

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

Luluk Maisaroh*✉

Abstrak

Tuberkulosis (TBC) masih menjadi masalah kesehatan di dunia, Indonesia berada pada peringkat ke-3 high burden countries. Proporsi kasus TBC anak di Indonesia meningkat dari 7,16 % pada tahun 2014 menjadi 10,08% pada tahun 2017. Pengobatan pada TBC dapat menimbulkan gangguan hematologi berupa anemia karena proses inflamasi TBC, malnutrisi maupun efek samping obat anti-TBC. Tujuan penelitian ini untuk 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, didapatkan 30 pasien anak dengan TBC paru baru dan diikuti selama 2 bulan. Hasil menunjukkan subjek penelitian terbanyak pada 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

DIFFERENCES IN HEMOGLOBIN LEVELS, RED BLOOD CELL (RBC) INDICES, AND RED CELL DISTRIBUTION WIDTH (RDW) BEFORE AND AFTER INTENSIVE THERAPY

Luluk Maisaroh*✉

Abstract

Tuberculosis (TB) is still a health problem in the world, Indonesia is ranked 3rd in the high burden countries. The proportion of cases of TB in children in Indonesia increased from 7.16% in 2014 to 10.08% in 2017. Treatment of TB can cause hematological disorders in the form of anemia due to the inflammatory process of TB disease, 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 used an analytic observational design, 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

*Departemen Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya

✉e-mail: lulukmaisaroh1998@gmail.com

Pendahuluan

Tuberkulosis (TBC) pada anak merupakan salah satu penyebab kesakitan dan kematian pada anak usia 0-14 tahun (Kemenkes, 2018). Menurut Global Tuberculosis Report 2018, Indonesia berada pada peringkat ke-3 dengan presentasi 8% negara dengan beban TBC yang tinggi (high burden countries). Dari 1,0 juta anak-anak yang terkena TBC pada tahun 2017, sebanyak 233.000 anak meninggal (WHO, 2018). Proporsi kasus TBC anak di Indonesia meningkat menjadi 10,08% pada tahun 2017 (Kemenkes, 2018).

Pemberian Obat Anti-Tuberkulosis (OAT) memiliki efek samping yang serius, diantaranya dapat menimbulkan gangguan hematologi seperti anemia, agranulositosis, eosinofilia dan trombositopenia (Oehadian, 2009). Pemberian isoniazid, pirazinamid memiliki efek samping menghambat pemakaian vitamin B6 di jaringan, dan menimbulkan terjadinya defisiensi vitamin B6 sehingga menyebabkan anemia mikrositik hipokromik. Sedangkan, pemberian OAT isoniazid dan rifampisin menyebabkan anemia hemolitik dengan mekanisme kompleks imun dan mengakibatkan lisisnya sel eritrosit (Istiantoro dan Setiabudy, 2012). Selain itu, penelitian yang dilakukan oleh Sinha dkk (2013) mengatakan bahwa efek samping pemberian OAT yang paling banyak dialami adalah gastrointestinal yaitu 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 dkk., 2017).

Banyak penelitian memperlihatkan penyebab anemia pada TBC dikarenakan penekanan eritropoiesis oleh mediator inflamasi yaitu IL-6, IFN- γ , TNF- α , IL-1 β (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.

Bahan dan Metode

Rancangan Penelitian

Desain penelitian menggunakan 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.

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: Pasien TBC anak kasus baru yang terdiagnosa berdasarkan skoring TBC, semua pasien anak usia 0 -14 tahun, dan 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.

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) yaitu sebanyak 30 orang subjek (VanVoorhis dan Morgan, 2007).

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.

Variabel Penelitian

Variabel bebas (independent) dari penelitian ini adalah pemberian OAT, dan variabel terikat (dependent) dari penelitian ini adalah Kadar Hb, Indeks eritrosit dan RDW.

Definisi Operasional

Pemberian OAT: terapi OAT terdiri dari isoniazid, rifampisin, pirazinamid dan etambutol (2HRZE) selama 2 bulan fase intensif. 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 growth assessment), dan pemeriksaan Tuberculin skin testing (TST), BTA spotum, X-ray thoraks, Xpert MTB/RIF dan Interferon Gamma Release Assay (IGRA).

Bahan dan Alat/Instrumen Penelitian

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Sputum 3cc (disposable), tourniquet, tabung vakvntainer EDTA, Sysmex Automated Hematology Analyzer XN-1000 dan rak tabung. Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah darah vena, kapas alkohol 70%, kapas kering dan plaster. Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan data sekunder dari rekam medik pasien TBC anak di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.

Metode Pengumpulan Data

Kadar Hb, indeks eritrosit dan RDW penderita TBC anak diukur menggunakan

Sysmex Automated Hematology Analyzer XN-1000

Pengolahan Data

Data yang diperoleh dari pemeriksaan kadar Hb, Indeks Eritrosit dan RDW diolah dengan program komputer SPSS 24 for Windows. Data yang diperoleh dari pengukuran kadar Hb, Indeks Eritrosit dan RDW sebelum dan sesudah pemberian OAT 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 $p < 0,05$.

Hasil

Karakteristik Subjek Penelitian

Dari 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 dan tidak ada subjek yang tereksklusi. Karakteristik subjek seperti dijelaskan pada tabel berikut:

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Karakteristik	n=30
Jenis Kelamin (n)	
Laki-laki	18/30
Perempuan	12/30
Usia (n)	
0- < 5 tahun	15/30
5- < 10 tahun	12/30
10- < 15 tahun	3/30
Diagnosis (n)	
TBC Paru	27/30
TBC Ekstra Paru	3/30
Gejala Klinis Pasien (n)	
Batuk	23/30
Pembesaran KGB	9/30
Status Gizi (n)	
overweight	3/30
Gizi Baik	16/30

Gizi Kurang	9/30
Gizi Buruk	2/30
Pemeriksaan Mikrobiologi (n)	
BTA Positif	0
BTA Negatif	30/30
Perbaikan Gejala (Berat Badan) (n)	
Membaik	25/30
Tidak Membaik	5/30
Perbaikan Gejala (Batuk, KGB) (n)	
Membaik	27/30
Tidak Membaik	3/30
Proporsi nilai Hb Sebelum Terapi Intensif	
Anemia	6/30
Tidak Anemia	24/30
Proporsi nilai Hb Sesudah Terapi Intensif	
Anemia	5/30
Tidak Anemia	25/30

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

Perbedaan Kadar Hb, Indeks Eritrosit, dan RDW Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif Profil hematologi pada TBC anak sebelum dan sesudah terapi intensif dijelaskan pada tabel berikut:

Tabel 2. Kadar Hb, Indeks Eritrosit dan RDW Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif

Variabel	Nilai p
Hb (g/dL)	0,750**
RDW (%)	0,271**
MCV (fl)	0,646*
MCH (pg/sel0	0,239*
MCHC (g/dL)	0,054*

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

Tabel 3. Kadar Hb Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif

Kategori	Δ Hb (g/dl) Mean \pm SD	P
----------	-------------------------------------	---



Usia		
0- < 5 tahun	-0,160 ± 1,1987	0,107*
5- < 10 tahun	0,108 ± 0,7403	
10- < 15 tahun	1,433 ± 2,1385	
Status Gizi		
overweight	1,367 ± 2,2502	0,205*
Gizi baik	0,150 ± 0,9675	
Gizii kurang	-0,289 ± 0,7688	
Gizi buruk	-0,350 ± 2,4749	
Perbaikan Gejala (Berat Badan)		
Membaik	0,116 ± 1,2915	0,926**
Tidak membaik	0,060 ± 0,6309	
Perbaikan Gejala (Batuk, KGB)		
Membaik	0,059 ± 1,2007	0,350***
Tidak membaik	0,533 ± 1,3317	

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

Tabel 4. Kadar RDW Sebelum dan Sesudah Terapi Intensif

Kategori	Δ RDW (%) Mean ± SD	P
Usia		
0- < 5 tahun	-0,080 ± 1,1797	0,224*
0- < 10 tahun	-0,117 ± 0,8288	
0- < 15 tahun	-1,233 ± 1,1930	
Status Gizi		
overweight	-0,567 ± 1,7616	0,500*
Gizi baik	-0,419 ± 0,7816	
Gizi kurang	0,200 ± 0,7937	
Gizi buruk	0,150 ± 3,1820	
Perbaikan Gejala (Berat Badan)		
Membaik	-0,264 ± 1,0866	0,547**
Tidak membaik	-0,060 ± 1,0738	
Perbaikan Gejala (Batuk, KGB)		
Membaik	-0,189 ± 1,0214	0,753**
Tidak membaik	-0,400 ± 1,7521	

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

Pembahasan

Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik yang bertujuan untuk

mengetahui perbedaan kadar hb, indeks eritrosit dan RDW pada TBC anak sebelum dan sesudah terapi intensif. 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 dan tidak ada subjek yang tereksklusi.

Angka kejadian TBC pada anak laki-laki sebanyak 18 orang subjek, lebih banyak daripada anak perempuan sebanyak 12 orang subjek. Putra dkk. melakukan penelitian deskriptif prospektif pada TBC anak dan mendapatkan angka kejadian TBC pada anak laki-laki (60%) lebih banyak daripada anak perempuan (40%).

Hasil penelitian ini mendapatkan sebaran kelompok usia pada penderita TBC anak terbanyak pada usia <5 tahun sebanyak 15 orang subjek, usia <10 tahun sebanyak 12 orang subjek dan usia < 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%.

Diagnosis penderita TBC anak paru sebanyak 27 orang subjek lebih banyak daripada diagnosis TBC ekstraparu 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, TBC diseminata seperti meningitis TBC terutama terjadi pada anak <3 tahun.

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 dkk. didapatkan gejala batuk sebanyak 48 orang subjek (96%) dan pembesaran



kelenjar getah bening sebanyak 5 orang subjek (10%).

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

Pada penelitian ini tidak terdapat beda rerata kadar Hb, Indeks Eritrosit, dan RDW sesudah terapi. Peningkatan kadar Hb dapat menjadi penanda adanya respon pengobatan yang baik (I-omar *et al.*, 2009). Sedangkan, adanya penurunan kadar Hb menandakan adanya respon pengobatan yang buruk dikarenakan adanya penekanan eritropoiesis oleh mediator inflamasi yaitu IL-6, IFN- γ , TNF- α , IL-1 β yang menyebabkan anemia (Nasution *et al.*, 2015). 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. Penderita TBC yang memiliki nilai RDW tinggi akan diikuti dengan penurunan konsentrasi Hb yang tinggi. 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).

Keterbatasan pada penelitian ini terletak pada 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.

Kesimpulan

1. Tidak terdapat perbedaan terhadap kadar hemoglobin, indeks eritrositt 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*.

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.