Tuberkulosis (Lasut, 2014). Pada pasien TBC,



peningkatan kadar Hb sebagai penanda dari respon pengobatan (Al-Omar *et al.*, 2014). Berdasarkan WHO, anemia pada anak usia 6-59 bulan bila kadar Hb <11 g/dl, dan pada anak usia 5-14 tahun bila kadar Hb <12 g/dl (Harmatz *et al.*, 2003).

Penelitian yang dilakukan oleh Shafee *et al* (2014) di Quetta Pakistan pada penderita TBC dewasa didapatkan kadar Hb rendah pada 131 pria (55%) dan 191 wanita (53%), yang membuktikan anemia terjadi secara dominan pada 322 (54%) dari total pasien. Penelitian ini didukung oleh Kassa *et al* (2016) yang melibatkan 168 responden pada penderita TBC usia 5 – 65 tahun di Rumah Sakit Universitas Gondar, *Northwest Ethiopia* didapatkan kadar Hb sebelum pemberian OAT fase intensif 54,8% (92 pasien) memiliki kadar Hb rendah dan 45,2% (76 pasien) memiliki kadar Hb normal, sedangkan kadar Hb setelah pemberian OAT fase intensif 72% (121 pasien) memiliki kadar Hb tetap rendah dan 28% (47 pasien) memiliki kadar Hb tetap normal dengan rata-rata kadar Hb sebelum pemberian OAT 12,7 g/dL menjadi 11,8% g/dL setelah pemberian OAT.

## 2.9 Indeks Eritrosit

### 2.9.1 MCV (*Mean Corpuscular Volume*)

MCV atau Volume Eritrosit Rata-Rata (VER) adalah indeks untuk menentukan ukuran sel darah merah. Nilai normal MCV menurut *Peripheral blood reference ranges adapted from University of Washington Medical Center* (2004): usia 6 bulan- 2 tahun 70-86 fL, usia 2-6 tahun 75-87 fL, usia 6-12 tahun 77-95 fL dan usia 12-18 tahun 81-98 fL.

MCV menunjukkan ukuran sel darah merah tunggal apakah sebagai Normositik (ukuran normal), Mikrositik (ukuran kecil, kurang dari nilai normal), atau Makrositik (ukuran besar, lebih dari nilai normal). Penurunan

nilai MCV (anemia mikrositik) terlihat pada pasien anemia kekurangan besi, anemia pernisiiosa dan talasemia. Peningkatan nilai MCV (anemia makrositik) terlihat pada penyakit hati, alcoholism, terapi antimetabolik, kekurangan folat/vitamin B12, dan terapi valproat. Rumus perhitungan MCV (Kemenkes, 2011)

$$\text{MCV (fL)} = 10 \times \text{Hct (\%)} : \text{Eritrosit (10}^6 \text{ sel/}\mu\text{L)}$$

### 2.9.2 MCH (*Mean Corpuscular Hemoglobin*)

MCH atau Hemoglobin Eritrosit Rata-Rata (HER) adalah nilai yang mengindikasikan berat Hb rata-rata di dalam sel darah merah, dan oleh karenanya menentukan kuantitas warna (normokromik, hipokromik, hiperkromik) sel darah merah. Nilai normal MCH menurut *Peripheral blood reference ranges adapted from University of Washington Medical Center* (2004): usia 6 bulan- 2 tahun 23-31 pg, usia 2-6 tahun 24-30 pg, usia 6-12 tahun 25-33 pg dan usia 12-18 tahun 25-35 pg.

MCH dapat digunakan untuk mendiagnosa anemia. Peningkatan MCH mengindikasikan anemia makrositik, sedangkan penurunan MCH mengindikasikan anemia mikrositik. Rumus perhitungan MCH (Kemenkes, 2011)

$$\text{MCH (picogram)} = \text{hemoglobin/sel darah merah}$$

### 2.9.3 MCHC (*Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration*)

MCHC atau Konsentrasi Hemoglobin Eritrosit Rata-Rata (KHER) dapat mengukur konsentrasi Hb rata-rata dalam sel darah merah; semakin

kecil sel, semakin tinggi konsentrasinya. Perhitungan MCHC tergantung pada Hb dan Hematokrit. Indeks ini adalah indeks Hb darah yang lebih baik, karena ukuran sel akan mempengaruhi nilai MCHC, hal ini tidak berlaku pada MCH. Nilai normal MCHC menurut *Peripheral blood reference ranges adapted from University of Washington Medical Center (2004)*: usia 6 bulan-2 tahun 30-36 g/dL, usia >2 tahun 32,3 – 35,7 g/dL.

MCHC menurun/hipokromik pada pasien kekurangan besi, anemia mikrositik, anemia karena piridoksin, talasemia dan anemia hipokromik. MCHC meningkat/hiperkromik pada sferositosis, bukan anemia pernisiiosa. Rumus perhitungan MCHC (Kemenkes, 2011)

$$\text{MCHC} = \text{hemoglobin/hematokrit}$$

Pada penelitian yang dilakukan oleh Kassa *et al* (2016) yang melibatkan 168 responden pada penderita TBC usia 5 – 65 tahun di Rumah Sakit Universitas Gondar, *Northwest Ethiopia* didapatkan kadar MCV sebelum pemberian OAT fase intensif 76,8% (129 pasien) memiliki kadar MCV normal, dan 77,4% (130 pasien) memiliki kadar MCV tetap normal setelah pemberian OAT fase intensif. Kadar MCH sebelum pemberian OAT fase intensif 57,1% (96 pasien) memiliki kadar MCH normal, dan 62,5% (105 pasien) memiliki kadar MCH tetap normal setelah pemberian OAT fase intensif. Kadar MCHC sebelum pemberian OAT fase intensif 53,6% (90 pasien) memiliki kadar MCHC normal dan 44,6% MCHC rendah, sedangkan kadar MCHC setelah pemberian OAT fase intensif menunjukkan 98,2% (163 pasien) memiliki kadar MCHC rendah. Penelitian

ini sejalan dengan hasil penelitian yang dilakukan oleh Suhartati (2015) terhadap 20 sampel darah pada pasien TBC di puskesmas Cineam dan Karangnunggal kabupaten Tasikmalaya, menunjukkan hasil hipokrom normositik 10%, hipokrom mikrositik 20%, hiperkrom makrositik 10%, normokrom makrositik 5% , normokrom normositik 55%.

### 2.10 Red Cell Distribution Width (RDW)

*Red Cell Distribution Width* (RDW) adalah parameter untuk mengukur variasi dalam ukuran sel darah merah atau volume sel darah merah (*anisocytosis*).

Peningkatan RDW membantu memberikan petunjuk untuk diagnosis kekurangan gizi awal seperti defisiensi zat besi, folat atau vitamin B12 karena meningkatnya lebih tinggi daripada parameter sel darah merah lainnya (Curry, 2015).

Lebar distribusi sel darah merah (RDW) adalah parameter sel darah merah yang mengukur variabilitas volume / ukuran sel darah merah (*anisocytosis*).

Tergantung pada jenis instrumen penganalisis hematologi, RDW dapat dilaporkan secara statistik sebagai koefisien variasi (CV) yakni RDW-CV dan / atau standar deviasi (SD) yakni RDW-SD. Normalnya rentan referensi untuk *Red Cell Distribution Width* (RDW) yaitu RDW-SD 39-46 fL dan RDW-CV 11.6-14.6% pada dewasa , rentang referensi dapat bervariasi tergantung pada laboratorium individu dan usia pasien (Curry, 2015).

RDW dapat digunakan sebagai panduan untuk menandai sampel yang mungkin memerlukan pemeriksaan apus darah perifer secara manual, karena RDW yang tinggi dapat mengindikasikan fragmentasi sel darah merah, aglutinasi, atau populasi sel darah merah dismorfik (Curry, 2015).

RDW bersama dengan volume rata-rata corpuscular (MCV) sangat membantu dalam mempersempit penyebab anemia: RDW normal dan MCV rendah (Anemia penyakit kronis, talasemia heterozigot dan sifat Hemoglobin E). Peningkatan RDW dan MCV rendah (Kekurangan zat besi dan sickle cell- $\beta$ -thalassemia), RDW normal dan MCV tinggi (Anemia aplastik, penyakit hati kronis, kemoterapi / antivirus / alkohol), Peningkatan RDW dan MCV tinggi (Kekurangan folat atau vitamin B12, anemia hemolitik imun, kemoterapi sitoksi, penyakit hati kronis, sindrom Myelodysplastic), RDW normal dan MCV normal (Anemia penyakit kronis, hilangnya darah akut atau hemolisis, dan anemia penyakit ginjal), Peningkatan RDW dan MCV normal (Defisiensi besi dini, vitamin B12, atau folat; Anemia dimorfik defisiensi zat besi dan folat, penyakit sel sabit, penyakit hati kronis, sindrom Myelodysplastic) (Curry, 2015).

Penelitian yang dilakukan oleh Kassa *et al* (2016) yang melibatkan 168 responden pada penderita TBC usia 5 – 65 tahun di Rumah Sakit Universitas Gondar, *Northwest Ethiopia* didapatkan kadar RDW-CV sebelum pemberian OAT fase intensif 70,2% (118 pasien) memiliki kadar RDW-CV normal, dan 94,6% (159 pasien) memiliki kadar RDW-CV tinggi setelah pemberian OAT fase intensif.

## 2.11 Anemia Pada Tuberkulosis

Pada TBC dapat terjadi anemia defisiensi besi (anemia mikrositik hipokromik) dan anemia akibat inflamasi (anemia normositik normokromik). Anemia dengan gambaran normositik normokromik merupakan jenis anemia yang paling banyak ditemukan pada TBC (Nasution, 2015). Patogenesis anemia pada penyakit kronik melibatkan sistem imun yaitu sitokin dan sistem retikuloendotelial, yang memicu perubahan dalam homeostasis besi, penghambatan proliferasi sel progenitor eritroid dan produksi eritropoietin (Madu dan Ughasoro, 2017).

Anemia pada TBC yang diakibatkan supresi eritropoiesis oleh mediator inflamasi merupakan patogenesis tersering dari anemia pada TB (Lee *et al.*, 2006).

Kondisi ini terjadi karena adanya disregulasi sistem imun terkait dengan respon sistemik terhadap kondisi penyakit yang diderita. Peningkatan sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  serta Interferon- $\gamma$  berpengaruh terhadap penurunan eritroid progenitor (Nasution, 2015). Penurunan eritroid progenitor ini menghambat diferensiasi dan proliferasi eritrosit secara langsung (Weiss *et al.*, 2005).

Anemia yang disebabkan oleh infeksi kronik seperti TBC mempunyai karakteristik yaitu terganggunya homeostasis zat besi dengan adanya peningkatan ambilan dan retensi zat besi dalam sel RES. Zat besi merupakan faktor pertumbuhan terpenting untuk Mycobacterium tuberculosis. Retensi besi pada sistem retikuloendotelial merupakan salah satu mekanisme pertahanan tubuh (Nasution, 2015). Terganggunya hemostatis zat besi menyebabkan terjadinya pengalihan zat besi dari sirkulasi ke tempat penyimpanan sistem retikuloendotelial dan diikuti terbatasnya persediaan zat besi untuk sel eritroid progenitor. Hal ini menyebabkan terbatasnya proses pembentukan eritrosit (Weiss *et al.*, 2005).

Adapun patogenesis anemia akibat adanya invasi mikroorganisme, sel maligna atau reaksi autoimun menyebabkan aktivasi sel T (CD3+) dan monosit.

Sel-sel ini meinduksi mekanisme efektor imun dengan cara memproduksi sitokin-sitokin seperti interferon- $\gamma$  dari sel T dan TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 dan IL-10 (dari monosit atau makrofag) (Weiss *et al.*, 2005). Sitokin-sitokin proinflamasi ini menyebabkan penghambatan proliferasi dan diferensiasi dari sel eritroid progenitor dan memicu penekanan eritropoetin di ginjal (Morceau *et al.*, 2009).

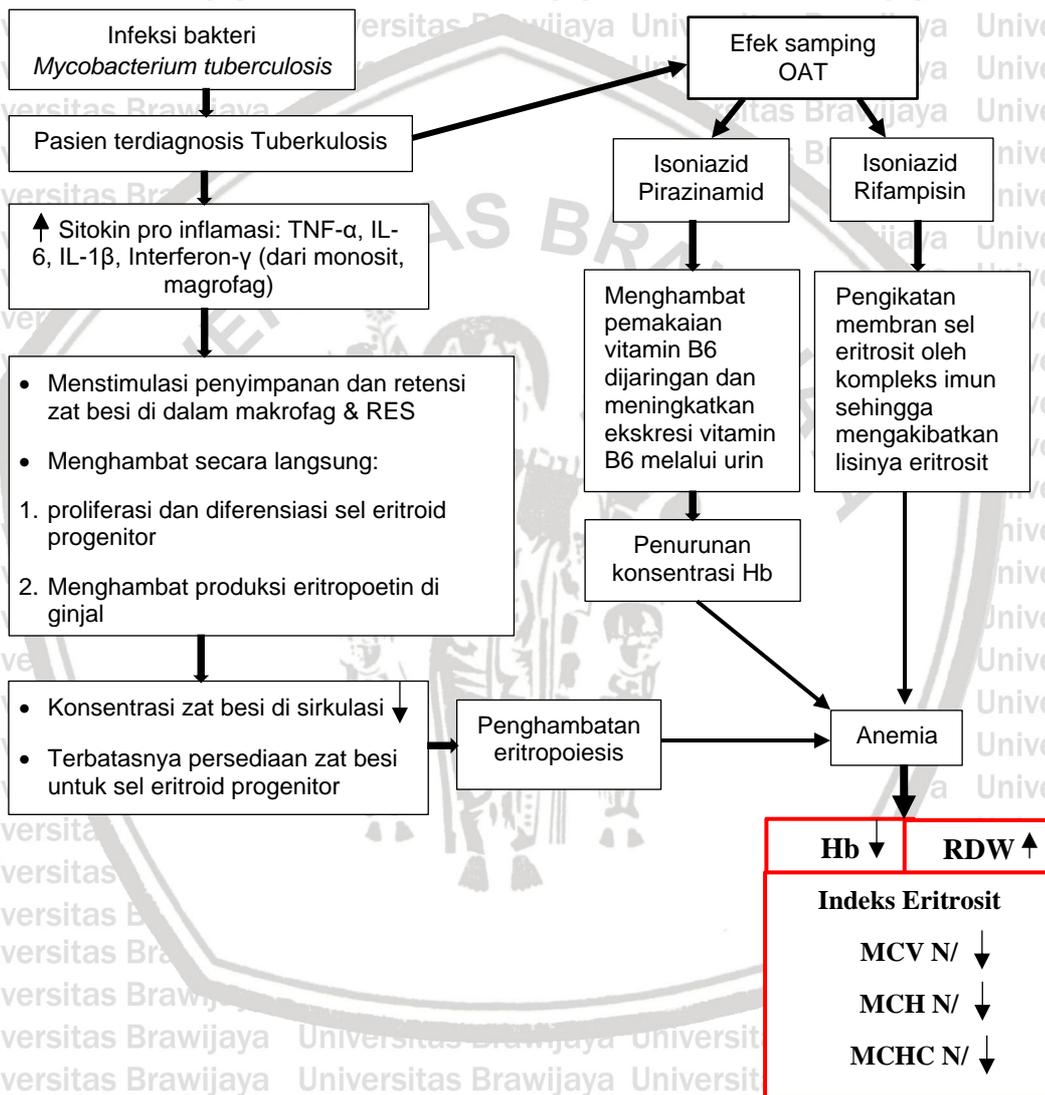
Interferon- $\gamma$  dan lipopolisakarida atau keduanya akan meningkatkan ekspresi dari *divalent metal transporter-1* (DMT-1) pada makrofag dan menstimulasi pengambilan zat besi. Sitokin IL-10 meningkatkan ekspresi reseptor transferrin dan meningkatkan pemasukan transferrin ke dalam monosit. Interferon- $\gamma$  dan lipopolisakarida menurunkan ekspresi ferroportin yang menghambat pengeluaran zat besi dari makrofag dan juga dipengaruhi hepsidin. Pada waktu yang sama, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, dan IL-10 mempengaruhi ekspresi ferritin serta menstimulasi penyimpanan dan retensi zat besi di dalam makrofag. Mekanisme inilah yang menyebabkan penurunan konsentrasi zat besi di sirkulasi dan keterbatasan ketersediaan zat besi untuk eritroid (Weiss *et al.*, 2005). TNF- $\alpha$ , IL-1 dan interferon- $\gamma$  menghambat produksi eritropoetin di ginjal dan menghambat diferensiasi dan proliferasi sel eritroid progenitor secara langsung. Selain itu, terbatasnya ketersediaan jumlah zat besi dan penurunan aktivitas biologis dari eritropoetin menyebabkan penghambatan eritropoesis dan terjadi anemia (Weiss *et al.*, 2005).

Profil darah tepi pada anemia penyakit kronik adalah anemia ringan sampai sedang (kadar Hb 8-11 g/dl) dan jarang turun hingga di bawah 6 g/dL. Gambaran eritrosit umumnya normositik normokrom namun pada keadaan yang berat menjadi mikrositik hipokrom. Anemia pada penyakit kronik sulit dibedakan dengan anemia defisiensi besi (Madu dan Ughasoro, 2017).

BAB 3

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

1.1 Kerangka Konsep Penelitian



Keterangan:

- kerangka yang akan diteliti
- kerangka yang tidak diteliti

Gambar 3.1 Kerangka Konsep Penelitian



Penjelasan kerangka konsep:

Seorang penderita TBC paru dapat mengalami kelainan hematologi yang disebabkan karena proses infeksi TBC, efek samping OAT atau kelainan dasar hematologis yang sudah ada sebelumnya. Kelainan hematologi tersebut dapat berupa anemia. Terjadinya anemia pada penderita TBC sangat berkontribusi besar pada tingkat *morbidity* dan *mortality* dari perjalanan penyakit TBC, dimana telah banyak penelitian yang melaporkan prevalensi tinggi anemia pada TBC dikaitkan dengan perburukan hasil klinis dan peningkatan risiko kematian (Isanaka *et al.*, 2012). Anemia dengan gambaran normositik normokromik merupakan jenis anemia yang paling banyak ditemukan pada TBC (Nasution, 2015).

Namun, dilain sisi pengobatan pada TBC anak sangat diperlukan untuk membunuh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dan mencegah kekambuhan, pengobatan TBC terdiri dari fase intensif dan fase lanjutan (Kemenkes, 2016). Pengobatan fase intensif diberikan setiap hari selama 2 bulan pertama, dimaksudkan agar secara efektif menurunkan jumlah bakteri yang ada dalam tubuh penderita TBC anak (Thuraidah *et al.*, 2017). Pada pasien TBC, peningkatan kadar Hb sebagai penanda dari respon pengobatan (Al-Omar *et al.*, 2014).

## 1.2. Hipotesis Penelitian

Terdapat perbedaan kadar Hemoglobin, Indeks Eritrosit dan *Red Cell Distribution Width* (RDW) sebelum dan sesudah pengobatan OAT pada Tuberkulosis anak.

**BAB 4****METODE PENELITIAN****4.1 Rancangan Penelitian**

Desain penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah observasional analitik, dengan pendekatan studi kohort yaitu dengan mengamati kadar hemoglobin, indeks eritrosit dan *Red Cell Distribution Width* (RDW) pada pasien TBC anak sebelum dan sesudah pemberian OAT selama 2 bulan pertama.

**4.2 Populasi dan Subjek Penelitian**

Populasi penelitian ini adalah penderita TBC anak yang datang ke instalasi rawat jalan dan rawat inap Poli Respirologi Anak RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Subjek Penelitian ini adalah semua pasien TBC anak yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, serta mendapat izin untuk menjadi subjek penelitian oleh orangtua/wali pasien setelah menandatangani *informed consent*.

Kriteria inklusi subjek penelitian:

1. Pasien TBC anak kasus baru yang terdiagnosa berdasarkan skoring TBC.
2. Semua pasien anak usia 0 -14 tahun.
3. Teratur minum Obat Anti Tuberkulosis (OAT).

Kriteria eksklusi subjek penelitian:

Penderita TBC anak yang memiliki penyakit lain seperti leukimia, thalassemia, hipotiroidisme, sirosis hati, dan penyakit gagal ginjal.

#### 4.2.1a Minimal jumlah subjek penelitian

Besar jumlah subjek ditentukan menggunakan rumus *Rule of Thumb* yang menetapkan minimal jumlah subjek penelitian untuk studi komparatif (misalnya, *t*-test, ANOVA) (VanVoorhis dan Morgan, 2007).

$$\text{Rule of Thumb} = 10 \times \text{Jumlah Variabel}$$

Terdapat 3 variabel pada penelitian ini yaitu Hemoglobin, Indeks Eritrosit dan RDW sehingga didapatkan minimal jumlah subjek penelitian sebanyak 30 subjek ( $10 \times 3 \text{ variabel} = 30 \text{ subjek}$ ).

#### 4.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilakukan di laboratorium/SMF Ilmu Kesehatan Anak RSUD Dr. Saiful Anwar Malang selama 2 bulan, sejak bulan Februari 2018 sampai dengan bulan Juli 2019.

#### 4.4 Variabel Penelitian

##### 4.4.1 Variabel Bebas

Variabel Bebas (*independent*) dari penelitian ini adalah pemberian OAT.

##### 4.4.2 Variabel Terikat

Variabel Terikat (*dependent*) dari penelitian ini adalah Kadar Hb, Indeks Eritrosit dan RDW.

#### 4.5 Definisi Operasional

Variabel	Definisi Operasional	Metode Pengukuran	Keterangan
Hemoglobin	Molekul yang terdiri atas globin dan hem, yang ditemukan di dalam eritrosit penderita TBC anak yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi menggunakan pemeriksaan darah lengkap.	Sysmex <i>Aumotated Hematology Analyzer</i> XN-1000	Kadar Hb: Usia 6-59 bulan > 11 g/dL, usia 5-11 tahun > 11,5 g/d, usia 12-14 tahun > 12 g/dL.
Indeks Eritrosit	Ukuran rata-rata eritrosit penderita TBC anak yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi menggunakan pemeriksaan darah lengkap. Terdiri dari MCV ( <i>Mean Corpuscular Volume</i> ) mengukur indeks ukuran sel darah merah, MCH ( <i>Mean Corpuscular Hemoglobin</i> ) mengukur nilai berat Hb rata-rata dalam eritrosit, dan MCHC ( <i>Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration</i> ) mengukur konsentrasi Hb rata-rata dalam eritrosit.	Sysmex <i>Aumotated Hematology Analyzer</i> XN-1000	Kadar MCV: usia 6 bulan - 2 tahun 70-86 fL, usia 2-6 tahun 75-87 fL, usia 6-12 tahun 77-95 fL dan usia 12-18 tahun 81-98 fL.  Kadar MCH: usia 6 bulan- 2 tahun 23-31 pg, usia 2-6 tahun 24-30 pg, usia 6-12 tahun 25-33 pg dan usia 12-18 tahun 25-35 pg.  Kadar MCHC: usia 6 bulan- 2 tahun 30-36 g/dL, usia >2 tahun 32,3 – 35,7 g/dL.
RDW	Parameter untuk mengukur variasi ukuran atau volume eritrosit penderita TBC anak yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi menggunakan pemeriksaan darah lengkap.	Sysmex <i>Aumotated Hematology Analyzer</i> XN-1000	Kadar RDW: 11-15 %
Pemberian OAT	Terapi OAT terdiri dari isoniazid, rifampisin, pirazinamid dan etambutol (2HRZE) selama 2 bulan fase intensif.	Kemenkes RI 2016	
Pasien TBC anak kasus baru	penderita yang belum pernah minum Obat Anti Tuberkulosis (OAT).		
Diagnosis TBC anak	Penegakan diagnosis TBC anak di RSSA menurut pedoman WHO yaitu anamnesis (Gejala Khas TBC, Riwayat kontak erat), pemeriksaan klinis (termasuk <i>growth assessment</i> ), pemeriksaan Tuberculin skin testing (TST), BTA sputum, foto thoraks, Xpert MTB/RIF dan <i>Interferon Gamma Release Assay</i> (IGRA).	WHO guideline 2014	

#### 4.6 Bahan dan Alat Penelitian

Alat yang digunakan untuk pengambilan darah Vena:

1. Spuit 3-5 cc (*disposable*)
2. Torniquet
3. Tabung vakutainer EDTA
4. Sysmex *Automated Hematology Analyzer XN-1000*

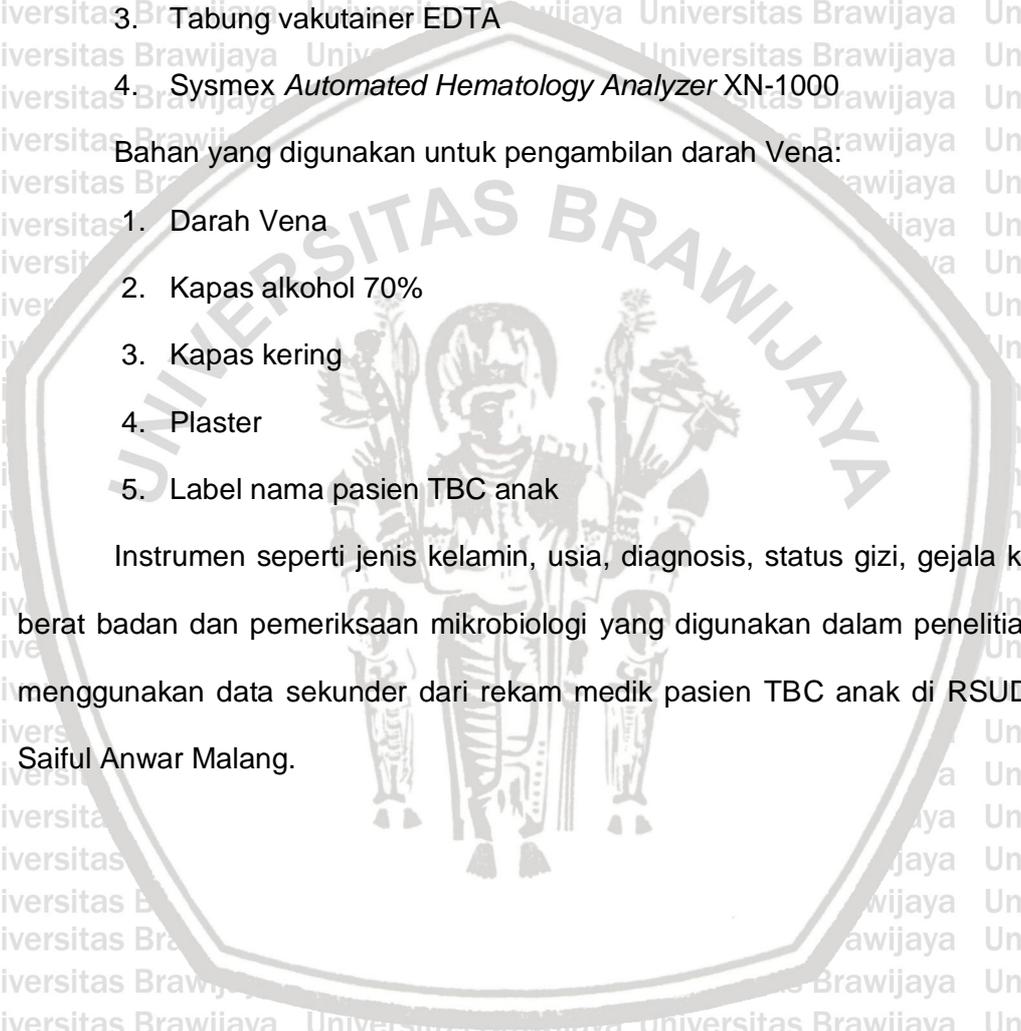
Bahan yang digunakan untuk pengambilan darah Vena:

1. Darah Vena
2. Kapas alkohol 70%
3. Kapas kering
4. Plaster
5. Label nama pasien TBC anak

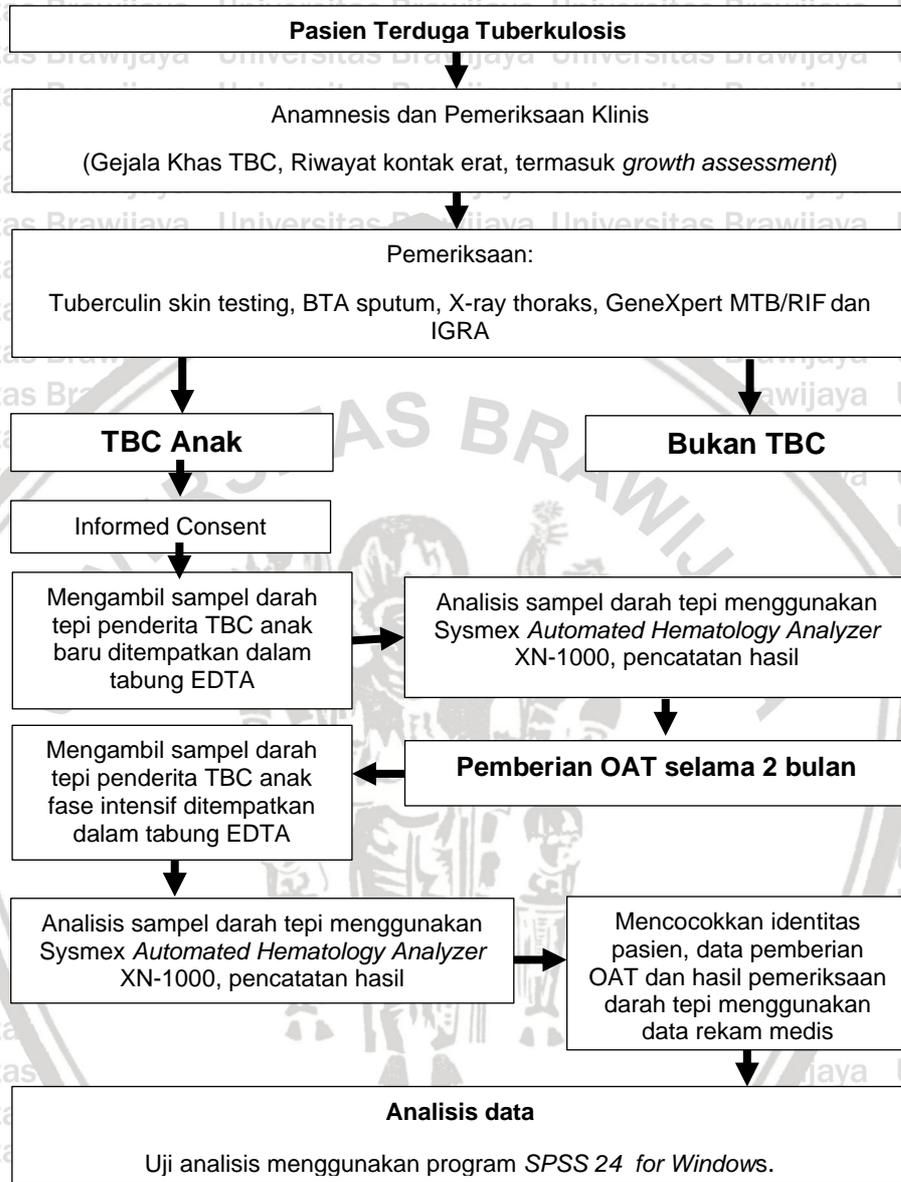
Instrumen seperti jenis kelamin, usia, diagnosis, status gizi, gejala klinis, berat badan dan pemeriksaan mikrobiologi yang digunakan dalam penelitian ini

menggunakan data sekunder dari rekam medik pasien TBC anak di RSUD Dr.

Saiful Anwar Malang.



### 4.7 Metode Pengumpulan Data



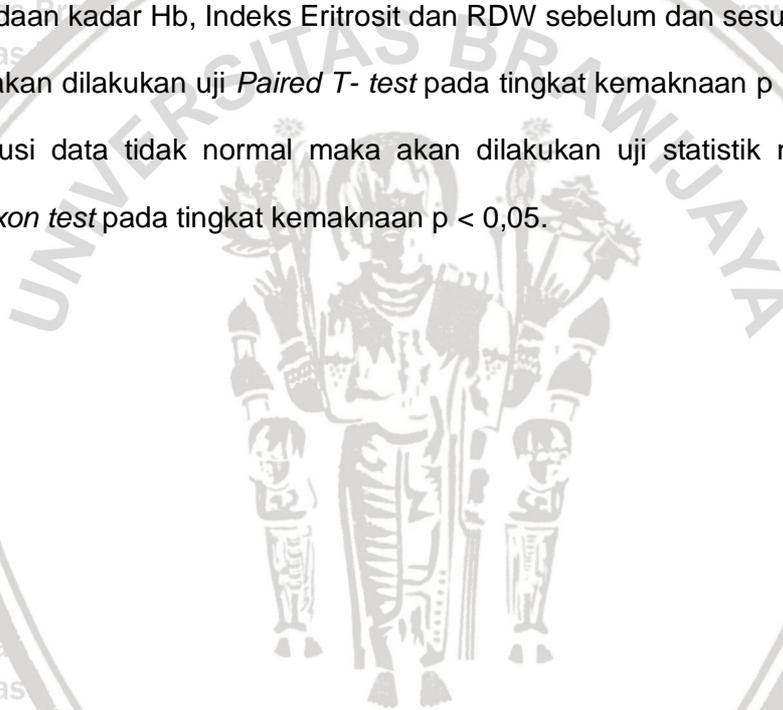
#### 4.7.1 Prosedur Penelitian

1. Siapkan alat dan bahan yang dibutuhkan
2. Pengambilan darah tepi (3-5 mL) pasien TBC anak ditempatkan dalam tabung EDTA.
3. Masukkan ID pasien pada komputer, lalu tekan "Save".
4. Secara otomatis (untuk tabung EDTA 3 ml):
  - a. Masukkan sampel ke dalam rak tabung
  - b. Tunggu lampu indicator berwarna hijau
  - c. Letakkan rang tabung berisi sampel pada *rack tray*, mesin Sysmex *Automated Hematology Analyzer XN-1000* akan melakukan pemeriksaan secara otomatis.
  - d. Hasil akan muncul dilayar, pencatatan hasil sesuai dengan ID pasien
5. Secara manual (untuk tabung EDTA 0,5 ml):
  - a. Klik tombol "*Manual Analysis*" pada tampilan bawah layar monitor
  - b. Untuk sampel dengan volume minimal 300  $\mu\text{L}$  (tabung sampel dibuka) maka pilih centang ( $\checkmark$ ) pada "*Cap Open*".
  - c. Untuk sampel dengan volume minimal 1  $\mu\text{L}$  (tabung sampel ditutup) maka jangan pilih centang ( $\checkmark$ ) pada "*Cap Open*".
  - d. Klik "OK"
  - e. Homogenkan sampel
  - f. Letakkan sampel pada *tube holder*.
  - g. Tekan tombol "*Star*" warna biru pada mesin Sysmex *Automated Hematology Analyzer XN-1000*.
  - h. Hasil akan muncul dilayar, pencatatan hasil sesuai dengan ID pasien

#### 4.8 Pengolahan Data

Data yang diperoleh dari pemeriksaan kadar Hb, Indeks Eritrosit dan RDW menggunakan Sysmex *Automated Hematology Analyzer XN-1000* diolah dengan program komputer *SPSS 24 for Windows*.

Data yang diperoleh dari pengukuran kadar Hb, Indeks Eritrosit dan RDW sebelum dan sesudah terapi intensif akan dilakukan uji normalitas terlebih dahulu menggunakan uji *Saphiro-Wilk test*. Apabila distribusi data normal maka perbedaan kadar Hb, Indeks Eritrosit dan RDW sebelum dan sesudah pemberian OAT akan dilakukan uji *Paired T- test* pada tingkat kemaknaan  $p < 0,05$ . Apabila distribusi data tidak normal maka akan dilakukan uji statistik non parametrik *Wilcoxon test* pada tingkat kemaknaan  $p < 0,05$ .



## BAB 5

## HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

## 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Sebanyak 40 penderita TBC anak yang datang ke instalasi rawat jalan dan rawat inap Poli Respirologi Anak RSUD Dr. Saiful Anwar Malang diperoleh 30 subjek memenuhi kriteria inklusi. Karakteristik subjek dijelaskan pada Tabel 5.1:

Tabel 5.1 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	n=30
<b>Jenis Kelamin (n)</b>	
Laki-laki	18/30
Perempuan	12/30
<b>Usia (n)</b>	
0- < 5 tahun	15/30
5- < 10 tahun	12/30
10- < 15 tahun	3/30
<b>Diagnosis (n)</b>	
TBC Paru	27/30
TBC Ekstra Paru	3/30
<b>Gejala Klinis Pasien (n)</b>	
Batuk	23/30
Pembesaran KGB	9/30
<b>Status Gizi (n)</b>	
<i>overweight</i>	3/30
Gizi Baik	16/30
Gizi Kurang	9/30
Gizi Buruk	2/30
<b>Pemeriksaan Mikrobiologi (N)</b>	
BTA Positif	0
BTA Negatif	30/30
<b>Perbaikan Gejala (Berat Badan) (n)</b>	
Membaik	25/30
Tidak Membaik	5/30
<b>Perbaikan Gejala (Batuk, KGB) (n)</b>	
Membaik	27/30
Tidak Membaik	3/30
<b>Proporsi nilai Hb Sebelum Terapi Intensif</b>	
Anemia	6/30
Tidak Anemia	24/30
<b>Proporsi nilai Hb Sesudah Terapi Intensif</b>	
Anemia	5/30
Tidak Anemia	25/30

Keterangan: Tuberkulosis (TBC), Bakteri Tahan Asam (BTA), Kelenjar Getah Bening (KGB)

## 5.2 Perbedaan Kadar Hb, Indeks Eritrosit, dan RDW Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif

Perbedaan kadar Hb dan RDW sebelum dan sesudah terapi intensif diukur sebagai median karena sebaran data tidak normal (Sig. < 0,05) sedangkan perbedaan kadar Indeks Eritrosit sebelum dan sesudah terapi intensif dihitung sebagai mean karena sebaran data normal (Sig. > 0,05). Profil hematologi pada TBC anak sebelum dan sesudah terapi intensif dijelaskan pada Tabel 5.2.

**Tabel 5.2 Kadar Hb, Indeks Eritrosit dan RDW Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif**

Variabel	Sebelum Terapi	Sesudah Terapi	Nilai P
<b>Hb (g/dL)</b> (Median [Min-maks])	12,200 (8,6-14,0)	12,500 (9,5-14,2)	0,750**
<b>RDW (%)</b> (Median [Min-maks])	13,950 (12,4-19,9)	13,900 (11,9-19,0)	0,271**
<b>MCV (fL)</b> (Mean ± SD)	72,227 ± 5,1401	72,497 ± 6,7758	0,646*
<b>MCH (pg)</b> (Mean ± SD)	24,403 ± 2,1998	24,763 ± 2,8526	0,239*
<b>MCHC (g/dL)</b> (Mean ± SD)	33,667 ± 1,1031	34,100 ± 1,3246	0,054*

Keterangan: \* Uji Paired T- test, \*\* Uji Wilcoxon test

Hasil penelitian ini menunjukkan nilai yang tidak signifikan ( $p > 0,05$ ) pada semua delta Hb, Indeks Eritrosit dan RDW terhadap usia, status gizi, perbaikan berat-badan dan perbaikan gejala klinis, kecuali pada delta MCH dan delta MCHC terhadap usia memiliki nilai yang signifikan ( $P < 0,05$ ). Delta Hb, Indeks Eritrosit dan RDW terhadap usia, status gizi, perbaikan gejala (berat-badan) dan perbaikan gejala klinis (batuk dan KGB) dijelaskan pada Tabel 5.3, Tabel 5.4, dan Tabel 5.5.

**Tabel 5.3 Delta Hb Sebelum Dan Sesudah Terapi Intensif**

Kategori	Kadar Hb Sebelum (Mean ± SD)	Kadar Hb Sesudah (Mean ± SD)	Δ Hb (g/dL) (Mean ± SD)	Nilai P
<b>Usia</b>				
0 - < 5 tahun	11,653 ± 1,4441	11,493 ± 1,2809	-0,160 ± 1,1987	0,107*
5 - < 10 tahun	13,133 ± 0,7253	13,242 ± 0,8806	0,108 ± 0,7403	
10 - < 15 tahun	10,367 ± 0,6658	11,800 ± 1,7349	1,433 ± 2,1385	
<b>Status Gizi</b>				
overweight	11,133 ± 1,1930	12,500 ± 1,3115	1,367 ± 2,2502	0,205*
Gizi baik	11,988 ± 1,3520	12,138 ± 1,4417	0,150 ± 0,9675	
Gizi kurgan	13,078 ± 0,9052	12,789 ± 1,1352	-0,289 ± 0,7688	
Gizi buruk	10,300 ± 2,4042	9,950 ± 0,0707	-0,350 ± 2,4749	
<b>Perbaikan Gejala (Berat Badan)</b>				
Membaik	12,052 ± 1,5597	12,168 ± 1,5408	0,116 ± 1,2915	0,926**
Tidak membaik	12,440 ± 0,6465	12,500 ± 0,5148	0,060 ± 0,6309	
<b>Perbaikan Gejala (Batuk, KGB)</b>				
Membaik	12,219 ± 1,3505	12,278 ± 1,3684	0,059 ± 1,2007	0,350***
Tidak membaik	11,200 ± 2,2869	11,733 ± 2,1221	0,533 ± 1,3317	

Keterangan: \* One-Way ANOVA, \*\* uji Independent-Samples T Test, \*\*\* uji Mann-Whitney, \*\*\*\* Kruskal-Wallis

Tabel 5.4 Delta Indeks Eritrosit Sebelum Dan Sesudah Terapi Intensif

Kategori	Kadar MCV (fL)				Kadar MCH (pg)				Kadar MCHC (g/dL)			
	(Mean ± SD)				(Mean ± SD)				(Mean ± SD)			
	Sebelum	Sesudah	Δ MCV	p	Sebelum	Sesudah	Δ MCH	p	Sebelum	Sesudah	Δ MCHC	p
<b>Usia</b>												
0- < 5 tahun	72,647 ± 5,6712	71,827 ± 7,7263	-0,820±3,5175	0,082*	24,513 ± 2,4080	24,287 ± 3,0352	-0,227±1,4484	0,035*	33,713 ± 0,9070	33,753 ± 1,2426	0,040 ±0,9811	0,004*
5- < 10 tahun	72,717 ± 3,9175	73,592 ± 4,0155	0,875 ±1,1258		24,800 ± 1,5368	25,408 ± 1,6172	0,608 ±0,8649		34,108 ± 0,7716	34,550 ± 0,9434	0,442 ± 0,8575	
10- < 15 tahun	68,167 ± 6,7870	71,467 ± 12,124	3,300 ±5,3451		22,267 ± 2,9501	24,567 ± 5,9045	2,300 ±3,4073		31,667 ± 1,1930	34,033 ± 2,7592	2,367 ± 1,6623	
<b>Status Gizi</b>												
overweight	75,333 ± 1,7156	78,967 ± 5,4592	3,633 ± 4,7078	0,226****	25,067 ± 0,9074	27,033 ± 3,4559	1,967 ± 3,7634	0,368*	33,267 ± 0,9452	34,133 ± 1,9502	0,867 ± 2,7319	0,800*
Gizi baik	71,588 ± 4,9692	71,038 ± 6,5281	-0,550 ±2,9207		24,100 ± 2,4639	24,269 ± 2,9921	0,169 ± 1,3385		33,606 ± 1,2572	34,063 ± 1,4701	0,456 ± 0,8740	
Gizi kurang	70,756 ± 5,3954	71,300 ± 6,5086	0,544 ± 2,5259		24,056 ± 1,7952	24,311 ± 2,3013	0,256 ± 1,2846		33,711 ± 0,9532	34,111 ± 1,1494	0,400 ± 1,2042	
Gizi buruk	79,300 ± 1,4142	79,850 ± 3,6062	0,550 ± 5,0205		-	27,350 ± 0,9192	-0,050 ±0,9192		34,550 ± 0,6364	34,300 ± 0,4243	-0,250 ± 1,0607	
<b>Perbaikan Gejala (Berat Badan)</b>												
Membaik	71,640 ± 5,3403	72,064 ± 7,2707	0,424 ± 3,4228	0,563**	24,136 ± 2,2390	24,616 ± 3,0393	0,480 ± 1,7623	0,200***	33,548 ± 1,1173	34,088 ± 1,3734	0,540 ± 1,2613	0,277**
Tidak membaik	75,160 ± 2,7437	74,660 ± 2,9424	-0,500 ±1,5281		25,740 ± 1,5241	25,500 ± 1,6613	-0,240 ±0,5727		34,260 ± 0,8961	34,160 ± 1,1824	-0,100 ± 0,4301	
<b>Perbaikan Gejala (Batuk, KGB)</b>												
Membaik	72,078 ± 4,9026	72,678 ± 6,5364	0,600 ± 3,0902	0,062***	24,333 ± 2,1268	24,830 ± 2,7369	0,496 ± 1,6327	0,137***	33,626 ± 1,1360	34,111 ± 1,3357	0,485 ± 1,2209	0,481**
Tidak membaik	73,567 ± 8,2246	70, 867 ±10,289	-2,700 ±2,8618		25,033 ± 3,2716	24,167 ± 4,4747	-0,867 ±1,3577		34,033 ± 0,8021	34,000 ± 1,4933	-0,033 ± 0,7572	

Keterangan: \* One-Way ANOVA, \*\* uji Independent-Samples T Test, \*\*\* uji Mann-Whitney, \*\*\*\* Kruskal-Wallis

**Tabel 5.5 Delta RDW Sebelum Dan Sesudah Terapi Intensif**

Kategori	Kadar RDW Sebelum (Mean ± SD)	Kadar RDW Sesudah (Mean ± SD)	Δ RDW (%) (Mean ± SD)	Nilai P
<b>Usia</b>				
0- < 5 tahun	15,013 ± 2,2383	14,933 ± 1,9518	- 0,080 ± 1,1797	0,224*
5- < 10 tahun	13,783 ± 1,2939	13,667 ± 1,2908	- 0,117 ± 0,8288	
10- < 15 tahun	16,133 ± 1,2741	14,900 ± 2,1656	- 1,233 ± 1,1930	
<b>Status Gizi</b>				
<i>overweight</i>	14,233 ± 1,6258	13,667 ± 1,3279	- 0,567 ± 1,7616	0,500*
Gizi baik	14,800 ± 2,2978	14,381 ± 1,9316	- 0,419 ± 0,7816	
Gizi kurgan	14,300 ± 1,3500	14,500 ± 1,8848	0,200 ± 0,7937	
Gizi buruk	15,400 ± 2,6870	15,550 ± 0,4950	0,150 ± 3,1820	
<b>Perbaikan Gejala (Berat Badan)</b>				
Membaik	14,832 ± 1,9019	14,568 ± 1,8825	- 0,264 ± 1,0866	0,547**
Tidak membaik	13,640 ± 2,0403	13,700 ± 1,0368	- 0,060 ± 1,0738	
<b>Perbaikan Gejala (Batuk, KGB)</b>				
Membaik	14,500 ± 1,8949	14,311 ± 1,6595	-0,189 ± 1,0214	0,753**
Tidak membaik	15,833 ± 2,3692	15,433 ± 2,9569	-0,400 ± 1,7521	

Keterangan: \* One-Way ANOVA, \*\* uji Independent-Samples T Test

### 6.1 Pembahasan Hasil Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan studi kohort yang bertujuan untuk mengetahui perbedaan kadar Hemoglobin, Indeks Eritrosit dan *Red Cell Distribution Width* sebelum dan sesudah pemberian terapi intensif pada Tuberkulosis anak. Penderita TBC anak (kasus baru) yang datang ke instalasi rawat jalan dan rawat inap Poli Respirologi Anak RSUD Dr. Saiful Anwar Malang sejak bulan Februari 2018 sampai dengan bulan Juli 2019 berjumlah 40 orang, namun hanya 30 orang subjek yang memenuhi kriteria inklusi.

Pemberian OAT pada penderita TBC dapat menimbulkan efek samping yang serius berupa gangguan hematologi, salah satu gangguan hematologi primer sebagai akibat dari pengobatan TBC dapat dilihat dari kelainan pada sel darah merah (Hb, Indeks Eritrosit dan RDW) (Kassa *et al.*, 2016).

Hasil penelitian menunjukkan angka kejadian TBC pada anak laki-laki sebanyak 18 orang subjek, lebih banyak daripada anak perempuan sebanyak 12 orang subjek. Putra dan Amelia(2013) melakukan penelitian deskriptif prospektif pada TBC anak dan mendapatkan angka kejadian TBC pada anak laki-laki (60%) lebih banyak daripada anak perempuan (40%). Berdasarkan penelitian yang dilakukan Rahardiyanti *et al.*(2012) didapatkan prevalensi TBC pada anak laki-laki (53%) lebih tinggi daripada anak perempuan (47%). Angka kejadian pada anak laki-laki lebih tinggi diduga karena berkaitan dengan faktor emosi, psikologis dan

tumbuh kembang anak, dimana anak laki-laki lebih aktif bermain atau beraktifitas diluar rumah dan sulit dikontrol sehingga resiko terpapar kuman TBC lebih besar dari anak perempuan (Putra dan Amelia, 2013).

Hasil penelitian menunjukkan sebaran kelompok usia pada penderita TBC anak terbanyak pada usia 0- <5 tahun sebanyak 15 orang subjek, usia 5- <10 tahun sebanyak 12 orang subjek dan usia 10- < 15 tahun sebanyak 3 orang subjek.

Hal tersebut sesuai dengan data infoDATIN Tuberkulosis tahun 2018 bahwa prevalensi TBC pada anak usia <1 tahun sebanyak 0,2 %, usia 1-4 tahun sebanyak 0,4 % dan usia 5-14 tahun sebanyak 0,3%. Hal ini juga dibuktikan oleh penelitian Rahardiyanti *et al.*(2012) didapatkan penderita TBC anak usia 12-23 bulan sebanyak 50%, usia 24-35 bulan sebanyak 25% , usia 36-47 bulan sebanyak 14% dan usia 48-59 bulan sebanyak 11%. Angka kejadian TBC pada anak <5 tahun lebih tinggi karena sistem imunitas belum terbentuk sempurna menyebabkan balita rentan terhadap penularan penyakit, kondisi seperti gizi buruk dan adanya riwayat kontak dengan orang dewasa penderita TBC akan meningkatkan faktor resiko terinfeksi TBC (Purnasari, 2011).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penderita TBC anak yang terdiagnosis sebagai TBC paru sebanyak 27 orang subjek lebih banyak daripada diagnosis TBC ekstra paru sebanyak 3 orang subjek. Hal tersebut sesuai dengan data WHO dimana 70-80% anak-anak dengan TBC memiliki penyakit di paru-paru (TBC paru) dan sisanya sekitar 20-30% TBC ekstra paru (WHO, 2014).

Gejala umum TBC pada anak yang sering dijumpai adalah batuk persisten, berat badan turun atau gagal tumbuh, demam lama, lesu dan tidak aktif yang menetap lebih dari 2 minggu walaupun sudah diberikan terapi yang adekuat (Kemenkes, 2016). Hasil penelitian menunjukkan penderita TBC anak dengan

gejala batuk sebanyak 23 orang subjek dan pembesaran kelenjar getah bening sebanyak 9 orang subjek dari 30 orang subjek. Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian pada TBC anak yang dilakukan Putra dan Amelia(2013) didapatkan gejala batuk sebanyak 48 orang subjek (96%), demam sebanyak 42 orang subjek (84%), ada riwayat kontak dengan penderita TBC dewasa sebanyak 30 orang subjek (60%) dan pembesaran kelenjar getah bening sebanyak 5 orang subjek (10%). Penelitian yang dilakukan oleh Aunillah *et al.*(2013) terhadap 25 orang subjek TBC anak didapatkan muncul gejala batuk sebanyak 23 orang subjek (92%) dan pembesaran kelenjar getah bening sebanyak 15 orang subjek (60%). Secara klinis kelenjar yang terkena memiliki morfologi *multiple*, unilateral, tidak ada nyeri tekan, tidak panas pada perabaan dan saling melekat satu dengan yang lain karena proses inflamasi pada kapsul kelenjar limfe (Putra dan Amelia, 2013).

Selain menilai gejala yang timbul, penelitian ini juga menilai status gizi pada TBC anak dan didapatkan gizi *overweight* sebanyak 3 orang subjek, gizi baik sebanyak 16 orang subjek, gizi kurang sebanyak 9 orang subjek dan gizi buruk sebanyak 2 orang subjek. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Putra dan Amelia(2013) didapatkan status gizi baik sebanyak 20 orang subjek (40%), gizi kurang sebanyak 28 orang subjek (56%) dan gizi buruk sebanyak 2 orang subjek (4%). Penelitian yang dilakukan oleh Rahardiyanti *et al.*(2012) pada TBC anak usia 1-5 tahun didapatkan status gizi baik sebanyak 26 orang subjek (72%) dan status gizi buruk sebanyak 10 orang subjek (28%). Menurut Crofton (2002) orang yang memiliki status gizi kurang beresiko lebih tinggi tertular TBC paru dibandingkan orang yang memiliki status gizi baik (Putra dan Amelia, 2013).

Status gizi pada anak sangat penting, karena dengan status gizi baik akan

meningkatkan imunitas tubuh, sehingga anak tidak mudah tertular penyakit TBC.

Anak dengan status gizi baik cenderung menderita TBC lebih ringan dibandingkan anak dengan status gizi buruk (Rahardiyanti *et al.*, 2012).

Penelitian ini menunjukkan hasil pemeriksaan BTA negatif sebanyak 30 orang subjek dan tidak ada hasil BTA positif. Pemeriksaan bakteriologis adalah pemeriksaan yang penting untuk menentukan diagnosis TBC, baik pada anak maupun dewasa. Pemeriksaan sputum pada anak, terutama dilakukan pada anak berusia lebih dari 5 tahun. Namun demikian, karena kesulitan pengambilan sputum pada anak dan sifat pausibasiler pada TBC anak, pemeriksaan bakteriologis selama ini tidak dilakukan secara rutin pada anak yang dicurigai sakit TBC, sehingga diagnosis TBC pada anak lebih banyak melihat dari gejala klinis yang khas pada TBC anak dan adanya bukti infeksi TBC seperti uji Tuberkulin positif atau kontak erat dengan pasien TBC (Kemenkes, 2016).

Keberhasilan pengobatan TBC anak adapat dinilai dengan perbaikan gejala klinis seperti kenaikan berat badan, hilangnya gejala batuk, demam dan pembesaran KGB. Hasil penelitian ini menunjukkan perbaikan gejala (berdasarkan berat badan) terbanyak yaitu BB membaik (kenaikan BB) sebanyak 25 orang subjek dan BB tidak membaik (tetap atau menurun) sebanyak 3 orang subjek. Perbaikan gejala klinis (batuk dan KGB) terbanyak yaitu gejala klinis membaik (batuk atau pembesaran KGB menghilang) sebanyak 27 orang subjek dan gejala klinis tidak membaik (batuk dan pembesaran KGB tidak menghilang) sebanyak 3 orang subjek. Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Aunillah *et al* (2013) terhadap kemajuan terapi pada TBC anak setelah terapi intensif selama 2 bulan didapatkan perbaikan gejala klinis batuk pada awal pengobatan 92% menjadi 20% pada akhir fase intensif, perbaikan

gejala klinis KGB pada awal pengobatan 60% menjadi 48% pada akhir fase intensif, dan perbaikan status gizi kurang pada awal pengobatan 100% menjadi 72% pada akhir fase intensif dan status gizi baik pada awal pengobatan 0% menjadi 28% pada akhir fase intensif.

Anemia diantara penderita TBC anak sebelum dan sesudah terapi intensif dinilai dengan menggunakan kadar Hemoglobin (Hb). Penderita TBC anak (kasus baru) pada penelitian ini yang mengalami anemia sebanyak 6 orang subjek dan yang tidak mengalami anemia sebanyak 24 orang subjek. Sedangkan, pada penderita TBC anak yang telah menjalani terapi intensif selama 2 bulan, anemia didapatkan pada 5 orang subjek dan yang tidak mengalami anemia sebanyak 25 orang subjek. Hasil penelitian ini tidak jauh berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Purnasari (2011) terhadap penderita TBC anak, didapatkan TBC anak (kasus baru) yang mengalami anemia sebanyak 4 orang subjek (30,77%) dan pada penderita TBC anak yang telah menjalani terapi intensif selama 2 bulan didapatkan anemia sebanyak 3 orang subjek (23,08%). Pada anak sebagian besar tulang berisi sumsum tulang merah yang mampu memproduksi eritrosit (eritropoiesis) menyamai kecepatan kerusakan eritrosit (Sherwood, 2016). Anemia pada TBC merupakan abnormalitas hematologi yang dapat terjadi pada penderita TBC, dan umumnya tergolong anemia ringan dan sedang (Purnasari, 2011). Kesembuhan anemia pada TBC dapat dikarenakan respon tubuh yang baik pada pengobatan, usia  $\leq$  65 tahun, dan kadar Hb awal yang baik (*initial high hemoglobin*) (Purnasari, 2011).

### 6.1.1 Perbedaan Kadar Hb, Indeks Eritrosit, dan RDW Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif

Hasil penelitian menunjukkan peningkatan rerata kadar Hb sesudah terapi intensif. Peningkatan kadar Hb sebagai penanda dari respon pengobatan (Al-Omar *et al.*, 2014). Penurunan kadar Hb dikarenakan adanya penekanan eritropoiesis oleh mediator inflamasi yaitu IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  (Nasution, 2015). Penurunan kadar Hb juga akibat efek samping dari OAT maupun adanya gizi buruk pada anak (Purnasari, 2011). Namun, peningkatan kadar Hb tersebut tidak bermakna secara statistik. Dewi (2014) melakukan penelitian terhadap 110 pasien TBC paru dewasa dan mendapatkan kadar Hb sebelum pemberian OAT fase intensif dengan rerata 12,05 g/dL meningkat setelah pemberian OAT menjadi 12,83 g/dL. Pada penelitian yang dilakukan Zaitzeva *et al.*(2009) terhadap 75 pasien TBC paru, menunjukkan pemberian OAT saja dapat menurunkan kadar Hb dari 147,50 g/L menjadi 140,50 g/L pada hari ke-30, dan dari 147,50 g/L menjadi 120,40 g/L pada hari ke-60. Dan pada penelitian yang dilakukan oleh Kassa *et al.*(2016) terhadap 168 pasien TBC paru baru, menunjukkan rerata kadar Hb sebelum terapi intensif 12,7 g/dL mengalami penurunan menjadi 11,8 g/dL setelah terapi intensif 2 bulan.

Penelitian ini juga menunjukkan penurunan rerata kadar RDW sesudah terapi intensif. Namun, penurunan kadar RDW tersebut tidak bermakna secara statistik. Kassa *et al.*(2016) yang melakukan penelitian pada 168 pasien TBC paru baru menunjukkan terjadi peningkatan kadar RDW bermakna secara statistik yakni rerata kadar RDW sebelum terapi intensif 17,6 % menjadi 31,9 % setelah terapi intensif selama 2 bulan. RDW digunakan untuk mendiagnosis anemia, ada laporan yang mendokumentasikan kekurangan vitamin B12 atau folat menghasilkan

anemia makrositik dimana RDW meningkat sekita dua pertiga dari semua kasus (Kassa *et al.*, 2016). Penderita TBC yang memiliki nilai RDW tinggi akan diikuti dengan penurunan konsentrasi Hb yang tinggi (Kassa *et al.*, 2016).

Penelitian ini juga menunjukkan peningkatan rerata kadar Indeks Eritrosit sesudah terapi intensif. Namun, peningkatan kadar indeks eritrosit tersebut tidak bermakna secara statistik. Kassa *et al.*(2016) yang melakukan penelitian pada 168 pasien TBC paru baru menunjukkan terjadi peningkatan rerata kadar MCV dan penurunan rerata kadar MCH dan MCHC setelah terapi intensif 2 bulan yang tidak bermakna secara statistik. Pada laporan penelitian yang berbeda menyebutkan bahwa setelah terapi OAT dengan streptomisin, rifampisin dan isoniazid terdapat pengaruh pada Indeks Eritrosit dimana kadarnya mendekati normal (Kassa *et al.*, 2016).

#### **6.1.2 Kadar Hb Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif Berdasarkan Usia, Status Gizi dan Perbaikan Gejala Klinis**

Penelitian ini membagi usia menjadi 3 kelompok yaitu usia 0 - < 5 tahun, 5 - < 10 tahun, dan 10 - < 15 tahun. Terdapat penurunan rerata kadar Hb pada usia 0 - < 5 tahun dan terdapat peningkatan rerata kadar Hb pada usia 5 - < 10 tahun, dan usia 10 - < 15 tahun. Kassa *et al.*(2016) yang melakukan penelitian pada 168 pasien TBC paru baru mendapatkan terjadinya penurunan kadar Hb pada usia 5 - 25 tahun yang bermakna secara statistik sebelum terapi intensif 12,9 menjadi 11,8 setelah terapi intensif 2 bulan. Hasil penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik, sehingga peningkatan kadar Hb tidak dapat dibedakan berdasarkan usia. Hal ini didukung belum adanya penelitian mengenai perubahan kadar Hb sebelum dan setelah pengobatan fase intensif berdasarkan usia pada TBC anak.

Penelitian ini membagi status gizi menjadi 4 kelompok yaitu *overweight*, gizi baik, gizi kurang dan gizi buruk. Hasil penelitian ini menunjukkan peningkatan kadar Hb terjadi pada anak dengan status gizi *overweight* dan status gizi baik. Serta penurunan kadar Hb terjadi pada anak dengan status gizi buruk dan status gizi kurang. Penderita TBC dengan status gizi yang buruk memiliki kadar Hb lebih rendah dibandingkan dengan penderita TBC yang memiliki status gizi yang baik (Purnasari, 2011). Namun, hasil penelitian ini menunjukkan tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik, sehingga dapat disimpulkan peningkatan kadar Hb tidak dapat dibedakan berdasarkan status gizi. Sejauh ini belum ada penelitian mengenai perubahan kadar Hb sebelum dan setelah pengobatan fase intensif berdasarkan status gizi pada TBC anak.

Keberhasilan pengobatan TBC anak adapat dinilai dengan perbaikan gejala klinis seperti kenaikan berat badan, dan hilangnya batuk, demam, dan pembesaran KGB. Hasil penelitian ini menunjukkan terjadi peningkatan rerata kadar Hb baik pada subjek dengan berat badan membaik dan subjek dengan berat badan tidak membaik. Mekanisme penurunan berat badan pada penderita TBC dan peningkatan berat badan setelah pemberian OAT tidak diketahui secara pasti (Phan *et al.*, 2016). Pada penelitian ini menunjukkan tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik, sehingga dapat disimpulkan peningkatan kadar Hb tidak dapat dibedakan berdasarkan perbaikan gejala klinis berupa peningkatan berat badan.

Perbaikan gejala klinis (batuk, KGB) dikategorikan menjadi 2 yaitu gejala klinis membaik dimana batuk atau KGB menghilang setelah terapi intensif dan gejala klinis tidak membaik dimana batuk dan KGB tetap sesudah tarapi intensif.

Hasil penelitian ini menunjukkan terjadi peningkatan rerata kadar Hb baik pada

subjek dengan gejala klinis membaik dan subjek dengan gejala klinis tidak membaik. Anemia sering terjadi pada pasien dengan durasi batuk lebih lama (Mukherjee, 2019). Pada penelitian ini menunjukkan tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik, sehingga dapat disimpulkan peningkatan kadar Hb tidak dapat dibedakan berdasarkan perbaikan gejala klinis berupa batuk atau KGB menghilang. Hal ini didukung belum adanya penelitian mengenai perubahan kadar Hb sebelum dan setelah pengobatan fase intensif berdasarkan gejala klinis (batuk, KGB) pada TBC anak.

### **6.1.3 Kadar Indeks Eritrosit Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif Berdasarkan Usia, Status Gizi dan Perbaikan Gejala Klinis**

Hasil penelitian ini menunjukkan adanya peningkatan rerata kadar Indeks Eritrosit pada semua kelompok usia kecuali adanya penurunan rerata kadar MCV dan MCH pada kelompok usia 0 - < 5 tahun. Didapatkan perbedaan peningkatan rerata kadar MCH dan MCHC berdasarkan kelompok usia, sehingga dapat disimpulkan bahwa peningkatan kadar MCH dan MCHC dapat dibedakan berdasarkan usia. Sejauh ini belum adanya penelitian mengenai perubahan kadar Indeks Eritrosit sebelum dan setelah pengobatan fase intensif berdasarkan usia pada TBC anak.

Penelitian ini membagi status gizi menjadi 4 kelompok yaitu *overweight*, gizi baik, gizi kurang dan gizi buruk. Hasil penelitian ini menunjukkan peningkatan kadar Indeks Eritrosit pada semua kelompok status gizi, kecuali adanya penurunan rerata kadar MCV pada anak dengan status gizi baik, serta penurunan kadar MCH dan MCHC pada anak dengan status gizi buruk. Anak dengan status gizi buruk memiliki resiko lebih besar untuk mengalami kegagalan respon pengobatan OAT (Kemenkes, 2016). Penderita TBC dengan status gizi yang buruk memiliki kadar

Hb lebih rendah dibandingkan dengan penderita TBC yang memiliki status gizi yang baik (Purnasari, 2011). Namun, hasil penelitian ini menunjukkan tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik, sehingga dapat disimpulkan peningkatan kadar Indeks Eritrosit tidak dapat dibedakan berdasarkan status gizi. Hal ini didukung belum adanya penelitian mengenai perubahan kadar Indeks Eritrosit sebelum dan setelah pengobatan fase intensif berdasarkan status gizi pada TBC anak.

Keberhasilan pengobatan TBC anak dapat dinilai dengan perbaikan gejala klinis seperti kenaikan berat badan, dan hilangnya batuk, demam, dan pembesaran KGB. Tidak terdapat perbaikan gejala klinis setelah terapi intensif selama 2 bulan dapat disebabkan oleh adanya penyakit penyerta, resistensi obat, ketidakpatuhan dalam meminum obat (Kemenkes, 2016). Hasil penelitian ini menunjukkan terdapat peningkatan rerata kadar Indeks Eritrosit pada subjek dengan perbaikan gejala klinis berupa BB naik dan hilangnya batuk atau KGB, dan terjadi penurunan rerata kadar Indeks Eritrosit pada subjek dengan gejala klinis tidak membaik. Pada penelitian ini menunjukkan tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik, sehingga dapat disimpulkan penurunan kadar MCV tidak dapat dibedakan berdasarkan perbaikan gejala klinis. Hal ini didukung belum adanya penelitian mengenai perubahan kadar Indeks Eritrosit sebelum dan setelah pengobatan fase intensif berdasarkan gejala klinis pada TBC anak.

#### **6.1.4 Kadar RDW Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif Terapi Intensif Berdasarkan Usia, Status Gizi dan Perbaikan Gejala Klinis**

Penelitian ini membagi usia menjadi 3 kelompok yaitu usia 0 - < 5 tahun, 5 - < 10 tahun, dan 10 - < 15 tahun. Terdapat penurunan rerata kadar Hb pada semua kelompok usia, dengan penurunan terbesar pada usia 10 - < 15 tahun.

Kassa *et al.*(2016) yang melakukan penelitian pada 168 pasien TBC paru baru mendapatkan terjadinya penurunan kadar RDW tidak bermakna secara statistik sebelum terapi intensif 14,4 menjadi 14,1 setelah terapi intensif 2 bulan. Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik, sehingga dapat disimpulkan penurunan kadar RDW tidak dapat dibedakan berdasarkan usia. Hal ini didukung belum adanya penelitian mengenai perubahan kadar RDW sebelum dan setelah pengobatan fase intensif berdasarkan usia pada TBC anak.

Penelitian ini membagi status gizi menjadi 4 kelompok yaitu *overweight*, gizi baik, gizi kurang dan gizi buruk. Hasil penelitian ini menunjukkan penurunan kadar RDW terjadi pada anak dengan status gizi *overweight* dan status gizi baik.

Serta peningkatan kadar RDW terjadi pada anak dengan status gizi kurang dan status gizi buruk. Anak dengan status gizi buruk memiliki resiko lebih besar untuk mengalami kegagalan respon pengobatan OAT (Kemenkes, 2016). Penderita TBC dengan status gizi yang buruk memiliki kadar Hb lebih rendah dibandingkan dengan penderita TBC yang memiliki status gizi yang baik (Purnasari, 2011).

Namun, hasil penelitian ini menunjukkan tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik, sehingga dapat disimpulkan penurunan kadar RDW tidak dapat dibedakan berdasarkan status gizi. Sejauh ini belum ada penelitian mengenai perubahan kadar RDW sebelum dan setelah pengobatan fase intensif berdasarkan status gizi pada TBC anak.

Keberhasilan pengoban TBC anak adapat dinilai dengan perbaikan gejala klinis seperti kenaikan berat badan, dan hilangnya batuk, demam, dan pembesaran KGB. Tidak terdapat perbaikan gejala klinis setelah terapi intensif selama 2 bulan dapat disebabkan oleh adanya penyakit penyerta, resistensi obat, ketidakpatuhan dalam meminum obat (Kemenkes, 2016). Hasil penelitian ini

menunjukkan terjadi penurunan rerata kadar RDW baik pada subjek dengan berat badan membaik dan subjek dengan berat badan tidak membaik. Mekanisme penurunan berat badan pada penderita TBC dan peningkatan berat badan setelah pemberian OAT tidak diketahui secara pasti (Phan *et al.*, 2016). Pada penelitian ini menunjukkan tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik, sehingga dapat disimpulkan penurunan kadar RDW tidak dapat dibedakan berdasarkan perbaikan gejala klinis berupa peningkatan berat badan.

Perbaikan gejala klinis (batuk, KGB) dikategorikan menjadi 2 yaitu gejala klinis membaik dimana batuk atau KGB menghilang setelah terapi intensif dan gejala klinis tidak membaik dimana batuk dan KGB tetap sesudah tarapi intensif.

Hasil penelitian ini menunjukkan terjadi penurunan rerata kadar RDW baik pada subjek dengan gejala klinis membaik dan subjek dengan gejala klinis tidak membaik. Pada penelitian ini menunjukkan tidak didapatkan hubungan yang bermakna secara statistik, sehingga dapat disimpulkan penurunan kadar RDW tidak dapat dibedakan berdasarkan perbaikan gejala klinis berupa batuk atau KGB menghilang. Hal ini didukung belum adanya penelitian mengenai perubahan kadar RDW sebelum dan setelah pengobatan fase intensif berdasarkan gejala klinis (batuk, KGB) pada TBC anak.

## 6.2 Implikasi terhadap bidang kedokteran

Pada penelitian ini tidak didapatkan perubahan kadar Hb, Indeks eritrosit dan RDW. Sehingga, dapat disimpulkan bahwa pemberian OAT standar selama fase intensif pada TBC anak tidak menimbulkan efek samping, hal ini berarti OAT aman diberikan pada fase intensif TBC anak. Namun, hal tersebut tidak dapat digunakan sebagai indikator untuk melihat efek samping pengobatan karena tidak terdapat hubungan dengan perbaikan gejala maupun tanpa perbaikan gejala.

## 6.3 Keterbatasan penelitian

1. Pada penelitian ini, pasien yang menyetujui untuk diteliti banyak yang tidak kembali ke RSSA untuk dilakukan pemeriksaan darah kembali setelah pengobatan (*lost follow up*) sehingga, mengurangi jumlah subjek penelitian.
2. Pemeriksaan hematologi (Hb, Indeks Eritrosit dan RDW) pada penelitian ini tidak dilakukan tepat 2 bulan untuk beberapa individu. Hal tersebut dikarenakan respon pengobatan dan progresivitas penyakit setiap individu berbeda-beda.

**BAB 7****PENUTUP****7.1 Kesimpulan**

1. Tidak didapatkan perbedaan terhadap kadar Hemoglobin, Indeks Eritrosit dan *Red Cell Distribution Width* sebelum dan sesudah pemberian terapi intensif pada Tuberkulosis anak.
2. Tidak didapatkan efek samping setelah pemberian terapi obat anti Tuberkulosis fase intensif pada TBC anak, berdasarkan kadar Hemoglobin, Indeks Eritrosit dan *Red Cell Distribution Width*.

**7.2 Saran**

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai kadar Hemoglobin, Indeks Eritrosit dan *Red Cell Distribution Width* yaitu sebelum dan sesudah terapi dari fase intensif hingga fase lanjutan berdasarkan usia, status gizi dan perbaikan gejala pada TBC anak.
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan mengenai parameter perbaikan gejala klinis yang lain seperti nafsu makan meningkat, demam menghilang, dan batuk berkurang.
3. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan pengamatan secara berkala dan menyeluruh terhadap perkembangan perbaikan gejala klinis pada tiap pasien TBC anak yang diobservasi.

## DAFTAR PUSTAKA

Al-Omar, I.; Al-Shban and Shah, A. 2014. *Hematological Abnormalities in Saudia Suffering From Pulmonary Tuberculosis and Their Response to the Treatment*. Research Journal of pharmacology, 3 (4): 78-85.

Anonim. *Pedoman Interpretasi Data Klinik*. 2011. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.

Aunillah., Raras T. M., & Kusuma H. C. 2013. *Potensi Kadar Neopterin sebagai Biomarker untuk Monitoring Kemajuan Terapi TB Paru pada Anak*. Jurnal Kedokteran Brawijaya, 27(4), 217-221.

Borelli P, Blatt S, Pereira J, Maurino BB De, Tsujita M, Xavier G, et al. 2007. *Reduction of erythroid progenitors in protein – energy malnutrition*. British J Nutr. 97:307–14.

Campbell, I. A., & Bah-Sow, O. (2006). *Pulmonary tuberculosis: diagnosis and treatment*. Bmj, 332(7551), 1194-1197.

Chhetri AK, Saha A, Verma SC, Palaian S, Mishra P, et al. *Study of adverse drug reactions caused by first line anti-tubercular drugs used in directly observed treatment, short course (DOTS) therapy in Western Nepal, Pokhara*. J Pak Med Assoc. 2008;58:531–6.

Crofton J, Horne N, Miller F. *Clinical tuberculosis*. London; Mac Millan, 1992.

Curry C.V. *Red Cell Distribution Width (RDW)*. Medscape, (Online), (<https://emedicine.medscape.com/article/2098635-overview>, diakses 15 November 2018).

Dahlan, M.S. 2009. *Penelitian Diagnostik: Dasar-dasar Teoritis dan Aplikasi dengan Program SPSS dan Stata*. Jakarta: Penerbit Salemba Medika.

Dewi N. K. 2014. *Profil Hematologi Pasien Tuberkulosis Paru Bta Positif Kasus Baru Sebelum dan Sesudah Pemberian Obat Anti Tuberkulosis Kategori 1 Fase Intensif*. Tesis. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Program Studi Pulmonologi dan Ilmu Kedokteran Respirasi, Jakarta. Desember, 2014.

Dinas Kesehatan Kota Malang. 2015. *Profil Kesehatan Kota Malang Tahun 2014*. Malang: Dinas Kesehatan Kota Malang. (Online), ([http://www.depkes.go.id/resources/download/profil/PROFIL\\_KAB\\_KOTA\\_2014/3573\\_Jatim\\_Kota\\_Malang\\_2014.pdf](http://www.depkes.go.id/resources/download/profil/PROFIL_KAB_KOTA_2014/3573_Jatim_Kota_Malang_2014.pdf)), diakses 20 Maret 2018).

Fathana P.B., Buanayuda G.W., dan Putri N.A. 2013. *Hematologic Examination In Pulmonary Tuberculosis Patient Admitted In General Hospital West Nusa Tenggara Barat Province In 2011- 2012*. Faculty of Medicine, Mataram University.

Fleming AF de Silva PS. 2003. *Haematological Diseases in the Tropics*. In : Cook GC, Zumla AI. eds. *Manson's Tropical Diseases*, 21st ed. Edinburg, Saunders, 2003 : 224.

Harmatz P, Butensky E, Cabin B. *Nutritional Anemias*. In: *Nutrition in Pediatrics, Basic Science and Clinical Applications*. 3th ed. Canada: BC Decker; 2003. p.831.

Hoffbrand A.V, P.A.H. Moss; alih bahasa, Braham U. Pendiit, Liana Setiawan, Anggraeni Iriani; Editor edisi Bahasa Indonesia, Ferdy Sandra. 2014. *Kapita Selekta Hematologi*. Ed. 6. EGC. Jakarta.

Hood MLH. 2013. *A Narrative Review of Recent Progress in Understanding The Relationship Between Tuberculosis and Protein Energy Malnutrition*. *Eur J Clin Nutr*. 67:1122–8.

Indonesia, K. K. R. (2014). *Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis*. Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit Dan Penyehatan Lingkungan, Jakarta, Indonesia, ISBN, 978-979.

Isanaka S, Mugusi F, Urasa W, Willet WC, Bosch RJ, Villamor E, et al. 2012. *Iron deficiency and anemia predict mortality in patient with tuberculosis*. *The Journal of Nutrition*. 2012; 350-7.

Istiantoro Y.H., dan Setiabudy R. 2012. *Farmakologi dan Terapi Tuberkulosis*, 5th ed., Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.

Kartasasmita, C. B. 2016. *Epidemiologi Tuberkulosis*. *Sari Pediatri*, 11(2), 124-9.

Kassa, E., Enawgaw, B., Gelaw, A., dan Gelaw, B. 2016. *Effect of anti-tuberculosis drugs on hematological profiles of tuberculosis patients attending at University of Gondar Hospital, Northwest Ethiopia*. *BMC hematology*, 16(1),1.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes). 2016. *Petunjuk Teknis Manajemen dan Tatalaksana TB Anak*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (Kemenkes). 2018. *Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI (InfoDATIN)*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.

Kohli, M., Schiller, I., Dendukuri, N., Dheda, K., Denkinger, C. M., Schumacher, S. G., & Steingart, K. R. (2018). *Xpert® MTB/RIF assay for extrapulmonary tuberculosis and rifampicin resistance*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8).

Lasut, N.M., 2014. *Gambaran Kadar Hemoglobin dan Trombosit pada Pasien Tuberculosis Paru di RSUP Prof. DR. R. D. Kandou Manado Periode Januari-Desember 2014*. Ringkasan Penelitian. Manado: Universitas Sam Ratulangi.

Lee SW, Kang YA, Yoon YS, Um S-W, Lee SM, Yoo C-G, et al. 2006. *The prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis*. J Korean Med Sci. 2006; 21: 1028–32.

Madu, A. J., & Ughasoro, M. D. (2017). *Anaemia of chronic disease: an in-depth review*. Medical Principles and Practice, 26(1), 1-9.

Morceau F, Dicato, M, Diederich D. *Pro- Inflammatory Cytokine-Mediated Anemia: Regarding Molecular Mechanisms of Erythropoiesis*. Hindawi Publ Corp. 2009;2009:1–11.

Mukherjee, A, Kaeley, N, et al. 2019. *Prevalence, Characteristics, and Predictors of Tuberculosis Associated Anemia*. All India Institute of Medical Sciences, Rishikesh, Uttarakhand, India.

Nachiappan, A. C., Rahbar, K., Shi, X., Guy, E. S., Mortani Barbosa Jr, E. J., Shroff, G. S., ... & Hammer, M. M. (2017). *Pulmonary tuberculosis: role of radiology in diagnosis and management*. Radiographics, 37(1), 52-72.

Nasution, S. D. 2015. *Malnutrisi dan Anemia Pada Penderita Tuberkulosis Paru*. Jurnal Majority, 4(8), 29-26.

*Peripheral blood reference ranges adapted from University of Washington Medical Center, 2004, (<http://www.lymphomation.org/peripheral-blood-ref.pdf>. diakses 20 Maret 2018)*

Phan, M. N., Guy, E. S., Nickson, R. N., & Kao, C. C. (2016). *Predictors and patterns of weight gain during treatment for tuberculosis in the United States of America*. International Journal of Infectious Diseases, 53, 1-5.

Purnasari, G., dan Purnasari, G. 2011. *Anemia pada penderita Tuberkulosis paru anak dengan berbagai status gizi dan asupan zat gizi*. Disertasi Doktor, Universitas Diponegoro.

Putra I. A. dan Amelia (2013). *Profil Tuberkulosis Pada Anak di Instalasi Rawat Jalan RSUD. Raden Mattaher Jambi. Jambi Medis Jurnal "Jurnal Kedokteran dan Kesehatan"*, 1 (1).

Rahajoe N, Setyanto DB. editor. *Patogenesis dan Perjalanan Alamiiah. Dalam: Buku Ajar Respirologi Anak*. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia. 2013.

Rahardiyanti, W., Wuryanto M. A., Santoso L. 2012. *Gambaran Karakteristik Penderita Tuberkulosis pada Anak Umur 1 5 Tahun yang Berobat di Balai Kesehatan Paru Masyarakat Kota Semarang*. Jurnal Kesehatan Masyarakat Universitas Diponegoro, 1(2).

Rasool, G., Siraj, M. R., Naseem, N., Anjum, S., Lateef, W., & Nagi, A. H. (2017). *Detection of Acid Fast Bacilli in Tuberculous Lymph Node Tissue and Touch Preparations—A Comparative Study*. Journal of Tuberculosis Research, 5(03), 168.

Sari I D, Yuniar Y, Ayarifuddin M. *Studi monitoring efek samping obat anti tuberkulosis FDC kategori 1 di Provinsi Banten dan Provinsi Jawa Barat*. Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan. 2014. Vol 4(01): 28-35.

Sherwood, Lauralee. 2016. *Fisiologi Manusia Dari Sel ke Sistem*. Jakarta: EGC

Sinha K, Marak ITR, & Singh WA. 2013. *Ad-verse drug reactions in tuberculosis pa-tients due to directly observed treatment strategy therapy: Experience at an outpa-tient clinic of a teaching hospital in the city of Imphal, Manipur, India*. The Jour-nal of Association of Chest Physicians, 1(2), 50–53.

Suhartati, R. 2015. *Gambaran Indeks Eritrosit pada Pasien Tuberkulosis Paru*. Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan Analisis Kesehatan dan Farmasi, 14(1), 29-33.

Thuraidah, A., Astuti, RAW, dan Rakhmina, D. 2017. *Anemia dan Lama Konsumsi Obat Anti Tuberculosis*. Jurnal Teknologi Laboratorium Medis, 3 (2), 42-46.

Turgut M, Uzun O, Y EKÝTL, Özer O. *Pulmonary Tuberculosis Associated with Autoimmune Hemolytic Anemia : An Unusual Presentation*. Turk J Haematologi.2002;19(4):477–80.

Ulfi, D. N. 2015. *Perbedaan Kadar Hemoglobin Sebelum dan Sesudah Pemberian Obat Anti Tuberculosis Fase Awal*. Doctoral Dissertation, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta.

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), 43-50.

Weiss G, Goodnough LT. *Anemia of Chronic Disease*. N Engl J Med. 2005;352(10):1011–23.

World Health Organization (WHO). 2011. *Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva, World Health Organization (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>, diakses 12 September 2019).

World Health Organization (WHO). 2014. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children*. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization (WHO). 2018. *Global Tuberculosis Report 2018*. Geneva: World Health Organization.

Zaitzeva SI, Matveeva SL, Gerasimova1 TG, Pashkov YN, Butov DA, Pylypchuk VS, et al. 2009. *Treatment of cavitary and infiltrating pulmonary tuberculosis with and without the immunomodulator Dzherelo*. Clin Microbiol Infect. 2009; 15:1154–62.