

Hubungan Jaringan Parut *Bacillus Calmette-Guerin* dengan Kejadian Tuberkulosis Ekstraparu pada Anak di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Kiara tahun 2015-2017

Angela Kimberly Tjahjadi,¹ Nastiti Kaswandani²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia/Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Latar belakang. Meskipun vaksin *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) telah menjadi program vaksinasi wajib di Indonesia, tuberkulosis (TB) pada anak tetap prevalen.

Tujuan. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi jaringan parut BCG dan hubungannya dengan kejadian TB ekstraparu (TB-EP) pada anak.

Metode. Pengambilan data dilakukan di Rumah Sakit Cipto-Mangunkusumo Kiara dengan metode potong-lintang pada populasi anak terdiagnosis TB berdasarkan kriteria WHO dan konsensus IDAI.

Hasil. Dari 246 pasien anak jangkauan usia 2 bulan -18 tahun terdiagnosis TB, 127 (51,6%) anak mengalami TB-EP dengan prevalensi TB tulang, KGB dan abdomen secara berurutan 13%, 10,9%, dan 6,6%. Mayoritas pasien TB EP adalah laki-laki (55,2%) dan berada dalam kelompok usia 6-14 tahun (60%). Riwayat kontak dengan kasus TB-EP ditemukan pada 49 kasus (51,5%). Penyakit komorbid penyerta dengan mayoritas keganasan (25,6%) dan infeksi HIV (23,1%) ditemukan pada 21 kasus TB-EP (35%). Status jaringan parut BCG positif ditemukan pada 140 kasus (56,9%). Dari 106 anak tanpa jaringan parut BCG, 38 (35,8%) anak memiliki TB paru dan 68 (64,2%) memiliki TB-EP. Tidak adanya jaringan parut BCG memiliki hubungan yang bermakna dengan kejadian TB-EP pada anak ($p < 0,01$) dengan OR: 2,457 (IK95%: 1,46 - 4,131).

Kesimpulan. Kejadian TB- EP anak yang tinggi pada proporsi tanpa jaringan parut BCG berhubungan signifikan secara statistik. **Sari Pediatri** 2021;22(6):331-5

Kata kunci: jaringan parut BCG; anak; tuberkulosis ekstraparu

Relation between *Bacillus Calmette-Guerin* Scar Status and Extra-pulmonary Tuberculosis Incidence in Children with TB Managed in Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo Kiara During 2015-2017

Angela Kimberly Tjahjadi,¹ Nastiti Kaswandani²

Background. Although the *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) vaccination program is already implemented nationally, childhood tuberculosis (TB) remains prevalent, particularly in Indonesia.

Objective. This study will evaluate the relationship between BCG vaccination scar and extra-pulmonary TB in children.

Methods. Data collection was conducted at Cipto-Mangunkusumo Kiara Hospital by a cross-sectional method. Children diagnosed with TB according to WHO criteria and IDAI consensus are included in this study.

Result. A total of 246 pediatric patients with a 2 months to 18 years age range were diagnosed with TB. Extrapulmonary TB was found in 127 children (51.6%), with the most prevalent type: bone, lymph node and abdomen TB sequentially are 13%, 10.9%, and 6.6%. The majority of patients with extra-pulmonary TB are male (55.2%) and are in the age group 6-14 years (60%). History of contact with active TB cases was found in 49 out of 95 extra-pulmonary cases (51.5%). Comorbidities, predominantly malignancies (25.6%) and HIV infection (23.1%), were found in 21 of 60 extra-pulmonary cases (35%). BCG scar was found in 140 cases (56.9%). Of 140 children with BCG scar, 81 children (68.1%) had pulmonary TB and 59 children (42.1%) had extra-pulmonary TB. Of the 106 children without BCG scar, 38 (35.8%) had pulmonary TB and 68 (64.2%) had extra-pulmonary TB. The absence of BCG scar tissue has a significant relationship with extra-pulmonary TB incidence in children ($p < 0.01$) with OR: 2.457 (CI 95%: 1.46 - 4.131).

Conclusion. The high incidence of extra-pulmonary TB in children in the proportion lacking BCG scar was statistically significant.

Sari Pediatri 2021;22(6):331-5

Keywords: BCG scar; children; extra-pulmonary TB

Alamat korespondensi: Angela Kimberly Tjahjadi, Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jl. Salemba Raya 6, Kenari, Jakarta.
Email: angela.kimberly@webmail.ui.ac.id

Infeksi tuberkulosis (TB) adalah infeksi kronik akibat bakteri *Mycobacterium* yang menyerang saluran napas bawah.¹ Pada tahun 2016, Indonesia menduduki peringkat ke-2 dengan estimasi insiden TB sebesar 1.020.000 per tahun dengan laju insiden 300 kasus baru per 100.000 populasi per tahun.^{2,3} Pada tahun 2015, jumlah kematian anak akibat TB tanpa HIV adalah 40 dari 100.000 populasi, sedangkan 10 dari 100.000 populasi adalah infeksi TB-HIV.²

Upaya dunia untuk mencegah peningkatan infeksi TB adalah pelaksanaan vaksinasi *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) yang memodifikasi bakteri *Mycobacterium bovis*, khususnya pada neonatus dan balita.^{1,4} Vaksin BCG memicu sistem imun adaptif yang protektif terhadap patogen TB.^{4,6} Hasil survei nasional menunjukkan bahwa 92% bayi di Indonesia telah menerima vaksin BCG.⁵

Efektivitas BCG dalam menurunkan risiko sakit TB sebesar 50% telah dibuktikan pada beberapa penelitian meta-analisis.⁶⁻⁸ Vaksin BCG terbukti memiliki efek protektif tertinggi bila diadministrasi pada masa neonatus hingga 2 bulan pertama guna mencegah infeksi TB anak, khususnya TB meningitis dan miliar yang tergolong sebagai TB ekstraparu dan TB berat.⁴⁻⁸

Namun, pada penelitian di India tahun 2009 ditemukan sebanyak 32 dari 72 anak dengan riwayat vaksin BCG memiliki infeksi TB ekstraparu berat dan hubungan antara status jaringan parut BCG terhadap jenis infeksi TB paru atau ekstra-paru tidak bermakna.⁸ Angka insiden TB ekstraparu pada anak meningkat dari 16% menjadi 25% di Asia Tenggara, khususnya pada anak usia <5 tahun.⁹ Diagnosis TB ekstraparu sering terlewat akibat tidak adanya manifestasi klinis konstitusional dan jumlah bakteriologi yang rendah. Kebanyakan gejala TB ekstraparu adalah demam disertai gejala non spesifik yang bergantung situs infeksi TB.¹⁰ Selain membutuhkan tata laksana pengobatan selama 6 bulan - 1 tahun,¹¹ angka keberhasilan pengobatan TB ekstraparu rendah, yaitu 55 (38,2%) dibandingkan 89 (61,8%) pada TB paru pada 177 kasus TB periode 2005-2010 di Iran. Sebanyak 8,3% kasus berujung pada hasil pengobatan kurang meliputi gagal, *default*, dan kematian. Mortalitas dan morbiditas berupa berbagai sequela, kecatatan permanen lebih tinggi dibandingkan pada anak dengan TB paru, disertai komplikasi sebanyak 40,2% dari seluruh kasus TB ekstraparu.¹²⁻¹⁶

Sejauh ini, belum ada penelitian komprehensif mengenai korelasi status BCG dengan insidensi TB ekstraparu pada anak di Indonesia. Data yang terkumpul

akan menunjukkan bagaimana BCG berperan dalam pencegahan TB. Oleh karena itu, peneliti terdorong untuk melakukan studi terkait hubungan status jaringan parut BCG dengan kejadian TB ekstraparu pada pasien anak Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo tahun 2015-2017 dengan harapan dapat digunakan untuk mengidentifikasi akar masalah yang menghambat penurunan insidensi TB ekstraparu pada anak.

Metode

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang yang dilakukan di Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo, Jakarta. Sumber data yang digunakan yaitu data sekunder yang didapatkan dari formulir TB-01 dan rekam medis pasien. Populasi target adalah seluruh pasien anak tuberkulosis di RSCM, sedangkan populasi terjangkau adalah pasien tersebut pada bulan Januari 2015 - Desember 2017. Subjek yang diteliti akan dieksklusi apabila formulir TB-01 dan/atau rekam medis tidak lengkap. Pengambilan sampel dengan metode *simple random sampling*. Sebanyak 290 subjek diperoleh dan 44 subjek dieksklusi karena data tidak lengkap sehingga subjek yang diteliti adalah 246 yang memenuhi kriteria inklusi, yaitu pasien anak berusia 2 bulan - 18 tahun, menerima pengobatan TB di RSCM, sakit TB, dan terdapat pernyataan persetujuan orang tua dalam formulir TB-01.

Variabel dependen adalah usia, jenis kelamin, status jaringan parut BCG, penyakit komorbid dan riwayat kontak TB, sedangkan variabel independen adalah kejadian TB ekstraparu. Analisis data dilakukan dengan SPSS 20 melalui tiga tahapan, yaitu 1) analisis deskriptif untuk mendapatkan frekuensi dan distribusi masing-masing variabel, 2) analisis bivariat menggunakan uji hipotesis *chi square* untuk mendapatkan hubungan antarvariabel dan jika hubungan antarvariabel menghasilkan nilai $p < 0,25$ maka dilanjutkan dengan 3) analisis multivariat untuk mengetahui variabel independen yang paling berhubungan dengan variabel dependen.

Hasil

Subjek yang terlibat berusia antara 2 bulan-18 tahun. Uji hipotesis komparatif kategorik tidak berpasangan

Tabel 1. Hasil analisis bivariat faktor risiko TB ekstraparu

	TB		P	Odds ratio IK 95% (Min-Max)
	TB ekstraparu N= 127	TB paru N =119		
Jenis kelamin, n (%)				
Laki-laki	60(47,2)	76(63,9)	0,013*	0,507 0,304-0,845
Perempuan	67(52,8)	43(36,1)		
Kelompok usia (tahun)				
0-5	52(40,9)	71(59,7)	0.005*	2,133 1,282-3,550
>5	75(59,1)	48(40,3)		
Penyakit komorbid				
Ada	21(16,5)	39(32,8)	0,005*	2,461 1,344-4,505
Tidak ada	106(83,5)	80(67,2)		
Kontak TB				
Ada	49(38,6)	46(38,7)	1,000	1,003 0,600-1,676
Tidak ada	78(61,4)	73(61,3)		
Jaringan parut BCG				
Tidak ada	68(53,5)	38(31,9)	0,001*	2,457 1,461-4,131
Ada	59(46,5)	81(68,1)		

*) Uji *chi square*, jika signifikan dilanjutkan ke analisis multivariat

Tabel 2. Hasil analisis multivariat

Faktor risiko	B	Exp(B)	IK 95%
Jenis kelamin	0,800	2,226	1,277 – 3,878
Jaringan parut BCG	0,917	2,501	1,430 – 4,374
Penyakit komorbid	-0,828	0,437	0,229 – 0,833
Usia	-0,782	0,457	0,266 – 0,788

yang dilakukan pada variabel independen terhadap variabel dependen ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna ($p < 0,05$) antara variabel usia, jenis kelamin, status jaringan parut BCG, dan penyakit komorbid dengan terjadi TB ekstraparu pada anak. Sementara itu, pada variabel bebas riwayat kontak TB tidak terdapat hubungan bermakna dengan terjadinya TB ekstraparu pada anak. Distribusi karakteristik subjek menurut variabel yang diteliti dan hubungan antarvariabel tertera pada Tabel 1.

Analisis multivariat dilakukan dengan regresi logistik biner karena variabel terikat adalah variabel kategorik nominal dikotom. Variabel bebas yang dapat masuk ke dalam analisis multivariat adalah variabel dengan $p < 0,25$. Dalam penelitian ini, terdapat 4 variabel yang diikutkan dalam tahapan pertama pemodelan multivariat, yaitu usia, jenis kelamin, status jaringan parut BCG, dan penyakit komorbid. Pada Tabel 2 tertera variabel jaringan parut BCG yang paling

memengaruhi kejadian TB ekstraparu pada anak.

Pembahasan

Pada penelitian kami, terdapat hubungan bermakna antara jaringan parut BCG dengan TB Ekstraparu. Penelitian di Nigeria menyatakan peningkatan risiko relatif insidensi TB ekstraparu pada anak tanpa jaringan parut BCG adalah 4 kali lipat dibandingkan anak dengan jaringan parut BCG.¹⁷

Sebuah penelitian di India tahun 2017 dilakukan pada populasi anak berusia <5 tahun dengan riwayat kontak TB erat, 29,1% dari 55 anak tanpa jaringan parut BCG dan 11,9% dari 42 anak dengan jaringan parut BCG memiliki hasil TST positif sehingga ditemukan ada penurunan kejadian infeksi TB sebesar 59%. Maka dari itu, hubungan jaringan parut BCG

dengan infeksi TB terbukti bermakna secara statistik.¹⁸

Jumlah anak yang terdiagnosis TB ekstraparu terbanyak pada populasi usia 0-5 tahun, yaitu 52 (21%) orang, populasi usia 6-14 tahun, 51 (20,7%), dan populasi usia 15-18 tahun 24 (9,7%) anak. Hasil ini sesuai dengan penelitian tahun 2013 di Nigeria, prevalensi TB pada anak tertinggi pada populasi usia 0-5 tahun, yaitu 46 dari 100 anak dan terbukti berhubungan bermakna.¹⁷ Pada penelitian tahun 2014 di Inggris, risiko anak berusia 0-1 tahun, 2-5 tahun, dan remaja untuk mengalami sakit TB berturut turut adalah 50%, 30%, dan 5-10%.¹⁹

Hal tersebut mendukung bahwa anak berusia 0-5 tahun adalah populasi rentan terkena sakit TB pada negara yang endemis TB dan padat penduduknya akibat beberapa faktor, yaitu paparan dini Mtb dan malnutrisi yang memengaruhi status imunitas. Makin dini paparan *Mycobacterium tuberculosis* maka makin cepat progresi penyakit TB pada anak.²⁰ Penelitian tahun 2013 di Kanada menunjukkan bahwa imaturitas sistem imun bawaan dan adaptif pada balita dan anak-anak memengaruhi fungsi dari sel makrofag dan sel dendritik sebagai *antigen presenting cells*. Selain itu, sistem imunitas balita kurang mampu menghasilkan respons Th1 dan memiliki kecenderungan membentuk sel T CD4 jenis Th2 terhadap immunogen. Maka dari itu, usia balita erat berkaitan dengan kerentanan infeksi akibat imaturitas imunitas.^{16,21-22}

Pada penelitian kami, jenis kelamin berhubungan bermakna dengan insiden TB ekstraparu. Sesuai dengan hasil tersebut, studi tahun 2014 yang dilakukan pada 372 pasien rumah sakit tersier di Turki menunjukkan jenis kelamin wanita berhubungan bermakna dengan TB ekstraparu.²³⁻²⁴

Hasil penelitian menunjukkan 60 (24,4%) anak memiliki penyakit komorbid menular maupun tak menular. Duapuluh satu anak di antaranya (35%) mengalami TB ekstraparu. Penyakit komorbid tertinggi pada pasien TB ekstraparu adalah keganasan hematologis dan infeksi HIV, yaitu 25,6% dan 23,1% secara berurutan. Adanya terapi immunosupresan menjadi salah satu penyebab kerentanan infeksi pada pasien keganasan. Sementara, terdapat 2 mekanisme infeksi HIV yang memperberat sakit TB, yaitu dengan menurunkan jumlah sel limfosit T CD4⁺ dan interaksi farmakokinetik kedua terapi.²⁴

Proporsi pasien dengan riwayat kontak TB dan tanpa riwayat kontak TB tidak berbeda bermakna terhadap kejadian TB ekstraparu. Hal tersebut tidak

sesuai dengan hasil penelitian tahun 2009 yang dilakukan di India, yaitu 41 dari 100 anak memiliki riwayat kontak TB dan terbukti adanya hubungan bermakna.²⁵ Dibandingkan hasil tersebut, terdapat perbedaan kategorisasi riwayat kontak TB. Penelitian terdahulu hanya mengklasifikasi ada dan tidak ada riwayat kontak TB. Namun, penelitian yang berbasiskan formulir TB-01 tidak dapat memisahkan kategori tidak ada dengan tidak diketahui/ jelas riwayat kontak TB sehingga subjek terakumulasi pada kategori tersebut. Kelemahan studi ini ialah tidak adanya pencatatan riwayat vaksinasi BCG karena pada populasi tertentu jaringan parut BCG dapat terkompromisasi.

Kesimpulan

Terdapat hubungan antara status jaringan parut BCG negatif, usia 0-5 tahun, jenis kelamin perempuan, ada penyakit komorbid dengan kejadian TB ekstraparu pada anak. Faktor yang paling berhubungan dengan terjadinya TB ekstraparu pada anak di Indonesia, khususnya di Poli Respirasi RSCM adalah status jaringan parut BCG negatif.

Daftar pustaka

1. Delogu G, Sali M, Fadda G. The biology of mycobacterium tuberculosis infection. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013;5:15-20.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. [Internet]. 2016 [updated, 2016; cited 2017 June 9]. Didapat dari: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
3. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Survei Prevalensi TB di Indonesia tahun 2013/2014. [Internet]. 2013 [cited 2017 June 9]. Didapat dari: <http://sptb2014.weebly.com>.
4. Starke JR, Donald PR. Handbook of child and adolescent tuberculosis. Edisi ke-1. New York: Oxford University Press; 2016.h. 359-73.
5. McGill International TB Centre. The BCG world atlas Edisi ke-2. 2015. [updated 2017 March; cited 2017 June 9]. Didapat dari: <http://www.bcgatlas.org>.
6. Michelsen S, Soborg B, Koch A, dkk. The effectiveness of BCG vaccination in preventing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in Greenland. *Thorax* 2014;69:851-6.
7. Gengenbacher M, Kaufmann S. Mycobacterium tuberculosis: success through dormancy. *FEMS Microbiol Rev* 2012;36:514-32.
8. Gupta R, Garg A, Venkateshwar V, Kanitkar M. Spectrum of childhood tuberculosis in BCG vaccinated and unvaccinated

- children. *Med J Armed Forces India*. 2009;65:305-7.
9. Lotfian F, lotfian G, Bolursaz M, Tabarsi P, Velayati A. Comparison between pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2017;5(3):2-5.
 10. Devrim I, Aktürk H, Bayram N, dkk. Differences between pediatric pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis: a warning sign for the future. *Mediterr J Hematol and Infect Dis* 2014;6:2014058.
 11. Jamtsho T, Harries A, Malhotra S, dkk. The burden and treatment outcomes of extra-pulmonary tuberculosis in Bhutan. *Pub Health Act* 2013;3:38-42.
 12. Alavi SM, Salmazadeh S, Bakhtiyariniya P, Hemmatnia F, Alavia L. Prevalence and treatment outcome of pulmonary and extrapulmonary pediatric tuberculosis in southwestern Iran. *Caspian J Intern Med* 2015;6:213-9.
 13. Murray J, Mason R, Nadel J. Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine. Edisi ke-5. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2010.h.754-87.
 14. Kasper D, Fauci A, Hauser S, dkk. Harrison's principles of internal medicine. Edisi ke-19. New York: McGraw Hill Education; 2015.h.1103-21.
 15. Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, Nelson W. Nelson textbook of pediatrics. Edisi ke-20. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.h.1445-60.
 16. Fishman A, Grippi M, Elias J, dkk. Fishman's pulmonary diseases and disorders. Edisi ke-5. New York: The McGraw-Hill Education; 2015.h.2012-25.
 17. Orograde A, Ahmed P, Onazi S, Abubakar U, Isa H. BCG status in children with tuberculosis: a multicenter study in northern Nigeria. *Am J Trop Med* 2013;15:126-30.
 18. Adinarayanan S, Culp R. Role of bacilli Calmette-Guerin in preventing tuberculous infection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017;21:420-4.
 19. Shingadia D, Seddon J. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children: a global perspective. *Infect Drug Resist* 2014;7:153-65.
 20. Newton SM, Brent AJ, Anderson S, Whittaker E, Kampmann B. Pediatric tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2008;8:498-500.
 21. Lewinson D, Gennaro M, Scholvinck L. Tuberculosis immunology in children: diagnostic and therapeutic challenges and opportunities. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:658-74.
 22. Vanden Driessche K, Persson A, Marais B, Fink P, Urdahl K. Immune vulnerability of infants to tuberculosis. *Clin Dev Immunol* 2013;2013:1-16.
 23. Ates Guler S, Bozkus F, Inci M, dkk. Evaluation of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in immunocompetent adults: a retrospective case series analysis. *Med Princ Pract* 2014;24:75-9.
 24. Bellanti J, Yeager H, Zeligs B, dkk. The child's immune system and pediatric tuberculosis. *BMC Proceedings* 2010;4:11.
 25. Mangtani P, Abubakar I, Ariti C, dkk. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis* 2014;58:470-80.