

**C-REACTIVE PROTEIN (CRP) SEBAGAI BIOMARKER RESPON
PENGobatan OBAT ANTI TUBERKULOSIS (OAT) FASE INTENSIF PADA
TUBERKULOSIS ANAK**

TUGAS AKHIR

Untuk Memenuhi Persyaratan

Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



Oleh:

Hanna Melisa

NIM. 165070101111075

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

2019

HALAMAN PERSETUJUAN

TUGAS AKHIR

C-Reactive Protein (CRP) Sebagai Biomarker Respon Pengobatan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) Fase Intensif pada Tuberkulosis Anak

Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran

Oleh :

Hanna Melisa

NIM. 165070101111075

Menyetujui untuk diuji:

Pembimbing I,

Pembimbing II,

dr. Agustin Iskandar, M.Kes., Sp.PK(K)

NIP. 197308171999032001

dr. Ery Olivianto, Sp.A(K)

NIP. 197309152014101001

HALAMAN PENGESAHAN

TUGAS AKHIR

**C-REACTIVE PROTEIN (CRP) SEBAGAI BIOMARKER RESPON
PENGOBATAN OBAT ANTI TUBERKULOSIS (OAT) FASE INTENSIF PADA
TUBERKULOSIS ANAK**

Oleh :

Hanna Melisa

NIM 165070101111075

Telah diuji pada

Hari : Selasa

Tanggal : 5 November 2019

dan dinyatakan lulus oleh :

Penguji-I

dr. Indrastuti Normahayu, Sp.Rad(K)

NIP. 196302241989102001

Pembimbing-I/Penguji-II,

Pembimbing-II/Penguji-III,

dr. Agustin Iskandar, M.Kes., Sp.PK(K)

NIP. 197308171999032001

dr. Ery Olivianto, Sp.A(K)

NIP. 197309152014101001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Kedokteran,

dr. Triwahju Astuti, M.Kes., SpP(K)

NIP. 196310221996012001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Hanna Melisa

NIM : 165070101111075

Program Studi : Program Studi Kedokteran

Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa Tugas Akhir yang saya tulis benar-benar karya sendiri, bukan merupakan pengambilan tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai tulisan atau pikiran saya sendiri. Apabila di kemudian hari dapat dibuktikan bahwa Tugas Akhir ini hasil plagiat karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 5 November 2019

Yang membuat pernyataan,

Hanna Melisa

NIM. 165070101111075

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa karena atas segala rahmat dan berkat-Nya selama berproses di Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, penulis dapat menyelesaikan penulisan tugas akhir dengan judul "*C-Reactive Protein (CRP) Sebagai Biomarker Respon Pengobatan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) Fase Intensif pada Tuberkulosis Anak*" dengan lancar.

Penulisan tugas akhir ini ditujukan untuk memperoleh gelar Sarjana Kedokteran dan membantu perkembangan ilmu kedokteran, terutama dalam bidang patologi klinik.

Dalam penyusunan dan penulisan tugas akhir ini, penulis menyampaikan terima kasih kepada beberapa pihak yang terlibat :

1. Dr. dr. Wisnu Barlianto, Msi.Med, Sp.A(K) selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
2. dr. Triwahju Astuti, M.Kes., Sp.P(K) selaku Ketua Program Studi Kedokteran Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya.
3. dr. Agustin Iskandar, M.Kes., Sp.PK(K) selaku dosen pembimbing pertama yang sangat berjasa dalam membimbing dan mengarahkan serta meluangkan banyak waktunya selama proses pengerjaan tugas akhir.
4. dr. Ery Olivianto, Sp.A(K) selaku dosen pembimbing kedua yang selalu dengan sepenuh hati membimbing dan mengarahkan saya selama proses pengerjaan tugas akhir ini.
5. dr. Indrastuti Normahayu, Sp.Rad(K) selaku penguji seminar hasil akhir, untuk waktu yang diluangkan, dedikasi, dan saran-sarannya.

6. Yang tercinta dan terkasih papi Jonathan Djoko Santoso dan mami Yuliana Liong yang selalu memberi semangat dan tidak henti-hentinya mendoakan serta menjadi panutan dan penuntun hidup saya.
7. Yang saya banggakan cece Brilliant Natalia Santoso yang menjadi penghibur dan motivator dalam bekerja dan menuntut ilmu.
8. Janssen Sugiarto yang berperan penting dalam menghibur, memberi semangat, dan selalu menemani serta memberikan usaha terbaiknya.
9. Christy Natasya, Ferine Ludyta Jati, dan Rininta Dewi yang selalu ada dan memberi semangat terutama di saat-saat terburuk saya.
10. Sahabat-sahabat saya selama berkuliah di FKUB Rivaldo Brahmantio, Almira Pramadhani, Angie Devina, dan Lois Theodora.
11. Melissa Evelyn Tanojo, Tirza Juliane dan Michelle Firasko yang selalu memberi semangat hidup dan menjadi tempat saya berkeluh kesah.
12. Valensia Christi, Melissa Lauw, dan Inggrid Meyliana yang walaupun berada di Australia, Amerika, dan Jakarta tetapi selalu mendukung saya.
13. PPDS Patologi Klinik dr. Desyi dan dr. Dian yang banyak membantu dari awal hingga akhir penelitian ini.
14. Semua pihak yang turut serta membantu saya dalam menyelesaikan tugas akhir ini yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa tulisan ini masih jauh dari kesempurnaan, karena kesempurnaan hanya milik Tuhan YME.

Malang, 5 November 2019

Penulis

ABSTRAK

Melisa, Hanna. 2019. **C-REACTIVE PROTEIN (CRP) SEBAGAI BIOMARKER RESPON PENGOBATAN OBAT ANTI TUBERKULOSIS (OAT) FASE INTENSIF PADA TUBERKULOSIS ANAK.** Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Agustin Iskandar, M.Kes., Sp.PK(K) (2) dr.Ery Olivianto, Sp.A(K)

Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. TBC menginfeksi 1,1 juta anak terinfeksi TBC dan 251.000 di antaranya meninggal dunia pada tahun 2018. Kesembuhan TBC anak dinilai dari perbaikan gejala klinisnya. *C-Reactive Protein* (CRP) adalah protein fase akut yang meningkat saat inflamasi. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *pre-test-post-test*. Subyek penelitian berjumlah 37 pasien TBC anak yang terdiagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Hasil penelitian menunjukkan terjadinya penurunan kadar CRP yang signifikan ($p=0,014$, $\alpha=95\%$). Dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis dan uji Mann-Whitney, tidak didapatkan perbedaan rerata perubahan kadar CRP berdasarkan usia ($p=0,073$), status gizi ($p=0,544$), dan perbaikan berat badan ($p=0,934$). Pada uji Chi-Square, tidak terdapat hubungan penurunan kadar CRP dengan perbaikan berat badan (IK 95% = 0,694 – 1,290; $p=0,747$). Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat perbedaan kadar CRP sebelum dan sesudah pengobatan OAT fase intensif, akan tetapi tidak terdapat hubungan antara penurunan kadar CRP dengan perbaikan berat badan sebagai respon pengobatan. Sehingga, kadar CRP berpotensi untuk dijadikan *biomarker* pelengkap respon pengobatan OAT fase intensif pada TBC anak.

Kata Kunci: Obat anti Tuberkulosis fase intensif, protein C-Reaktif, Tuberkulosis anak.

ABSTRACT

Melisa, Hanna. 2019. **C-REACTIVE PROTEIN (CRP) AS BIOMARKER FOR THERAPEUTIC RESPONSE OF INTENSIVE PHASE ANTI TUBERCULOSIS TREATMENT IN PEDIATRIC 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 (TBC) is an infectious disease which is caused by *Mycobacterium tuberculosis*. More than one million children were infected with TBC and 251.000 of whom were dead in 2018. Healing criteria from TBC is measured by the improvement of clinical findings. *C-Reactive Protein* (CRP) is an acute phase protein which increases when inflammation occurs. This research is an observasional analytic with pre-test-post-test study. The number of the subject for this research is 37 patients of pediatric TBC who are diagnosed based on anamnesis, physical examination, and laboratory examination. The result shows a decrease in CRP level significantly ($p=0,014$, $\alpha=95\%$). By using Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney test, there is no difference between the mean of delta CRP level based on age ($p=0,073$), nutritional status ($p=0,544$), and body weight improvement ($p=0,934$). In Chi-Square test, there is no relation between decreasing CRP level and improving body weight (IK 95% = 0,694 – 1,290; $p=0,747$). The conclusion for this research is that there is a difference of CRP level before and after receiving treatment, but there is no relation between decreasing CRP level and improving body weight as therapeutic response. Therefore, CRP level is potential to be used as additional biomarker for therapeutic response of intensive phase anti TBC treatment in pediatric TBC.

Keywords: C-Reactive protein, intensive phase anti Tuberculosis treatment, pediatric Tuberculosis.

DAFTAR ISI

Halaman

Halaman Judul	i
Halaman Persetujuan	ii
Halaman Pengesahan	iii
Pernyataan Keaslian Tulisan	iv
Kata Pengantar	v
Abstrak	vii
<i>Abstract</i>	viii
Daftar Isi	ix
Daftar Tabel	xi
Daftar Gambar	xii
Daftar Lampiran	xiii
Daftar Singkatan	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.3.1 Tujuan Umum	3
1.3.2 Tujuan Khusus	3
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.4.1 Manfaat Akademis	4
1.4.2 Manfaat Praktis	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
2.1 Tuberkulosis	5
2.1.1 Epidemiologi	5
2.1.2 <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	6
2.1.3 Patofisiologi	7
2.1.4 Manifestasi Klinis	11
2.1.5 Diagnosis	12
2.1.6 Pengobatan	19
2.2 <i>C-Reactive Protein (CRP)</i>	22
2.2.1 Definisi	22
2.2.2 Patofisiologi CRP pada Inflamasi	23
2.2.3 Metode Pengukuran	24
BAB III KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	25
3.1 Kerangka Konsep	25
3.2 Penjelasan Kerangka Konsep	26
3.3 Hipotesis Penelitian	26
BAB IV METODE PENELITIAN	27
4.1 Rancangan Penelitian	27



4.2 Populasi dan Sampel.....	27
4.2.1 Populasi Penelitian.....	27
4.2.2 Sampel Penelitian.....	27
4.2.2.1 Kriteria Inklusi.....	27
4.2.2.2 Kriteria Eksklusi.....	27
4.2.2.3 Perhitungan Sampel.....	28
4.3 Tempat dan Waktu Penelitian.....	28
4.4 Variabel Penelitian.....	28
4.4.1 Variabel Bebas.....	28
4.4.2 Variabel Terikat.....	28
4.4.3 Variabel Perancu.....	28
4.5 Definisi Operasional.....	28
4.6 Bahan dan Alat.....	30
4.6.1 Bahan.....	30
4.6.2 Alat.....	30
4.7 Metode Pengumpulan Data.....	31
4.8 Pengolahan Data.....	32
BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA.....	33
5.1 Karakteristik Subyek Penelitian.....	33
5.2 Kadar CRP Sebelum dan Sesudah Pengobatan OAT Fase Intensif.....	34
5.3 Hubungan Penurunan Kadar CRP dengan Perbaikan Berat Badan.....	36
BAB VI PEMBAHASAN.....	37
6.1 Karakteristik Subyek Penelitian.....	37
6.2 Kadar CRP Sebagai <i>Biomarker</i> Respon Pengobatan OAT Fase Intensif pada Tuberkulosis Anak.....	40
6.2.1 Kadar CRP Pasien TBC Anak Sebelum Pengobatan.....	40
6.2.2 Kadar CRP Sebelum dan Sesudah Terapi Berdasarkan Usia, Status Gizi, dan Perbaikan Berat Badan Pasien TBC.....	41
6.2.2.1 Berdasarkan Usia.....	41
6.2.2.2 Berdasarkan Status Gizi.....	41
6.2.2.3 Berdasarkan Perbaikan Berat Badan.....	42
6.3 Implikasi Terhadap Bidang Kedokteran.....	43
6.4 Keterbatasan Penelitian.....	43
BAB VII PENUTUP.....	44
7.1 Kesimpulan.....	44
7.2 Saran.....	44
DAFTAR PUSTAKA.....	45
LAMPIRAN.....	49



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Dosis OAT Anak	20
Tabel 2.2 KDT Anak.....	21
Tabel 5.1 Karakteristik Subyek Penelitian.....	33
Tabel 5.2 Kadar CRP Sebelum dan Sesudah Pengobatan OAT Fase Intensif Berdasarkan Usia, Status Gizi, dan Perbaikan Gejala	35
Tabel 5.3 Tabel 2x2 Hubungan Penurunan Kadar CRP dengan Perbaikan Berat Badan.....	36



DAFTAR GAMBAR

Halaman

Gambar 2.1 *Mycobacterium tuberculosis* pada sputum dengan pewarnaan Ziehl-Neelsen 7

Gambar 2.2 *Mycobacterium tuberculosis* pada sputum dengan pewarnaan fluoresens Auramine O 7

Gambar 2.3 Patofisiologi TBC 9

Gambar 2.4 *Mycobacterium tuberculosis* pewarnaan Ziehl-Neelsen 13

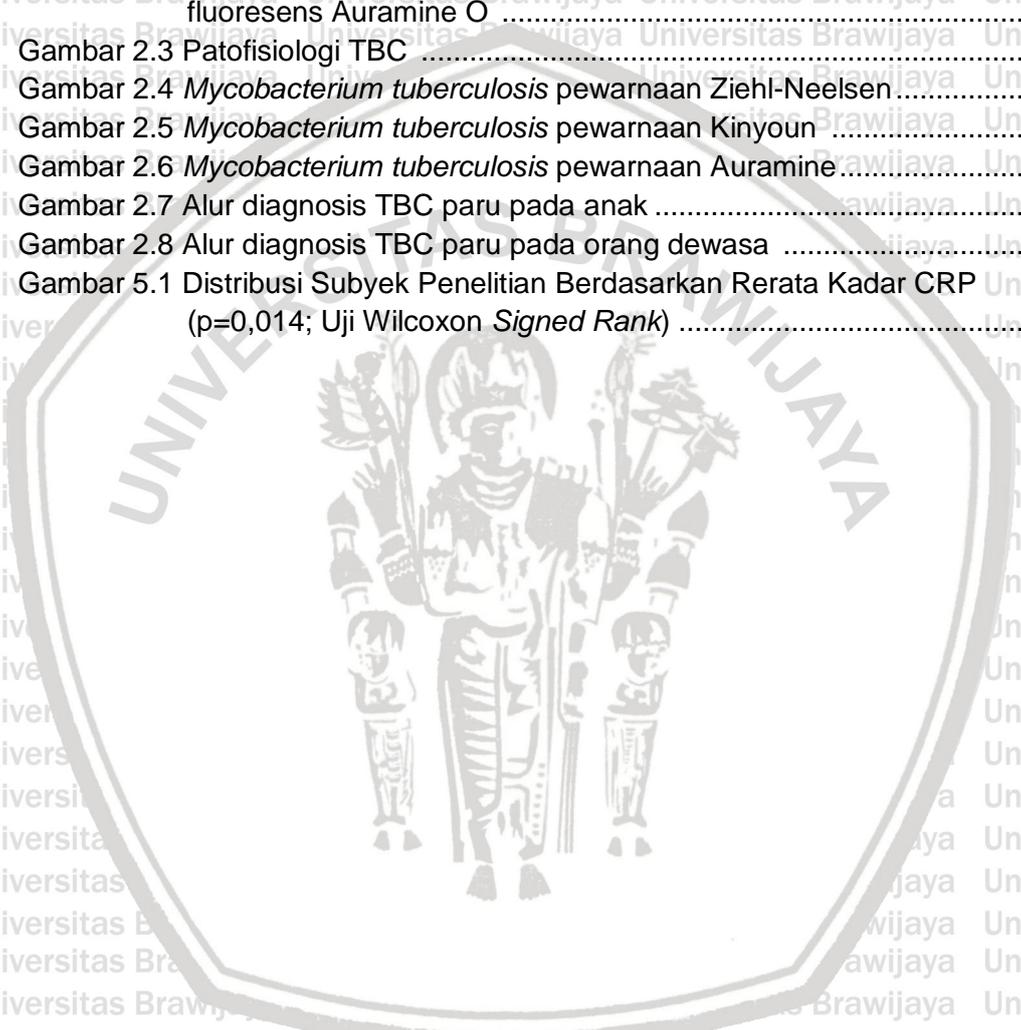
Gambar 2.5 *Mycobacterium tuberculosis* pewarnaan Kinyoun 14

Gambar 2.6 *Mycobacterium tuberculosis* pewarnaan Auramine 14

Gambar 2.7 Alur diagnosis TBC paru pada anak 16

Gambar 2.8 Alur diagnosis TBC paru pada orang dewasa 18

Gambar 5.1 Distribusi Subyek Penelitian Berdasarkan Rerata Kadar CRP (p=0,014; Uji Wilcoxon Signed Rank) 34



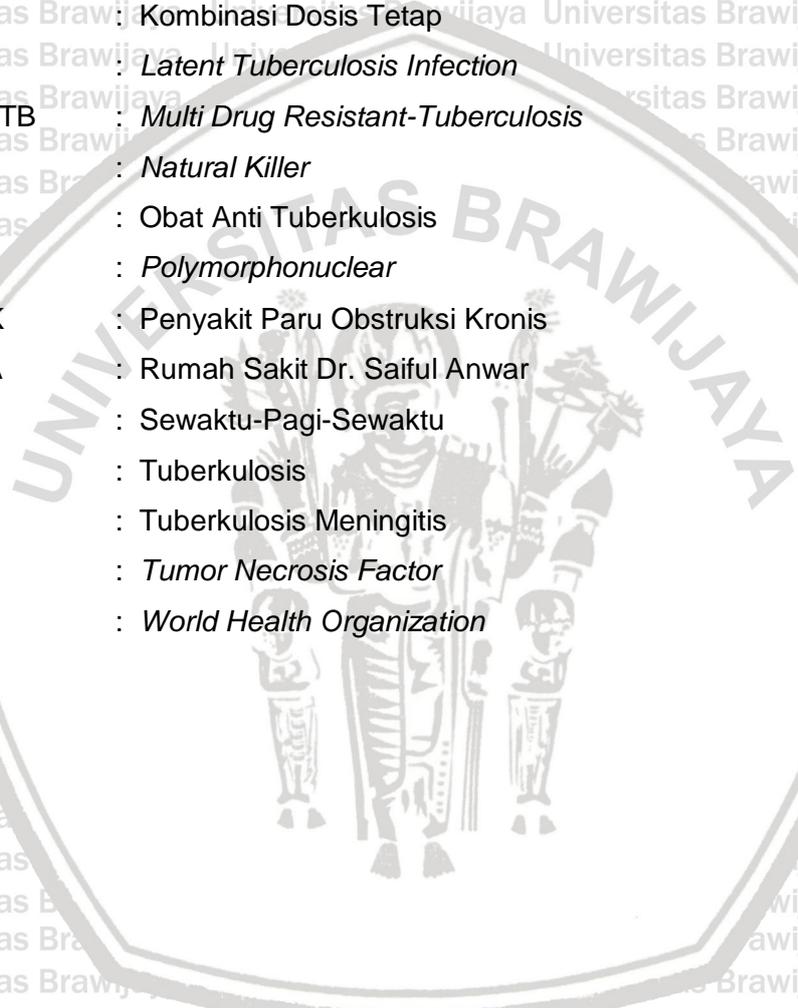
DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Kelaikan Etik	49
Lampiran 2. Surat Keterangan Bebas Plagiasi	50
Lampiran 3. Rekap Data 40 Pasien TBC Sebelum Eksklusi	51
Lampiran 4. Rekap Data 37 Pasien TBC Setelah Eksklusi	53
Lampiran 5. Hasil Output SPSS	55



DAFTAR SINGKATAN

- CRP : *C-Reactive Protein*
- HIV : *Human Immunodeficiency Virus*
- IFN : *Interferon*
- IL-6 : *Interleukin-6*
- KDT : *Kombinasi Dosis Tetap*
- LTBI : *Latent Tuberculosis Infection*
- MDR-TB : *Multi Drug Resistant-Tuberculosis*
- NK : *Natural Killer*
- OAT : *Obat Anti Tuberkulosis*
- PMN : *Polymorphonuclear*
- PPOK : *Penyakit Paru Obstruksi Kronis*
- RSSA : *Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar*
- SPS : *Sewaktu-Pagi-Sewaktu*
- TBC : *Tuberkulosis*
- TBM : *Tuberkulosis Meningitis*
- TNF : *Tumor Necrosis Factor*
- WHO : *World Health Organization*



ABSTRAK

Melisa, Hanna. 2019. **C-REACTIVE PROTEIN (CRP) SEBAGAI BIOMARKER RESPON PENGOBATAN OBAT ANTI TUBERKULOSIS (OAT) FASE INTENSIF PADA TUBERKULOSIS ANAK.** Tugas Akhir, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Pembimbing: (1) dr. Agustin Iskandar, M.Kes., Sp.PK(K) (2) dr. Ery Olivianto, Sp.A(K)

Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. TBC menginfeksi 1,1 juta anak terinfeksi TBC dan 251.000 di antaranya meninggal dunia pada tahun 2018. Kesembuhan TBC anak dinilai dari perbaikan gejala klinisnya. *C-Reactive Protein* (CRP) adalah protein fase akut yang meningkat saat inflamasi. Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan pendekatan *pre-test-post-test*. Subyek penelitian berjumlah 37 pasien TBC anak yang terdiagnosis berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Hasil penelitian menunjukkan terjadinya penurunan kadar CRP yang signifikan ($p=0,014$, $\alpha=95\%$). Dengan menggunakan uji Kruskal-Wallis dan uji Mann-Whitney, tidak didapatkan perbedaan rerata perubahan kadar CRP berdasarkan usia ($p=0,073$), status gizi ($p=0,544$), dan perbaikan berat badan ($p=0,934$). Pada uji Chi-Square, tidak terdapat hubungan penurunan kadar CRP dengan perbaikan berat badan (IK 95% = 0,694 – 1,290; $p=0,747$). Kesimpulan penelitian ini adalah terdapat perbedaan kadar CRP sebelum dan sesudah pengobatan OAT fase intensif, akan tetapi tidak terdapat hubungan antara penurunan kadar CRP dengan perbaikan berat badan sebagai respon pengobatan. Sehingga, kadar CRP berpotensi untuk dijadikan *biomarker* pelengkap respon pengobatan OAT fase intensif pada TBC anak.

Kata Kunci: Obat anti Tuberkulosis fase intensif, protein C-Reaktif, Tuberkulosis anak.

ABSTRACT

Melisa, Hanna. 2019. **C-REACTIVE PROTEIN (CRP) AS BIOMARKER FOR THERAPEUTIC RESPONSE OF INTENSIVE PHASE ANTI TUBERCULOSIS TREATMENT IN PEDIATRIC 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 (TBC) is an infectious disease which is caused by *Mycobacterium tuberculosis*. More than one million children were infected with TBC and 251.000 of whom were dead in 2018. Healing criteria from TBC is measured by the improvement of clinical findings. *C-Reactive Protein* (CRP) is an acute phase protein which increases when inflammation occurs. This research is an observational analytic with pre-test-post-test study. The number of the subject for this research is 37 patients of pediatric TBC who are diagnosed based on anamnesis, physical examination, and laboratory examination. The result shows a decrease in CRP level significantly ($p=0,014$, $\alpha=95\%$). By using Kruskal-Wallis test and Mann-Whitney test, there is no difference between the mean of delta CRP level based on age ($p=0,073$), nutritional status ($p=0,544$), and body weight improvement ($p=0,934$). In Chi-Square test, there is no relation between decreasing CRP level and improving body weight (IK 95% = 0,694 – 1,290; $p=0,747$). The conclusion for this research is that there is a difference of CRP level before and after receiving treatment, but there is no relation between decreasing CRP level and improving body weight as therapeutic response. Therefore, CRP level is potential to be used as additional biomarker for therapeutic response of intensive phase anti TBC treatment in pediatric TBC.

Keywords: C-Reactive protein, intensive phase anti Tuberculosis treatment, pediatric Tuberculosis.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis (TBC) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Berdasarkan data *World Health*

Organization (WHO) pada tahun 2018 menyatakan bahwa Indonesia menduduki peringkat negara ketiga dengan kasus TBC terbanyak setelah India dan Cina.

Pada tahun 2018, sebanyak sepuluh juta orang di dunia terinfeksi TBC dan 1,5 juta diantaranya meninggal dunia. Selain itu, 1,1 juta anak terinfeksi TBC dan

251.000 anak meninggal pada tahun 2018 karena TBC (*World Health*

Organization, 2018). Insiden TBC menurut *Global Report WHO* adalah sebesar 316 per 100.000 penduduk (*World Health Organization*, 2018). Menurut Dinas

Kesehatan Malang pada tahun 2015 dengan jumlah penduduk 2,5 juta orang terdapat 1.143 kasus TBC dan 70 kasus di antaranya merupakan kasus TBC

anak (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur, 2015).

Hingga saat ini baku emas untuk menegakkan diagnosis TBC masih berupa kultur yang membutuhkan waktu delapan minggu dan penemuan bakteri

tahan asam dengan menggunakan mikroskop. Spesimen yang digunakan adalah sputum yang diambil selama tiga hari berturut-turut, yaitu sewaktu-pagi-sewaktu

(SPS) sebanyak dua kali (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2013).

Penegakan diagnosis TBC anak memiliki tingkat kesulitan yang lebih tinggi dibandingkan pada orang dewasa, sehingga seringkali terjadi *misdiagnosis* yaitu

berupa *underdiagnosis* dan *overdiagnosis*. Hal ini menjadi salah satu penyebab tingginya angka kejadian TBC. Penyebab utama kesulitan dalam penegakkan

diagnosis adalah karena sulitnya mengambil spesimen sputum pada anak dan jumlah bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang sedikit atau disebut *paucibacillar* (Hospital Care for Children, 2016).

Permasalahan berikutnya pada kasus TBC adalah tingginya angka kejadian putus obat, meningkatnya kasus *Multidrug-Resistant Tuberculosis* (MDR-TB), dan buruknya status gizi. Pengobatan TBC membutuhkan waktu yang lama dan kepatuhan yang tinggi, sehingga beresiko tinggi untuk terjadinya kejadian putus obat. Pada akhirnya, kejadian putus obat dapat berakhir menjadi kasus MDR-TB karena terjadi resistensi terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT).

Status gizi memberikan pengaruh terhadap respon terapi. Selain itu, status gizi juga dapat berperan sebagai indikator apakah OAT memberikan efek atau tidak.

Respon terapi dikatakan baik apabila terjadi perbaikan gejala klinis dan peningkatan berat badan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016).

Akan tetapi, hal tersebut tidak bersifat sensitif dan spesifik karena dapat dipengaruhi oleh banyak hal dari lingkungan luar. Oleh karena itu, dibutuhkan biomarker untuk memantau keberhasilan terapi TBC.

C-Reactive Protein atau yang lebih dikenal dengan CRP adalah protein yang berkaitan dengan kejadian inflamasi pada tubuh. CRP disintesis terutama di hepar, sel endotel, sel otot halus, dan juga jaringan lemak. CRP memiliki kemampuan mengaktivasi sistem komplemen dan berikatan dengan reseptor Fc.

Peningkatan CRP mengindikasikan adanya reaksi inflamasi akut. CRP dapat mengalami peningkatan hingga 10.000x pada kasus inflamasi akut. Peningkatan

CRP terjadi dengan cepat dalam waktu hanya enam hingga delapan jam setelah infeksi dan mencapai puncaknya pada hari kedua, kemudian menurun dengan

cepat pula seiring dengan berkurangnya inflamasi akut (World Health

Organization, 2014). Tidak hanya pada kasus inflamasi akut, CRP pada kasus Penyakit Paru Obstruksi Kronis (PPOK) juga dapat mengalami peningkatan, yaitu pada saat terdapat peningkatan resiko untuk eksaserbasi dan saat terjadinya eksaserbasi (*The Egyptian Society of Chest Diseases and Tuberculosis*, 2014).

Akan tetapi, saat ini belum didapatkan data penelitian tentang nilai CRP pada kasus infeksi TBC. Oleh karena itu penelitian ini diharapkan dapat memberikan hasil yang tepat yaitu untuk mengetahui apakah CRP benar-benar dapat dijadikan *biomarker* respon pengobatan OAT fase intensif pada TBC anak yang dibuktikan dengan adanya penurunan kadar CRP setelah pengobatan.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah *C-Reactive Protein* (CRP) dapat digunakan sebagai *biomarker* respon pengobatan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) fase intensif pada Tuberkulosis anak?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui apakah *C-Reactive Protein* (CRP) dapat digunakan sebagai *biomarker* respon pengobatan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) fase intensif pada Tuberkulosis anak di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Mengetahui jumlah *C-Reactive Protein* (CRP) pada awal terapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) fase intensif pada Tuberkulosis anak.

2. Mengetahui jumlah *C-Reactive Protein* (CRP) sesudah terapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) fase intensif pada Tuberkulosis anak.

3. Mengetahui perubahan jumlah *C-Reactive Protein* (CRP) pada terapi Obat Anti Tuberkulosis (OAT) fase intensif pada Tuberkulosis anak berdasarkan usia, status gizi, dan perbaikan berat badan, kemudian dihubungkan dengan keberhasilan terapi.

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Akademis

1. Dapat dilakukan penelitian lebih lanjut untuk pengembangan keterkaitan nilai *C-Reactive Protein* (CRP) sebagai *biomarker* pada respon pengobatan Tuberkulosis anak.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Dapat memonitor respon pengobatan Tuberkulosis pada anak dengan *C-Reactive Protein* (CRP) sebagai *biomarker*.

2. Dapat memberi informasi alternatif tentang cara memonitor respon pengobatan Tuberkulosis pada anak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis

2.1.1 Epidemiologi

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* pertama kali ditemukan oleh dr. Robert Koch pada tahun 1882. Penyakit TBC saat itu menyebabkan kematian sebanyak 1 dari setiap 7 orang di Amerika Serikat dan Eropa (*Centers for Disease Control and Prevention*, 2016). Saat ini di tahun 2018, TBC merupakan salah satu dari sepuluh penyebab kematian terbanyak di dunia. Pasien TBC terbanyak adalah orang dewasa di usia produktif. Sebanyak 95% kasus TBC yang berakhir pada kematian berada di negara berkembang (*World Health Organization*, 2018).

Pada tahun 2017, sebanyak 1 juta anak berusia 0-14 tahun terinfeksi TBC dan 230.000 anak diantaranya meninggal dunia. Jumlah kasus TBC terbanyak saat ini berada di Asia Tenggara, yaitu sebanyak 62% dari total kasus baru. Indonesia termasuk ke dalam 8 negara dengan kasus TBC terbanyak di dunia, yaitu berada di peringkat kedua setelah India dengan jumlah kasus TBC 11% dari seluruh kasus di dunia. Infeksi TBC berkaitan erat dengan infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), yaitu pasien HIV berisiko 20 hingga 30 kali lebih tinggi untuk terinfeksi TBC dibandingkan dengan orang yang tidak terinfeksi HIV. Gabungan dari infeksi HIV dan TBC ini bersifat sangat berbahaya dan meningkatkan angka mortalitas (*World Health Organization*, 2018).

Setiap tahun terdapat kurang lebih 64 ribu anak-anak meninggal karena TBC. Sehingga TBC dikatakan menjadi salah satu dari sepuluh penyebab

kematian terbesar pada anak-anak usia kurang dari 15 tahun (*World Health Organization*, 2006). Kota Malang pada tahun 2015 dengan jumlah penduduk 2,5 juta orang terdapat 1.143 kasus TBC dan 70 kasus di antaranya merupakan kasus TBC anak (Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur, 2015).

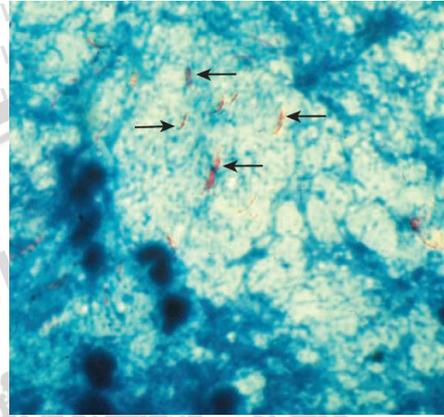
2.1.2 *Mycobacterium tuberculosis*

Penyakit TBC disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.

Bakteri ini tergolong ke dalam family *Mycobacteriaceae* dan ordo *Actinomycetales*. *Mycobacterium tuberculosis* merupakan bakteri tahan asam karena memiliki mycolic acid. Bakteri genus *Mycobacterium* sangat sulit untuk diwarnai, tetapi apabila telah diwarnai, maka akan sangat sulit untuk dihilangkan walaupun dengan menggunakan alkohol asam. Secara morfologi, bentuk bakteri ini adalah *bacil* atau batang dengan ujung yang tumpul. Panjangnya adalah 1-4 μm dengan lebar 0.2-0.5 μm . Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* tidak memiliki spora ataupun kapsul dan tidak bergerak. Apabila diamati dibawah mikroskop electron, akan terlihat susunan dinding sel yang sangat kompleks dan khas.

Mycobacterium tuberculosis tidak memproduksi eksotoksin maupun endotoksin, akan tetapi bakteri ini dapat menyebabkan penyakit yang mematikan. Faktor virulensi bakteri ini adalah *cord formation*, tes merah netral, migrasi sel *polymorphonuclear* (PMN), tes niasin, dan adanya produksi katalase. Adanya *serpentine cord*, koloni yang mampu mengikat warna merah netral, dan migrasi sel PMN menunjukkan adanya bakteri yang virulen. Sedangkan tes niasin bertujuan untuk membedakan *Mycobacterium tuberculosis* dengan *Mycobacterium sp* lainnya. Niasin hanya diproduksi oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini memiliki berbagai fraksi lipid dengan fungsi yang berbeda-beda. Fraksi wax A dan wax B dapat larut dalam kloroform dan

berfungsi sebagai perangsang pembentukan antibodi pada *host*. Fraksi wax C berperan dalam perangsang pembentukan antibodi seluler dan terdapat *serpentine cord*. Yang terakhir adalah fraksi wax D yang bersifat imunogenik dan berperan dalam reaksi hipersensitivitas tipe lambat (Noorhamdani *et al.*, 2017).



Gambar 2.1 *Mycobacterium tuberculosis* pada sputum dengan pewarnaan Ziehl-Neelsen (Jawetz, 2013)



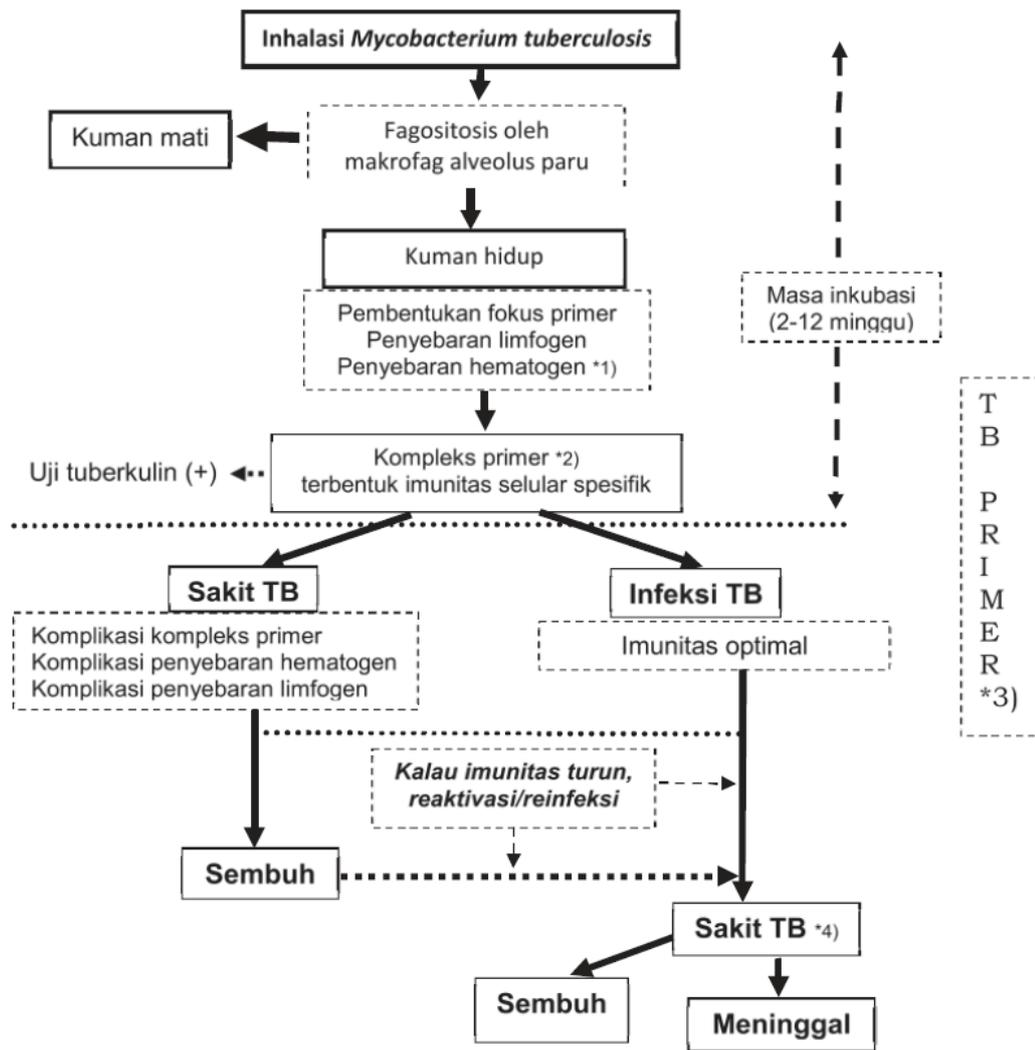
Gambar 2.2 *Mycobacterium tuberculosis* pada sputum dengan pewarnaan fluoresens Auramine O (Jawetz, 2013)

2.1.3 Patofisiologi

Penularan penyakit TBC dapat terjadi secara inhalasi, *ingestion*, ataupun secara kontak melalui kulit. Cara penularan yang paling sering adalah melalui

airborne, yaitu dengan berbicara, batuk, bersin, meludah, dsb. Masuknya bakteri per inhalasi menyebabkan target utama bakteri adalah alveoli paru-paru. Apabila masuknya secara oral, maka kelainan utama terlihat pada tonsil atau pada daerah mulut. Saat bakteri masuk melalui kontak dengan kulit, akan terjadi ulkus pada kulit. Setelah menginfeksi pada organ yang berperan sebagai *port d' entry*, bakteri akan menyebar ke kelenjar limfe regional (Noorhamdani *et al.*, 2017).

TBC terbagi menjadi 2, yaitu *active* TBC dan *latent* TBC. *Active* TBC adalah ketika seseorang terinfeksi bakteri dan menunjukkan gejalanya, seperti batuk, demam, keringat di malam hari, dan penurunan berat badan. Gejala tersebut bersifat ringan dan dapat bertahan hingga beberapa bulan. Pada kondisi ini, penderita sering kali mencari pengobatan, dan dapat mentransmisikan bakteri ke orang lain sebanyak 10-15 orang dalam setahun. Sedangkan *latent* TBC adalah suatu kondisi dimana dalam tubuh seseorang telah terdapat agennya tetapi tidak menimbulkan manifestasi klinis, sehingga tidak dapat menyebarkan penyakit. Oleh karena kurangnya kesadaran akan *latent* TBC menyebabkan sebanyak 25% penduduk dunia terkena *latent* TBC (World Health Organization, 2018).



Gambar 2.3 Patofisiologi TBC
(Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016)

Patofisiologi TBC diawali dari adanya infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* per inhalasi sehingga memasuki saluran pernapasan yang kemudian difagositosis oleh makrofag alveolus paru. Kemungkinan yang terjadi adalah kuman akan mati atau tetap hidup dan membentuk fokus primer yang kemudian dapat menyebar melalui aliran darah ataupun aliran limfatik. Terbentuknya kompleks primer bersamaan dengan terbentuknya imunitas selular yang spesifik. Waktu yang dibutuhkan dari awal terpapar dengan bakteri patogen hingga

terbentuk kompleks primer adalah 2-12 minggu. Apabila imunitas selular yang spesifik terbentuk secara optimal, maka hanya terjadi infeksi TBC atau sering disebut *latent* TBC. Dan apabila imunitas yang terbentuk buruk, maka akan terjadi sakit TBC atau *active* TBC. *Latent* TBC dapat berubah menjadi *active* TBC jika sistem imun menurun. Hasil akhir yang terjadi dari seseorang yang sakit TBC adalah dapat sembuh total atau meninggal dunia (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016).

Pada anak terdapat sedikit perbedaan dalam proses perkembangan penyakit TBC oleh karena sistem imun yang belum matur. Setelah terjadi inhalasi *Mycobacterium tuberculosis*, pada kebanyakan anak tidak terjadi perkembangan menjadi *active* TBC. Akan tetapi, terjadi perubahan menjadi *latent Tuberculosis infection* (LTBI). Walaupun bukan tergolong TBC aktif, pada pemeriksaan tes tuberkulin kulit didapatkan hasil yang positif. Tidak adanya gejala klinis dan perubahan patologis diperkirakan karena sedikitnya jumlah bakteri yang menginfeksi dan masih bersifat dorman. Sistem imun yang tidak adekuat juga menyebabkan bakteri yang awalnya terlokalisir di limfe nodus regional menjadi tersebar secara sistemik melalui aliran limfatik. Hal inilah yang menyebabkan terjadinya *extrapulmonary* TBC, yaitu sebanyak 20% hingga 30% kasus TBC pada anak. Akan tetapi, terdapat pula anak terinfeksi TBC yang memunculkan gejala klinis dan perubahan patologis. Gejala klinis tersebut dapat muncul apabila bakteri mencapai saluran nafas terminal dan menginduksi terjadinya proses inflamasi sehingga menyebabkan terjadinya focus parenkimal (Wilmott et al., 2012).

2.1.4 Manifestasi Klinis

Avrid Wallgren mengurutkan proses perjalanan penyakit TBC pada anak dengan istilah '*time-table of childhood TB*' (Schaaf & Zumla, 2010).

1. Fase 1

Terjadi selama 3-8 minggu setelah infeksi bakteri pertama kali. Selama periode inkubasi bersifat asimtomatik. Fase ini diakhiri dengan munculnya gejala berupa demam ringan, nodul eritema, tes tuberkulin positif, dan adanya perubahan pada foto polos toraks.

2. Fase 2

Terjadi setelah 1-3 bulan setelah infeksi bakteri pertama kali. Pada fase ini terjadi penyebaran bakteri secara hematogen dan sangat berisiko untuk terjadi *tuberculous meningitis* (TBM) dan *miliary* TBC. Penyebaran secara hematogen dapat terjadi apabila TBC tidak terkontrol dengan baik dan tidak adanya pemberian terapi pada fase ini.

3. Fase 3

Terjadi setelah 3-7 bulan setelah infeksi bakteri pertama kali. Terdapat keterlibatan pada saluran nafas untuk yang kedua kalinya. Pada anak usia kurang dari 5 tahun, didapatkan gangguan pada limfe nodus. Sedangkan pada anak usia lebih dari 5 tahun, didapatkan perfunsi pleura yang besar dan reaktif.

4. Fase 4

Terjadi setelah 1-3 tahun setelah infeksi bakteri pertama kali. Akhir dari fase ini adalah apabila terdapat kalsifikasi kompleks dan adanya *osteoarticular* TBC pada anak usia kurang dari 5 tahun.

5. Fase 5

Terjadi setelah lebih dari 3 tahun setelah infeksi bakteri pertama kali dan apabila proses kalsifikasi telah selesai.

2.1.5 Diagnosis

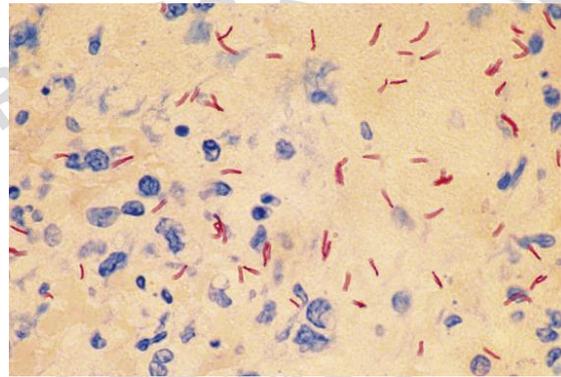
Meskipun kultur merupakan baku emas dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi, kultur dan *staining* memiliki kekurangan yaitu membutuhkan waktu yang lama yaitu sampai dengan 10 minggu. Keuntungan dari kultur adalah juga berperan dalam mendeteksi sensitivitas pengobatan (Kumat, Abbas & Fausto, 2004). Pemeriksaan lain yang memiliki sensitivitas hingga 96% adalah dengan mendeteksi molekul asam nukleat bakteri atau pemeriksaan *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Kelebihannya dibandingkan dengan kultur dan *staining* adalah dalam hal waktu, yaitu hanya membutuhkan waktu kurang dari 4 jam (Dunn, Starke & Revell, 2016). Akan tetapi biaya yang mahal menjadi permasalahan baru. Selain itu, pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan radiologis juga dapat dilakukan untuk menegakkan diagnosis infeksi TBC. Gambaran yang akan diperoleh adalah adanya konsolidasi atau kavitas pada paru (Kumat, Abbas & Fausto, 2004).

Staining atau teknik pewarnaan yang digunakan untuk mendeteksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* adalah pewarnaan bakteri tahan asam dengan metode sebagai berikut:

1. Ziehl-Neelsen

Tahap awal pewarnaan dengan teknik ini adalah setelah hapusan difiksasi, lalu ditetesi dengan karbolfusin dan dipanaskan diatas bunsen sampai terdapat uap hangat. Kegunaan dari pemanasan ini adalah penetrasi pewarna

untuk menembus dinding sel bakteri. Setelah hapusan dingin, dilakukan pembilasan dengan air lalu diikuti dengan pemberian *methylene blue* atau *malachite green* untuk *counterstaine*. Tahap yang terakhir adalah pembilasan dengan air. Pengamatan dilakukan dibawah mikroskop dengan pembesaran 400x dan 1000x. Bakteri TBC akan tampak berwarna merah atau merah mudah. Sedangkan bakteri tidak tahan asam akan berwarna biru atau hijau tergantung dari *counterstain* yang digunakan.



Gambar 2.4 *Mycobacterium tuberculosis* pewarnaan Ziehl-Neelsen (bakteri tampak berwarna merah) (Farver, 2017)

2. Kinyoun

Pada pewarnaan ini, bahan pewarna yang digunakan adalah *fuchsin* dan fenol konsentrasi tinggi. Fenol berfungsi untuk menghancurkan dinding lipid sehingga pewarna dapat menembus dinding sel. Perbedaan dengan teknik Ziehl-Neelsen adalah pada teknik Kinyoun tidak dilakukan pemanasan.



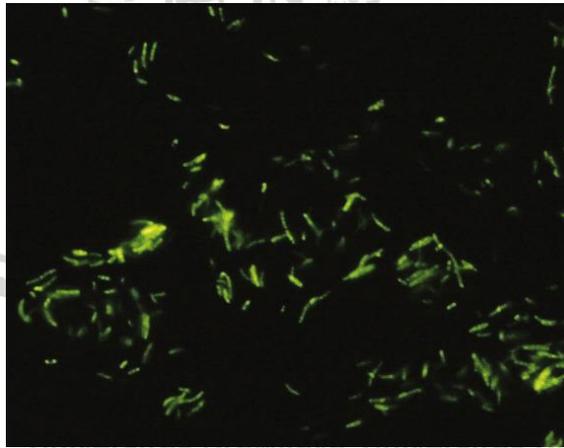
Gambar 2.5 *Mycobacterium tuberculosis* pewarnaan Kinyoun (tanda panah berwarna hitam) (Kradin, 2010)

3. Kinyoun yang dimodifikasi

Bahan yang digunakan pada teknik pemeriksaan ini adalah asam sulfat 0,5%-1% sebagai pengganti campuran alkohol asam 3%.

4. Auramine-Rhodamine fluoresens

Gambaran bakteri TBC didapatkan berwarna kuning terang (Engelkirk, 2008).



Gambar 2.6 *Mycobacterium tuberculosis* pewarnaan Auramine (bakteri tampak berwarna hijau) (Farver, 2017)

Cara menegakkan diagnosis TBC pada anak saat ini berdasarkan pedoman WHO pada tahun 2014. Penegakkan diagnosis didasarkan pada

anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang yang terkait.

Anamnesis difokuskan pada riwayat kontak dengan penderita TBC dan gejala

yang dirasakan. Beberapa kriteria yang difokuskan pada anamnesis adalah usia

0-4 tahun baik simptomatik maupun asimtomatik dan usia lebih dari 5 tahun

yang simptomatik, anak yang memiliki riwayat kontak dengan pasien TBC, dan

gejala yang tidak membaik selama 2 minggu walaupun telah diberi obat. Gejala

tersering yang dialami pasien TBC anak adalah batuk, demam, anorexia,

penurunan berat badan, fatigue, dan penurunan aktivitas. Pemeriksaan fisik juga

untuk melihat pertumbuhan pada anak. Pada pemeriksaan penunjang, dilakukan

pemeriksaan tuberkulin, foto polos thoraks, pemeriksaan bakteriologis untuk

konfirmasi, pemeriksaan terkait TBC paru dan TBC ekstraparu, serta

pemeriksaan HIV. Salah satu bentuk perkembangan dalam menegakkan

diagnosis TBC anak adalah adanya Xpert MTB/RIF. Keunggulan dari Xpert

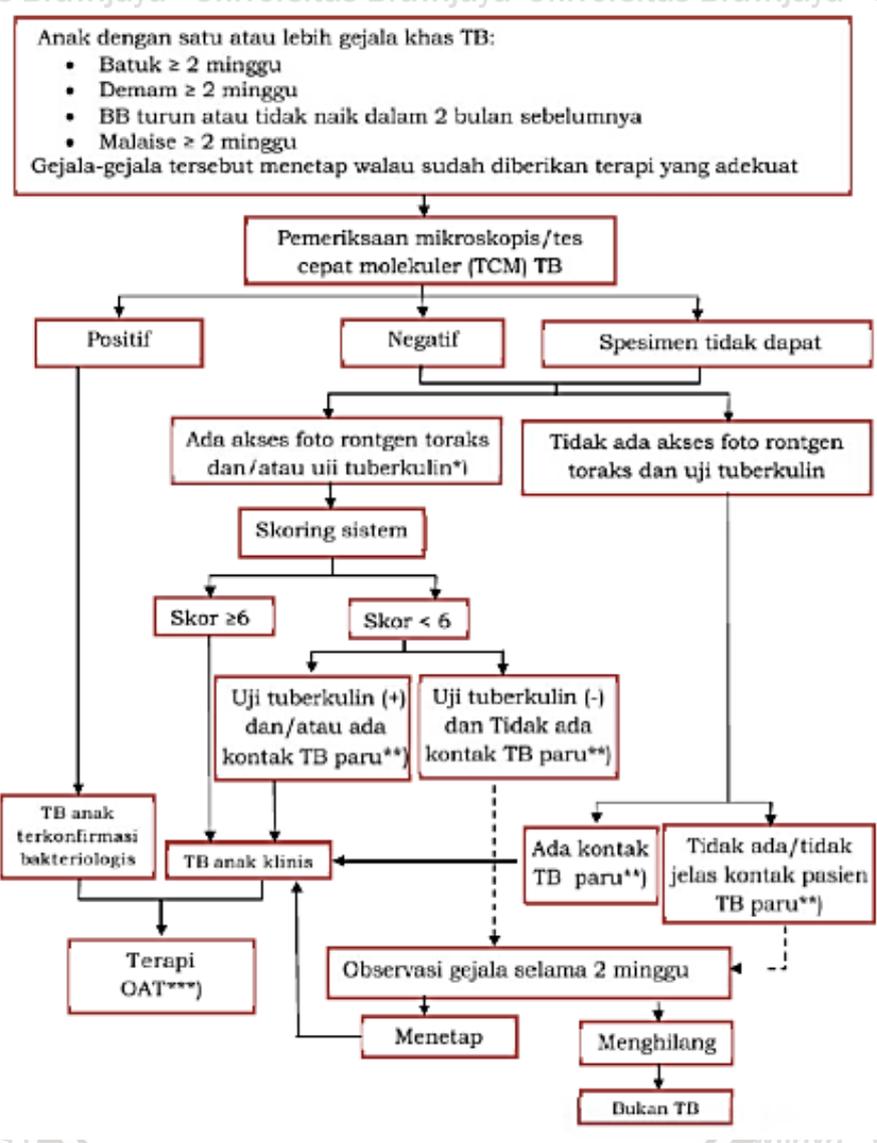
MTB/RIF adalah teknik kultur yang lebih cepat, dapat mendeteksi bakteri

Mycobacterium tuberculosis secara molekuler, dan juga dapat mendeteksi

adanya resistensi pada rifampicin dalam waktu kurang dari 2 jam (*World Health*

Organization, 2014). Selain itu, terdapat pula cara menegakkan diagnosis TBC

anak menurut sistem skoring.



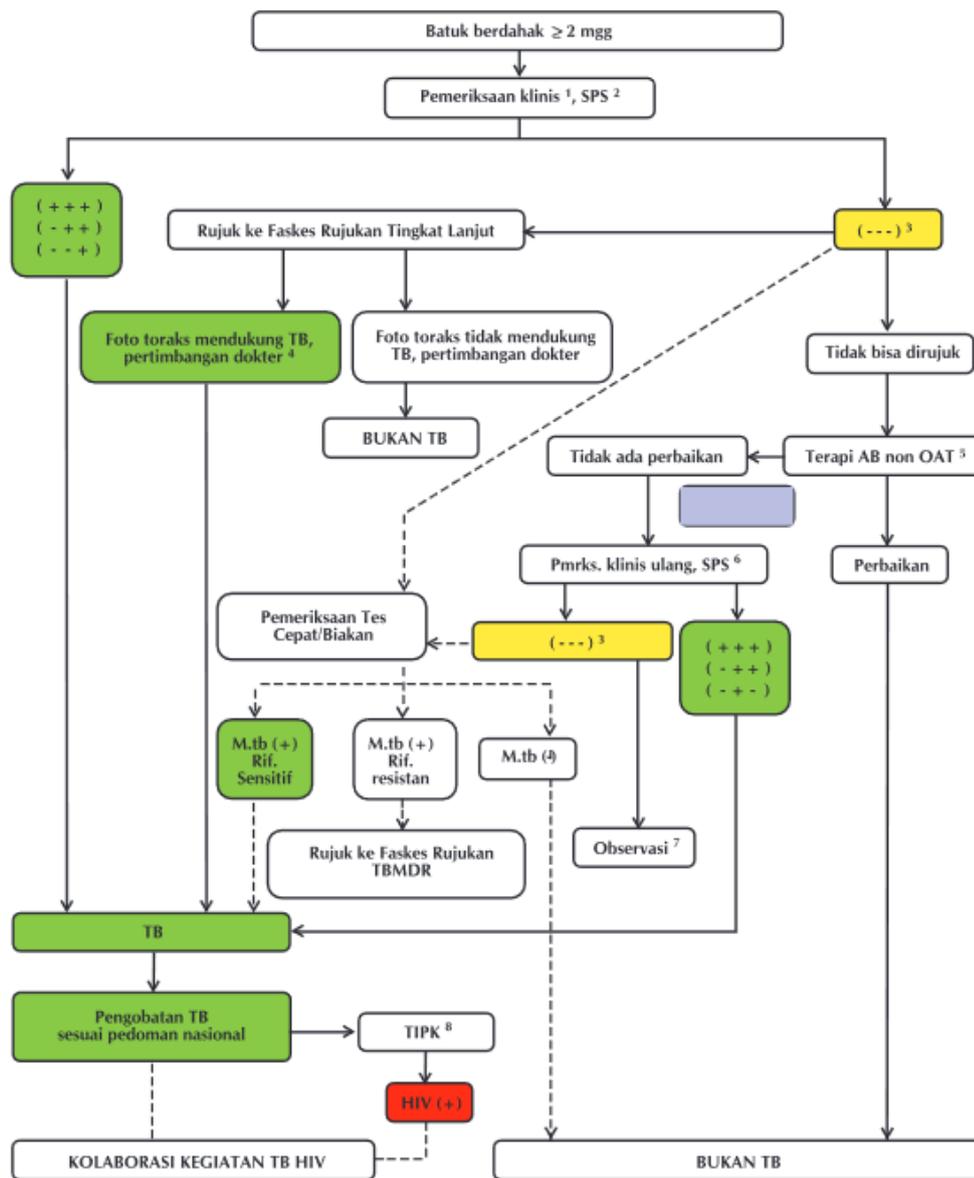
Gambar 2.7 Alur diagnosis TBC paru pada anak (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016)

Penegakan diagnosis TBC pada anak berbeda dengan orang dewasa, yaitu adanya sistem skoring. Diawali dari anak dengan satu atau lebih gejala khas TBC yang menetap walaupun sudah diterapi secara adekuat. Kemudian dilakukan pemeriksaan penunjang berupa pemeriksaan mikroskopis ataupun tes cepat molekuler (TCM). Apabila hasilnya positif, maka diagnosis TBC anak

terkonfirmasi bakteriologis telah tegak dan langsung diberikan terapi OAT. Apabila hasilnya negatif ataupun spesimen sputum tidak berhasil didapatkan, maka dilakukan pemeriksaan penunjang lain berupa foto polos toraks dan atau uji tuberkulin. Kemudian dilakukan sistem skoring dimana nilai total lebih dari enam berarti TBC anak klinis tegak dan apabila kurang dari enam maka perlu dilihat hasil uji tuberkulin dan riwayat kontak dengan penderita TBC. Anak dengan hasil uji tuberkulin dan riwayat yang negatif diobservasi selama dua minggu untuk melihat apakah gejala menetap atau menghilang. Sedangkan apabila tidak dapat dilakukan foto polos toraks dan uji tuberkulin, maka hanya melihat riwayat kontak TBC (Gambar 2.7).



Alur diagnosis dan tindak lanjut TB Paru pada pasien dewasa (tanpa kecurigaan/bukti: hasil tes HIV(+)) atau terduga TB Resistan Obat



(dimodifikasi dari : Treatment of Tuberculosis, Guidelines for National Programme, WHO, 2003)

Gambar 2.8 Alur diagnosis TBC pada orang dewasa (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2014)

Alur penegakan diagnosis TBC pada orang dewasa tanpa komplikasi didasarkan pada adanya batuk berdahak lebih dari dua minggu yang kemudian

dilakukan pemeriksaan gejala klinis dan sputum sebanyak tiga kali atau dikenal dengan SPS (Sewaktu-Pagi-Sewaktu). Salah satu dari tiga pemeriksaan sputum yang positif menandakan positif TBC sehingga langsung diberikan terapi. Apabila tiga kali hasil pemeriksaan sputum negatif, maka dapat dirujuk ke fasilitas kesehatan tingkat lanjut untuk dilakukan pemeriksaan foto toraks atau diberikan terapi antibiotic dan dilihat respon pengobatannya yaitu apabila respon baik maka berarti bukan TBC dan apabila respon buruk maka perlu dilakukan pemeriksaan gejala klinis dan SPS ulang. Selain itu, dapat pula dilakukan pemeriksaan tes cepat molekuler atau kultur. Hasil yang positif dan sensitive menunjukkan tegaknya diagnosis TBC (Gambar 2.8).

2.1.6 Pengobatan

Pengobatan TBC difokuskan pada perbaikan fisik dan dengan pemberian obat anti Tuberkulosis (OAT). Perbaikan fisik yang dimaksud adalah istirahat yang cukup dan makanan yang bernutrisi untuk perbaikan gizi. Sedangkan OAT dibagi menjadi dua, yaitu obat lini pertama dan obat lini kedua. Obat lini pertama terdiri dari isoniazide (INH), streptomisin, etam butol, dan rifampin. Obat lini kedua yaitu pirazinamid, sikloserin, p-amino asam salisilat (PAS), dan etionamid.

Pengobatan TBC terdiri dari kombinasi beberapa jenis obat untuk menghindari resistensi. Waktu yang dibutuhkan untuk pengobatan tergolong lama yaitu 18-24 bulan.

Saat ini telah ditemukan cara untuk mencegah penyakit TBC, yaitu dengan profilaksis isoniazide (INH) atau dengan vaksinasi *Bacille Calmette-Guérin* (BCG). Perbedaan dari keduanya adalah pada penggunaannya.

Profilaksis INH diberikan pada individu yang kontak dengan penderita TBC atau

profilaksis primer. Sedangkan vaksinasi BCG diberikan pada anak-anak atau pada individu yang tes tuberkulinnya negatif atau profilaksis sekunder (Noorhamdani *et al.*, 2017).

Tujuan pengobatan TBC anak kurang lebih sama dengan orang dewasa, yaitu bertujuan untuk menyembuhkan pasien TBC, mencegah kematian atau efek jangka panjangnya, mencegah relaps, mencegah resistensi OAT, menurunkan transmisi TBC, mencapai seluruh tujuan pengobatan dengan efek samping minimal, dan mencegah terbentuknya *reservoir* sumber infeksi di masa depan. Selain itu, selama pengobatan TBC terdapat beberapa hal penting untuk mencegah terjadinya resistensi, yaitu OAT tidak boleh diberikan secara monoterapi, OAT diberikan setiap hari, asupan gizi yang seimbang, dan melakukan tatalaksana pada penyakit penyerta apabila ada (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016).

Tabel 2.1 Dosis OAT anak
(Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016)

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

Pada pasien anak, terdapat kecenderungan putus obat atau *compliance* yang rendah. Sehingga untuk mengatasi masalah tersebut, pemberian OAT

diberikan dalam bentuk paket Kombinasi Dosis Tetap (KDT) atau *Fixed Dose Combination* (FDC) dengan prinsip satu paket untuk satu pasien dalam satu masa pengobatan. Dosis KDT untuk anak ditentukan dari berat badan anak (Tabel 2.2). KDT untuk anak berisi obat untuk dua fase, yaitu fase intensif dan fase lanjutan. KDT fase intensif terdiri dari rifampisin 75mg, isoniazid 50mg, pirazinamid 150mg, dan etambutol yang diberikan selama 2 bulan. Sedangkan KDT fase lanjutan terdiri dari rifampisin 75mg dan isoniazid 50mg yang diberikan selama 4 bulan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016). Apabila pengobatan fase intensif dikonsumsi secara tepat, maka pasien yang seharusnya menular dapat menjadi tidak menular dalam waktu 2 minggu pertama pengobatan dan terjadi konversi BTA positif menjadi BTA negatif dalam kurun waktu 2 bulan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2009).

Tabel 2.2 KDT anak
(Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016)

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	

Hingga saat ini, pemantauan keberhasilan respon pengobatan dilakukan dengan memeriksa ulang dahak secara mikroskopis yaitu untuk mengetahui keberadaan BTA. Pemeriksaan ini juga merupakan baku emas penegakan diagnosis TBC sehingga hasilnya akan lebih baik dibandingkan dengan pemeriksaan radiologis atau pemeriksaan laboratorium lainnya. Spesimen yang digunakan adalah sputum sewaktu dan pagi. Hasil pemeriksaan dikatakan negatif apabila kedua spesimen tersebut negatif dan dikatakan positif apabila

terdapat satu saja hasil pemeriksaan ulang yang positif (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2009). Akan tetapi, karena pada anak sulit untuk didapatkan spesimen sputum dan juga sifat bakteri yang *paucibacillar*, maka respon pengobatan TBC anak dikatakan baik apabila terjadi perbaikan gejala klinis seperti demam menghilang, batuk berkurang, nafsu makan meningkat, berat badan meningkat, dan hilangnya pembesaran kelenjar getah bening. Pada pasien TBC anak dengan BTA positif sebelum pengobatan, maka dilakukan pemantauan ulang menggunakan spesimen dahak pada akhir bulan kedua, kelima, dan keenam pengobatan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016).

2.2 C-Reactive Protein (CRP)

2.2.1 Definisi

CRP pertama kali diidentifikasi pada tahun 1930. Istilah CRP berasal dari kemampuannya untuk mempresipitasi dan berinteraksi dengan fosforilkolin di polisakarida C pada dinding bakteri *Streptococcus pneumoniae*, serta mempresipitasi ion kalsium. CRP tergolong ke dalam protein pentrasiklin dengan karakteristik yang khas pada strukturnya, yaitu terdapat 5 subunit globular identik yang tidak terglisilasi dan tersusun secara siklik yang simetris. Berat molekul CRP adalah 105.000 dalton. Aktivitas CRP ini tidak dapat ditemukan pada orang sehat atau apabila tidak terjadi infeksi akut maupun kronis. CRP memiliki kemampuan mengaktivasi sistem komplemen dan berikatan dengan reseptor Fc.

Tempat sintesis utama CRP berada pada hepar dan terutama terbentuk pada saat fase transkripsi sitokin proinflamasi, contohnya adalah *Interleukin-6* (IL-6)

dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF) yang mampu meningkatkan transkripsi CRP (Salazar et al., 2014).

Nilai normal CRP pada orang dewasa adalah kurang dari 0,175 mg/L (Kee, 2008). Kadar CRP mengalami peningkatan selama 6 sampai 8 jam setelah terstimulasi dan mencapai puncaknya setelah 24 hingga 48 jam. Waktu paruh CRP adalah 19 jam. Sifat yang khas dari CRP adalah tidak dipengaruhi oleh variasi diurnal, usia, dan jenis kelamin. Konsentrasi pada sirkulasi darah ditentukan oleh laju sintesisnya. Semakin tinggi laju sintesis CRP, maka akan semakin tinggi pula kadarnya di dalam darah.

2.2.2 Patofisiologi CRP pada Inflamasi

Peningkatan CRP mengindikasikan adanya reaksi inflamasi akut. CRP dapat mengalami peningkatan hingga 10.000x pada kasus inflamasi akut dan menurun dengan cepat pula seiring dengan berkurangnya inflamasi akut (*World Health Organization*, 2014). Hingga saat ini kegunaan CRP adalah untuk mendeteksi adanya proses inflamasi sistemik, memantau respon pengobatan antibiotic pada infeksi bakteri dan anti inflamasi, mendeteksi infeksi intrauterin, dan mengetahui adanya komplikasi fase awal pasca operasi yang ditandai dengan peningkatan kadar CRP. Pengukuran kadar CRP berperan penting dalam menegakkan diagnosis penyakit akut dan mengetahui progresivitas penyakit. Tingginya kadar CRP yang menetap mengindikasikan adanya infeksi yang tidak terkontrol dan prognosis yang buruk (*Roche Diagnostics*, 2019).

CRP tidak hanya diproduksi di hepar, melainkan juga di jaringan lemak, paru-paru, sel epitel korteks tubulus pada ginjal, limfosit, makrofag, dan sel otot polos. Walaupun CRP berperan penting dalam respon inflamasi fase akut, CRP

juga berkaitan dengan berbagai proses inflamasi kronik, seperti rematik, kanker, penyakit jantung, dan pada penelitian ini adalah pada TBC. Hubungan dengan produksi sitokin inflamasi menyebabkan CRP dapat terdeteksi pada inflamasi kronik. Produksi CRP diinduksi oleh adanya sitokin inflamasi terutama IL-6. Walaupun infeksi telah berlangsung dalam waktu yang lama, kadar IL-6 tetap berada sedikit lebih tinggi dari nilai normal selama etiologi infeksi tersebut masih ada sehingga pada kasus infeksi dan inflamasi kronik, CRP juga terus diproduksi dalam jumlah lebih dari normal dan berbanding lurus dengan sitokin inflamasi yang ada (Salazar et al., 2014).

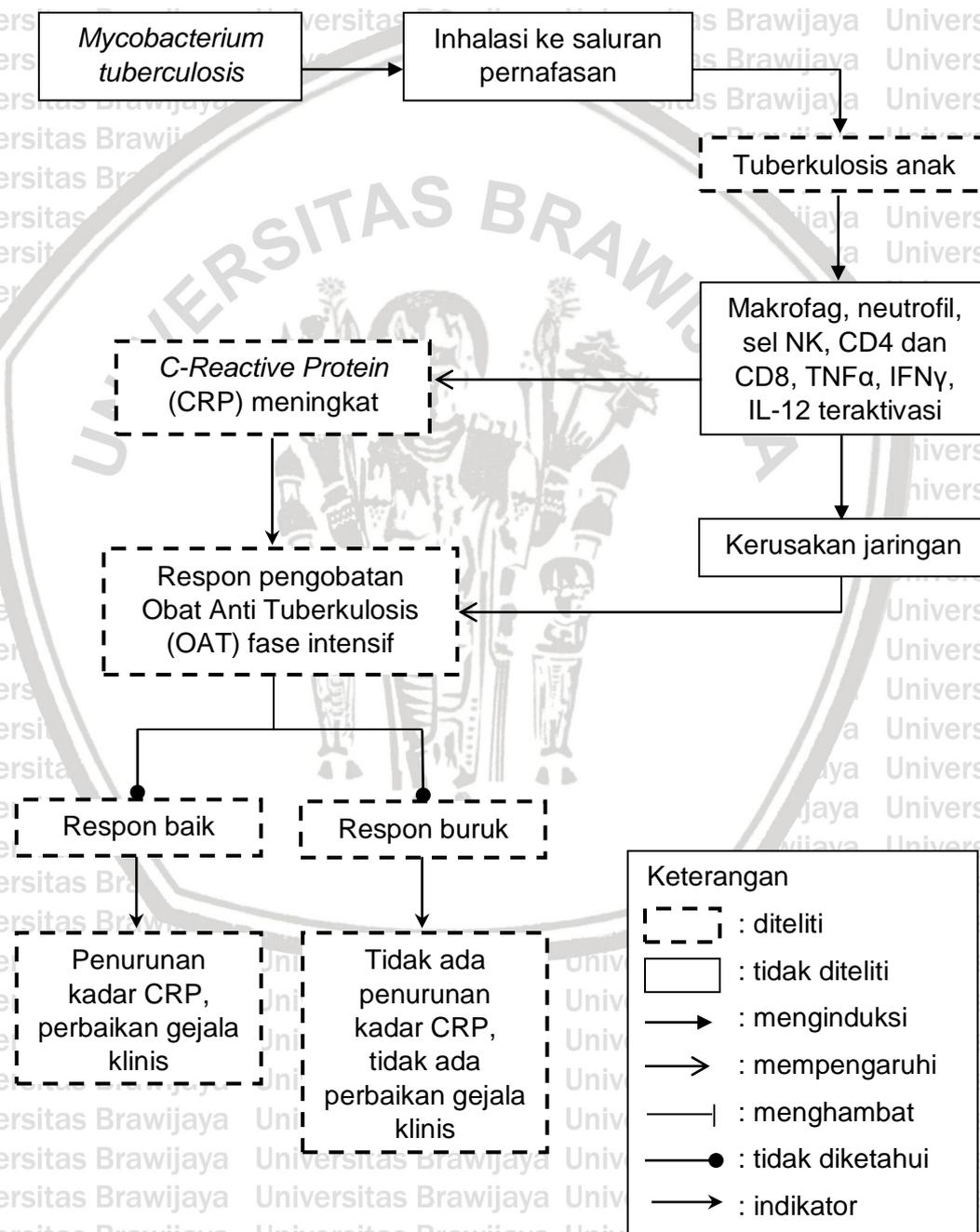
2.2.3 Metode Pengukuran

Cara pengukuran kadar CRP adalah diawali dengan pengambilan darah secara flebotomi atau vena pungsi. Sampel darah yang diperoleh di tabung kemudian dimasukkan ke dalam alat untuk dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 3000-3400 rpm selama 90-120 detik. Metode untuk memperoleh serum ini disebut *tube test* (Widhiasih et al., 2016). Dengan begitu didapatkan sampel berupa serum darah yang kemudian digunakan untuk pengukuran kadar CRP pada Cobas c501. Metode mengukur kadar CRP yaitu dengan *immunoturbidimetric assay* dimana CRP pada serum akan berikatan dengan partikel yang dibungkus oleh monoclonal antibodi anti-CRP dan membentuk suatu kompleks antigen-antibodi. Metode ini merupakan cara pengukuran secara kuantitatif. Kekeruhan yang didapatkan dari hasil reaksi yang ada diukur secara fotometris yaitu dengan pengukuran intensitas cahaya dari suatu sumber cahaya yang diteruskan melalui proses imuno presipitasi dalam fase cair (Gundersen *Health System*, 2017).

BAB III

KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



3.2 Penjelasan Kerangka Konsep

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* menginfeksi dengan cara inhalasi sehingga terjadi TBC anak. Proses inflamasi terjadi dan menyebabkan mediator proinflamasi seperti interleukin dan interferon- γ keluar ke peredaran darah.

Selain itu, makrofag, neutrofil, dan sel NK melakukan perannya untuk fagositosis di jaringan paru. Akibat dari keluarnya mediator-mediator tersebut adalah peningkatan CRP. Reaksi inflamasi yang terjadi menyebabkan terjadinya kerusakan jaringan. Adanya kerusakan jaringan yang parah dan progresif dapat mengganggu respon pengobatan OAT.

C-Reactive Protein (CRP) berperan sebagai *biomarker* respon pengobatan OAT. Respon pengobatan dikatakan baik apabila terjadi penurunan kadar CRP dan perbaikan gejala klinis, dan dikatakan respon pengobatan buruk apabila tidak terjadi penurunan kadar CRP dan tidak terdapat perbaikan gejala klinis. Akan tetapi, belum didapatkan data dan penelitian tentang peranan CRP.

Dengan demikian, pada penelitian ini diharapkan dapat mengetahui respon pengobatan OAT melalui *biomarker* yang ada.

3.3 Hipotesis Penelitian

C-Reactive Protein (CRP) dapat digunakan sebagai *biomarker* respon pengobatan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) fase intensif pada Tuberkulosis anak.

BAB IV METODE PENELITIAN

4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini menggunakan metode observasional analitik dengan pendekatan *pre-test-post-test* yang bertujuan untuk mengetahui respon pengobatan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) fase intensif pada pasien TBC anak selama 2 bulan di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang.

4.2 Populasi dan Sampel

4.2.1 Populasi Penelitian

Populasi penelitian adalah semua pasien anak yang datang ke poliklinik respirologi anak di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang dan pasien rawat inap respirologi anak.

4.2.2 Sampel Penelitian

Subjek penelitian adalah semua pasien anak dari populasi yang ada yang terduga terinfeksi TBC yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

4.2.2.1 Kriteria Inklusi

- Pasien anak yang datang ke poliklinik respirologi anak dan pasien rawat inap respirologi anak di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang yang memenuhi kriteria sistem skoring
- Pasien anak berusia kurang dari 18 tahun
- Pasien TBC anak yang diberi OAT fase intensif

4.2.2.2 Kriteria Eksklusi

- Pasien dengan penyakit infeksi akut
- Pasien Tuberkulosis Resisten Obat (TBC-RO)

4.2.2.3 Perhitungan Sampel

Penentuan besar sampel dalam penelitian ini menggunakan rumus *rules of thumbs* yaitu dengan metode penelitian uji T berpasangan maka dibutuhkan minimal 30 subyek (Van Voorhis & Morgan, 2007).

4.3 Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan di Rumah Sakit Dr. Saiful Anwar Malang dalam rentang waktu bulan Januari 2019 hingga Juli 2019.

4.4 Variabel Penelitian

4.4.1 Variabel Bebas

Jumlah *C-Reactive Protein* (CRP)

4.4.2 Variabel Terikat

Respon pengobatan Obat Anti Tuberkulosis (OAT) fase intensif pada pasien TBC anak

4.4.3 Variabel Perancu

Pemberian Obat Anti Tuberkulosis (OAT) fase intensif pada pasien TBC anak

4.5 Definisi Operasional

No.	Variabel	Definisi Operasional	Cara Pengukuran
1.	Tuberkulosis Anak	Penegakkan diagnosis TBC anak dengan menggunakan pedoman WHO pada tahun 2014	Melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang

<p>2.</p> <p>C-Reactive Protein (CRP)</p>	<p>Spesimen berupa serum atau plasma pasien yang telah diperoleh</p> <p>diperiksa menggunakan Cobas c501 dengan metode <i>immunospectrometric assay</i></p>	<p>Flebotomi atau vena pungsi kemudian disentrifugasi untuk mendapatkan sample berupa serum. Lalu dengan alat Cobas c501 terbentuk kompleks antigen-antibodi yang diukur secara kuantitatif</p>
<p>3.</p> <p>Obat Anti Tuberkulosis (OAT)</p>	<p>OAT fase intensif yang diberikan adalah Kombinasi Dosis Tetap (KDT) yang terdiri dari Rifampisin 75 gram, Isoniasid 50 gram, Pirazinamid 150 gram per tablet selama 2 bulan. Jumlah tablet yang diminum per hari disesuaikan dengan berat badan pasien</p>	<p>Dosis Kombinasi Dosis Tetap (KDT) disesuaikan dengan berat badan</p>
<p>4.</p> <p>Respon Pengobatan</p>	<p>Menurut Buku Petunjuk Teknis Manajemen dan Tatalaksana TBC pada Anak Kemenkes RI 2016, respon pengobatan dikatakan baik apabila terdapat perbaikan gejala klinis, seperti berkurangnya batuk, hilangnya pembesaran kelenjar getah bening (PKGB), dan peningkatan berat badan</p>	<p>Melalui anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang</p>

4.6 Bahan dan Alat

4.6.1 Bahan

- Reagen CRP
 - R1 : TRIS buffer dengan serum albumin *bovine*
 - R2 : partikel latex yang dibungkus dengan anti-CRP pada glisin buffer, imunoglobulin, pengawet

Lembar Pengumpulan Data (LPD)

4.6.2 Alat

- Cobas c501
- Tabung reaksi
- Rak sampel
- Sentrifuge
- Mikropipet
- Rekam medis



4.7
Metode
Pengumpulan
Data

Subyek anak terinfeksi TBC yang memenuhi kriteria inklusi

Pengambilan sampel serum atau plasma

Pengukuran nilai CRP sebelum pengobatan OAT menggunakan alat Cobas c501 dengan metode *imunoturbidimetric* yang berada di Laboratorium Sentral Rumah Sakit Saiful Anwar Malang

Pengambilan sampel serum atau plasma

Pengukuran kembali nilai CRP sesudah pengobatan OAT menggunakan alat Cobas c501 dengan metode *imunoturbidimetric* yang berada di Laboratorium Sentral Rumah Sakit Saiful Anwar Malang

Mencocokkan identitas pasien dan hasil pemeriksaan laboratorium dengan menggunakan rekam medis, kemudian dicatat pada LPD

Analisis data



4.8 Pengolahan Data

Data yang telah diperoleh dianalisis dengan menggunakan uji komparatif T berpasangan untuk mengetahui perbedaan jumlah *C-Reactive Protein* (CRP) pada awal terapi dan sesudah terapi, kemudian dihubungkan dengan keberhasilan terapi. Apabila syarat uji T berpasangan tidak terpenuhi, yaitu distribusi tidak normal, maka dilakukan uji non parametrik Wilcoxon *Signed-Rank Test*.



UNIVERSITAS BRAWIJAYA

BAB V

HASIL PENELITIAN DAN ANALISIS DATA

5.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Jumlah subyek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi adalah 40 orang.

Tiga orang dieksklusi karena data tidak lengkap. Sehingga didapatkan subyek penelitian sebanyak 37 orang dengan karakteristik seperti dijelaskan tabel berikut.

Tabel 5.1 Karakteristik Subyek Penelitian

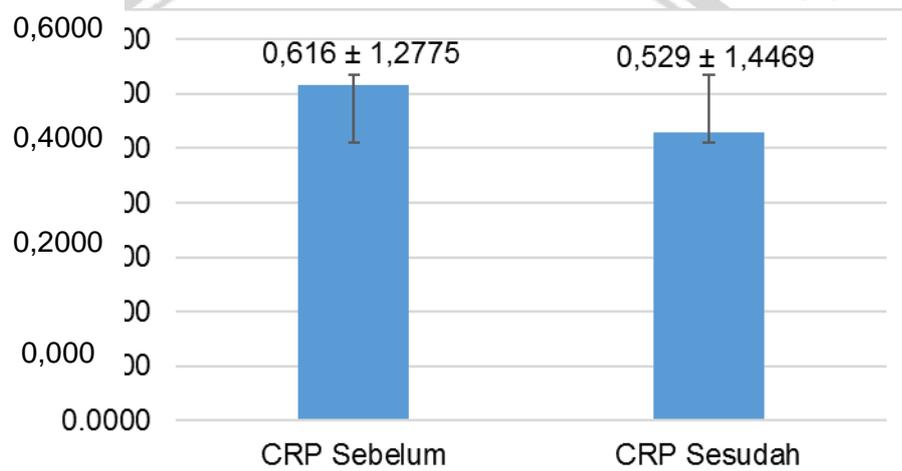
Karakteristik	n = 37
Jenis Kelamin, (n)	
Laki-Laki	20/37
Perempuan	17/37
Umur, (n)	
0 - <5 tahun	20/37
5 - <10 tahun	12/37
10 - <15 tahun	3/37
15 - 18 tahun	2/37
Diagnosis, (n)	
TB Paru	31/37
TB Ekstra Paru	6/37
Status Gizi, (n)	
Gizi Lebih	3/37
Gizi Baik	20/37
Gizi Kurang	10/37
Gizi Buruk	4/37
Perbaikan Gejala, (n)	
Batuk, (n=24)	
Membaik	23/24
Tidak Membaik	1/24
PKGB, (n=3)	
Membaik	1/6
Tidak Membaik	2/6
Berat Badan	
Membaik	31/37
Tidak Membaik	6/37
Pemeriksaan Mikrobiologi, (n)	
Mikrobiologi Positif*	2/37
Mikrobiologi Negatif	35/37

Keterangan: PKGB = Pembesaran Kelenjar Getah Bening, *1 pasien melalui pemeriksaan mikrobiologi dan 1 pasien melalui pemeriksaan Xpert MTB/RIF.

5.2 Kadar CRP Sebelum dan Sesudah Pengobatan OAT Fase Intensif

Rerata kadar CRP sebelum pengobatan adalah 0,616 mg/dL, sedangkan rerata kadar CRP sesudah pengobatan adalah 0,529 mg/dL. Terdapat penurunan rerata kadar CRP sebelum dan sesudah pengobatan OAT fase intensif dengan perubahan kadar CRP sebesar $-0,088 \text{ mg/dL} \pm 0,3253$ ($p=0,014$)

(Gambar



5.1).

Gambar 5.1 Distribusi Subyek Penelitian Berdasarkan Rerata Kadar CRP ($p=0,014$; Uji Wilcoxon Signed Rank)

Tabel 5.2 Kadar CRP Sebelum dan Sesudah Pengobatan OAT Fase Intensif Berdasarkan Usia, Status Gizi, dan Perbaikan Gejala

	CRP Sebelum	CRP Sesudah	Delta CRP	P
Umur				
0 - <5 tahun	0,56 ± 0,360	0,45 ± 0,203	-0,11 ± 0,420	0,073*
5 - <10 tahun	0,47 ± 0,167	0,74 ± 0,664	0,26 ± 0,706	
10 - <15 tahun	1,01 ± 0,293	0,53 ± 0,235	-0,48 ± 0,099	
15 - 18 tahun	1,48 ± 1,230	0,09 ± 0,030	-1,39 ± 1,200	
Status Gizi				
Gizi Lebih	0,15 ± 0,091	0,76 ± 0,733	0,61 ± 0,643	0,544*
Gizi Baik	0,39 ± 0,117	0,18 ± 0,100	-0,21 ± 0,153	
Gizi Kurang	0,67 ± 0,271	1,24 ± 0,816	0,57 ± 0,897	
Gizi Buruk	1,96 ± 1,781	0,30 ± 0,228	-1,66 ± 1,851	
Perbaikan Gejala				
Berat Badan				0,934**
Membaik	0,71 ± 0,248	0,62 ± 0,282	-0,08 ± 0,389	
Tidak Membaik	0,16 ± 0,073	0,05 ± 0,011	-0,11 ± 0,063	

Keterangan: Data dikumpulkan dalam mean ± SD.

*Uji Kruskal-Wallis, **Uji Mann-Whitney

Hasil uji menunjukkan tidak terdapat beda perubahan kadar CRP sebelum dan sesudah pengobatan OAT fase intensif berdasarkan kategori usia, status gizi, dan perbaikan berat badan ($p > 0,05$). Berdasarkan kategori usia, hanya anak pada kategori usia 5-<10 tahun saja yang mengalami peningkatan kadar CRP setelah pengobatan OAT fase intensif. Pada anak dengan status gizi baik dan gizi buruk mengalami penurunan kadar CRP dengan penurunan terbanyak pada kategori gizi buruk. Kadar CRP juga mengalami penurunan pada anak baik dengan berat badan membaik maupun tidak membaik (Tabel 5.2).

5.3 Hubungan Penurunan Kadar CRP dengan Perbaikan Berat Badan

Pada penelitian ini hanya terdapat 24 anak yang mengalami perbaikan berat badan yang disertai penurunan kadar CRP (Tabel 5.3).

Tabel 5.3 Tabel 2x2 Hubungan Penurunan Kadar CRP dengan Perbaikan Berat Badan

		Berat Badan		Total
		Meningkat	Tidak Meningkat	
Kadar CRP	Menurun	24	5	29
	Tidak Menurun	7	1	8
Total		31	6	37

Didapatkan bahwa pasien TBC anak dengan penurunan kadar CRP memiliki kemungkinan $RR = 0,946$ ($IK\ 95\% = 0,694 - 1,290$; $p=0,747$) untuk mengalami kenaikan berat badan dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami penurunan kadar CRP.

BAB VI

PEMBAHASAN

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui apakah CRP dapat digunakan sebagai *biomarker* respon pengobatan OAT fase intensif pada TBC anak di Rumah Sakit Saiful Anwar Malang. Penelitian ini dilakukan menggunakan metode penelitian observasional analitik dengan studi kohort prospektif menggunakan teknik pengumpulan sampel *consecutive sampling* dilanjutkan dengan pengambilan data berupa jenis kelamin, usia, diagnosis TBC, pemeriksaan mikrobiologi, status gizi, berat badan, serta kadar CRP dari rekam medis pasien. Kadar CRP diukur pada saat didiagnosis atau sebelum pengobatan OAT dan dua bulan setelah pengobatan OAT menggunakan alat Cobas c501 dengan metode *immunoturbidmetric assay*. Respon pengobatan TBC anak menurut Buku Petunjuk Teknis Manajemen dan Tatalaksana TBC pada Anak Kementerian Kesehatan Republik Indonesia 2016, dikatakan baik apabila terdapat perbaikan gejala klinis, seperti berkurangnya batuk, hilangnya pembesaran kelenjar getah bening (PKGB), dan peningkatan berat badan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016).

6.1 Karakteristik Subyek Penelitian

Pada penelitian ini didapatkan subyek penelitian sebanyak 37 orang dengan jumlah laki-laki mendominasi (54%). Karakteristik tersebut sesuai dengan data dari WHO 2018 bahwa pada kasus TBC secara global terdapat 64% pasien laki-laki dan 36% pasien perempuan (WHO, 2018). Laki-laki memiliki kecenderungan lebih besar untuk terinfeksi TBC daripada perempuan. Hal ini kemungkinan disebabkan oleh adanya komorbiditas dan faktor resiko yang lebih

tinggi pada laki-laki dewasa, yaitu penyalahgunaan konsumsi alkohol, infeksi HIV, dan kebiasaan merokok. Sedangkan pada anak laki-laki memiliki kecenderungan untuk beraktivitas lebih banyak daripada anak perempuan sehingga mobilitas yang lebih tinggi menjadi faktor resiko terjadinya infeksi TBC pada laki-laki (Marçôa *et al.*, 2018).

Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2014, usia anak terdiri dari 4 golongan usia, yaitu 0-4 tahun, 5-9 tahun, 10-14 tahun, dan 15-18 tahun. Subyek yang terdiagnosis TBC paling banyak berada pada rentang usia 0-4 tahun. Data yang diperoleh ini sesuai dengan data epidemiologi Riset Kesehatan Dasar 2013 yang menyatakan bahwa prevalensi pasien TBC anak terbanyak berada pada rentang usia 1-4 tahun, yaitu sebanyak 0,4%. Sehingga pada penelitian ini sesuai dengan epidemiologi dimana subyek terbanyak pada rentang usia 0-<5 tahun. Bayi dan anak <5 tahun lebih rentan terinfeksi TBC dibandingkan anak yang lebih tua karena sistem imunitas yang masih belum matur atau imatur (Esposito *et al.*, 2013).

Salah satu cara menegakkan diagnosis TBC adalah dengan konfirmasi bakteriologis (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016). Pada penelitian ini diperoleh subyek dengan BTA positif hanya 2 orang dan BTA negatif sebanyak 35 orang. Penegakan diagnosis BTA positif pada penelitian ini didapatkan melalui pemeriksaan mikrobiologi dan pemeriksaan Xpert MTB/RIF. Pemeriksaan mikrobiologi bertujuan untuk menemukan BTA dengan menggunakan pengecatan Ziehl-Neelsen kemudian diamati dibawah mikroskop. Pemeriksaan Xpert MTB/RIF merupakan teknologi baru untuk mengidentifikasi BTA dalam waktu cepat yaitu kurang dari dua jam dengan metode *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT). Kendala dalam menegakkan diagnosis TBC anak

adalah kesulitan dalam mengambil spesimen sputum dan sedikitnya jumlah bakteri *Mycobacterium tuberculosis (paucibacillar)* (WHO, 2016).

Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2011, kategori status gizi anak dibagi menjadi 4 berdasarkan indeks berat badan menurut umur, yaitu gizi lebih, gizi baik, gizi kurang, dan gizi buruk. Status gizi anak turut mempengaruhi respon pengobatan, yaitu dimana keadaan malnutrisi berat akan meningkatkan resiko kematian (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016). Subyek terbanyak pada penelitian ini adalah anak dengan status gizi baik, padahal anak dengan status gizi buruk memiliki resiko lebih besar untuk mengalami kegagalan respon pengobatan OAT karena OAT tidak dapat bekerja dengan maksimal (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016).

Respon pengobatan OAT dikatakan baik apabila terdapat perbaikan gejala klinis, seperti demam menghilang, batuk berkurang, nafsu makan dan berat badan meningkat, serta hilangnya pembesaran kelenjar getah bening (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016). Tiga puluh satu dari 37 subyek pada penelitian ini mengalami peningkatan berat badan dan hanya satu dari 24 pasien yang tidak mengalami perbaikan gejala batuk atau tetap batuk setelah pengobatan OAT fase intensif. Beberapa faktor penyebab yang dapat mengakibatkan respon pengobatan menjadi tidak baik adalah karena adanya resistensi obat, komplikasi yang timbul, komorbiditas maupun penyakit paru yang lain (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016).

6.2 Kadar CRP Sebagai *Biomarker* Respon Pengobatan OAT Fase Intensif pada Tuberkulosis Anak

6.2.1 Kadar CRP Pasien TBC Anak Sebelum Pengobatan

Sebelum diberikan pengobatan OAT, pada penelitian ini dilakukan pengukuran kadar CRP pada pasien TBC untuk mengetahui apakah lebih tinggi atau rendah dari nilai normal. Menurut *American Academy of Family Physicians*, rerata kadar CRP normal adalah kurang dari 1 mg/dL. Akan tetapi, nilai normal CRP dapat berbeda-beda sesuai dengan sensitivitas dan spesifitas dari alat yang digunakan. Nilai *cut-off reference* alat yang digunakan pada penelitian ini adalah <0,3 mg/dL. Pada penelitian ini, rerata kadar CRP dari seluruh pasien TBC anak lebih tinggi dari nilai normal walaupun hanya 27% yang memiliki kadar CRP >0,3 mg/dL. Tingginya kadar CRP menunjukkan adanya reaksi inflamasi yang terjadi. Penelitian serupa dilakukan oleh Shaikh menyatakan bahwa dari 127 pasien TBC anak sebelum pengobatan OAT fase intensif, 67,7% diantaranya memiliki kadar CRP di atas normal (Shaikh *et al.*, 2012). Perbedaan proporsi anak dengan kadar CRP lebih tinggi dari normal tersebut mungkin terjadi karena adanya perbedaan kategori usia anak yang diteliti dan *cut-off* yang digunakan, yaitu pada penelitian Shaikh hanya terdiri dari anak dengan usia >12 tahun dan nilai normal kadar CRP yang digunakan adalah <0,6 mg/dL. Selain itu, perbedaan jenis alat yang digunakan pada penelitian ini dan penelitian Shaikh juga merupakan salah satu faktor yang berkontribusi dalam perbedaan hasil yang ada.

6.2.2 Kadar CRP Sebelum dan Sesudah Terapi Berdasarkan Usia, Status Gizi, dan Perbaikan Berat Badan Pasien TBC

Pada penelitian ini terbukti terjadi penurunan rerata kadar CRP setelah dilakukan pengobatan OAT fase intensif. Peningkatan kadar CRP terkait dengan adanya proses inflamasi yang diawali oleh interleukin-6 yang menginduksi produksi CRP. Kadar CRP dapat meningkat dengan cepat apabila terdapat kerusakan jaringan, seperti trauma dan progresivitas kanker (Sproston dan Ashworth, 2018). Asumsi ini didukung oleh penelitian lain yang dilakukan oleh Leon-Manalo di Amerika Serikat, bahwa terjadi penurunan kadar CRP yang signifikan setelah pengobatan OAT fase intensif pada pasien TBC anak usia 1-18 tahun (Leon-Manalo *et al.*, 2016). Jadi dapat dikatakan bahwa kadar CRP berpotensi untuk dipakai sebagai *biomarker* keberhasilan respon pengobatan TBC anak.

6.2.2.1 Berdasarkan Usia

Pengelompokan berdasarkan usia dibedakan menjadi 4 kategori, yaitu 0-<5 tahun, 5-<10 tahun, 10-<15 tahun, dan 15-18 tahun. Walaupun pada kategori usia 5-<10 tahun terjadi peningkatan rerata kadar CRP dan pada kategori usia lainnya terdapat penurunan rerata kadar CRP, tetapi tidak didapatkan perbedaan penurunan kadar CRP berdasarkan kategori-kategori usia tersebut. Dapat disimpulkan bahwa penurunan kadar CRP tidak dapat dibedakan berdasarkan usia. Sejauh ini belum ada penelitian tentang perubahan kadar CRP setelah pengobatan OAT fase intensif berdasarkan usia pada pasien TBC anak.

6.2.2.2 Berdasarkan Status Gizi

Pada penelitian ini, penurunan kadar CRP terbesar terjadi pada anak dengan kategori gizi buruk dan peningkatan kadar CRP tertinggi pada anak

dengan status gizi lebih. Sedangkan pada anak dengan status gizi baik dan kurang tidak terdapat kenaikan dan penurunan yang terlalu banyak. Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, anak dengan status gizi buruk memiliki resiko lebih besar untuk mengalami kegagalan respon pengobatan OAT (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2016). Menurut WHO, status gizi buruk menyebabkan terjadinya malabsorpsi OAT terutama pisin dan peningkatan efek toksisitas pada liver sebesar 5 kali dibandingkan pada anak dengan status gizi baik (WHO, 2017). Pada anak dengan status gizi buruk, OAT tidak dapat bekerja dengan maksimal. Sehingga pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa penurunan kadar CRP tidak dapat dibedakan berdasarkan status gizi. Hal ini didukung juga dengan belum adanya penelitian tentang perubahan kadar CRP setelah pengobatan OAT fase intensif berdasarkan status gizi pada pasien TBC anak.

6.2.2.3 Berdasarkan Perbaikan Berat Badan

Salah satu kriteria perbaikan gejala klinis adalah adanya kenaikan berat badan. Perbaikan berat badan dikategorikan menjadi berat badan membaik yaitu adanya peningkatan berat badan sesudah pengobatan OAT fase intensif dan berat badan tidak membaik yaitu berat badan tetap atau justru menurun sesudah pengobatan OAT fase intensif. Tidak terjadinya perbaikan gejala klinis setelah pengobatan OAT fase intensif kemungkinan disebabkan oleh beberapa faktor, yaitu adanya penyakit penyerta, terjadinya resistensi obat, dan ketidakpatuhan dalam minum obat. Pada subyek dengan berat badan membaik terdapat peningkatan rerata kadar CRP dan pada subyek dengan berat badan tidak membaik justru terdapat penurunan rerata kadar CRP. Mekanisme terkait penurunan berat badan pada pasien TBC dan peningkatan berat badan setelah

pemberian OAT tidak diketahui secara pasti (Phan *et al.*, 2016). Penelitian yang dilakukan oleh Leon-Manalo menyatakan bahwa tidak ada korelasi antara kadar CRP dan berat badan pasien TBC anak sebelum dan sesudah pengobatan OAT fase intensif (Leon-Manalo *et al.*, 2016). Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan antara pasien yang mengalami penurunan kadar CRP dengan perbaikan berat badan (Tabel 5.3). Sehingga dapat disimpulkan bahwa penurunan kadar CRP tidak dapat dibedakan berdasarkan perbaikan gejala klinis berupa peningkatan berat badan.

6.3 Implikasi Terhadap Bidang Kedokteran

Sebagai sumber informasi bahwa kadar CRP dapat digunakan sebagai *biomarker* respon pengobatan OAT fase intensif pada pasien TBC anak. Penurunan kadar CRP berperan sebagai kriteria tambahan keberhasilan respon pengobatan selain dari adanya perbaikan gejala klinis.

6.4 Keterbatasan Penelitian

1. Terdapat beberapa pasien *lost to follow up* sehingga tidak didapatkan data kadar CRP setelah pengobatan OAT fase intensif.
2. Tidak ada data perbaikan gejala klinis berupa perbaikan batuk dan PKGB sehingga respon terapi hanya dilihat berdasarkan perbaikan berat badan.

BAB VII

PENUTUP

7.1 Kesimpulan

1. CRP dapat dijadikan sebagai pelengkap *biomarker* respon pengobatan OAT fase intensif dan digunakan bersamaan dengan melihat adanya perbaikan gejala klinis pada TBC anak.
2. Terdapat perbedaan kadar CRP pasien TBC anak sebelum dan sesudah pengobatan OAT fase intensif.
3. Tidak terdapat perbedaan perubahan kadar CRP berdasarkan usia, status gizi, dan perbaikan berat badan.
4. Tidak terdapat hubungan antara penurunan kadar CRP dengan perbaikan berat badan.

7.2 Saran

Berdasarkan hasil dan pembahasan penelitian, maka saran dari peneliti untuk menyempurnakan penelitian yang telah dilakukan adalah sebagai berikut:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan data yang lebih lengkap untuk mengetahui kadar CRP sebagai *biomarker* dalam respon pengobatan OAT fase intensif.
2. Perlu dilakukan *monitoring* terhadap pasien agar tidak putus berobat sehingga data yang didapatkan lengkap.
3. Melanjutkan penelitian dengan melakukan pengobatan OAT lengkap sampai 6 bulan.

DAFTAR PUSTAKA

American Association for Clinical Chemistry. 2018. C-Reactive Protein (CRP) (Online), (<https://labtestsonline.org/tests/c-reactive-protein-crp>, diakses 2 Desember 2018).

Centers for Disease Control and Prevention. 2013. *Core Curriculum on Tuberculosis: What the Clinician Should Know*. 6th ed. Division of Tuberculosis Elimination.

Centers for Disease Control and Prevention. 2016. Tuberculosis (TB) (Online), (<https://www.cdc.gov/tb/worldtbd/day/history.htm>, diakses 7 November 2018).

De Leon-Manalo, A., Requiron-Sy, M.D. and Limpin, M.E., 2016. High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) as a Biomarker of Treatment Response After the Intensive Phase Among Pediatric Patients With TB. *Chest*, 150(4), p.965A.

Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur. 2015. *Profil Kesehatan Provinsi Jawa Timur*. Surabaya: Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur.

Dunn, J.J., Starke, J.R. and Revell, P.A., 2016. Laboratory diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in children. *Journal of clinical microbiology*, 54(6), pp.1434-1441.

Fattouh, M. and Alkady, O., 2014. Inflammatory biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*, 63(4), pp.799-804.

Farver, C.F., 2017. *Pulmonary Pathology-a Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pat*. Elsevier-Health Sciences Division.

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2014. *Pedoman Nasional Penyakit Tuberkulosis*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

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

Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2016. *Tuberkulosis: Temukan Obati Sampai Sembuh*. Jakarta: Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.

Kendig, E.L., Wilmott, R.W. and Chernick, V., 2012. *Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children*. 8th ed. Elsevier Health Sciences.

Kradin, R.L., 2010. *Diagnostic Pathology of Infectious Disease E-Book*. Elsevier Health Sciences.

Marçôa, R., Ribeiro, A.I., Zão, I. and Duarte, R., 2018. Tuberculosis and gender-Factors influencing the risk of tuberculosis among men and women by age group. *Pulmonology*, 24(3), p.199.

Phan, M.N., Guy, E.S., Nickson, R.N. and 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, pp.1-5.

Sadovsky, R., 1998. Value of C-reactive protein measurements in children. *American Family Physician*, 57(6), pp.1384-1385.

Salazar, J., Martínez, M.S., Chávez-Castillo, M., Núñez, V., Añez, R., Torres, Y., Toledo, A., Chacín, M., Silva, C., Pacheco, E. and Rojas, J., 2014. C-

reactive protein: an in-depth look into structure, function, and regulation.

International scholarly research notices, 2014.

Shaikh, M.K., Samo, J.A., Devrajani, B.R., Shah, S.Z.A., Shaikh, S. and Shaikh, I., 2012. C-reactive protein in patients with pulmonary tuberculosis. *World Applied Sciences Journal*, 17(2), pp.140-144.

Sproston, N.R. and Ashworth, J.J., 2018. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Frontiers in immunology*, 9, p.754.

World Health Organization. 2014. C-reactive protein concentrations as a marker of inflammation or infection for interpreting biomarkers of micronutrient status. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization, 2014. *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* (No. WHO/HTM/TB/2014.03). World Health Organization.

World Health Organization. 2016. Tuberculosis: diagnosis (Online), (<http://www.ichrc.org/481-tuberculosis-diagnosis>, diakses 25 September 2018).

World Health Organization. 2017. Guideline: Nutritional Care and Support for Tuberculosis in India (Online), (<https://tbcindia.gov.in>, diakses 8 Oktober 2019).

World Health Organization. 2018. Fact Sheet : Tuberculosis (Online), (<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>, diakses 25 September 2018).

World Health Organization. 2018. Global Tuberculosis Report 2018 (Online),
(<https://www.aidsdatahub.org/global-tuberculosis-report-2018-who-2018>,
diakses 25 September 2018).

World Health Organization. 2018. Indonesia Tuberculosis Profile 2018 (Online),
(<https://www.who.int/tb/country/data/profiles/en/>, diakses 28 Oktober
2019).

