

Perbedaan Kadar *C-Reactive Protein* Pasien Tuberkulosis Paru dan Ekstra Paru pada Anak di Rumah Sakit Umum Pusat Kariadi Semarang

Moh Syarif Anam, Maria Mexitalia

Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi Semarang

Latar belakang. Tuberkulosis pada anak dapat mengenai paru dan di luar paru. *C-Reactive protein* merupakan penanda inflamasi yang digunakan dalam klinis dan telah diketahui kadarnya meningkat pada pasien tuberkulosis anak.

Tujuan. Menganalisis perbedaan kadar *C-Reactive protein* pada pasien tuberkulosis paru dan ekstra paru anak.

Metode. Penelitian belah lintang menggunakan data rekam medis pasien tuberkulosis anak usia 0-18 tahun di Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi Semarang periode Januari 2019 – Desember 2020. Data yang dikumpulkan usia, jenis kelamin, berat badan, tinggi badan, kadar *C-Reactive protein*, penyakit komorbid dan kualitas penegakan diagnosis. Kriteria inklusi pasien tuberkulosis anak usia 0-18 tahun, kriteria eksklusi data tidak lengkap. Analisis data menggunakan komputer.

Hasil. Dari 221 kasus tuberkulosis, 50 subyek dilakukan analisis dengan distribusi tuberkulosis paru 21/50 dan tuberkulosis ekstra paru 29/50 kasus. Terdapat perbedaan usia ($p=0,019$), berat badan ($p=0,008$), tinggi badan ($p=0,011$), penyakit komorbid (0,001) antar kelompok. Tidak didapatkan perbedaan pada Jenis kelamin, status gizi, tes tuberkulin, bakteriologis, dan kualitas penegakan diagnosis. Median kadar *C-Reactive protein* pasien TB paru 0,23 (0,01-12,91) mg/L dan tuberkulosis ekstra paru 2,6 (0,05-32,15) ($p=0,006$).

Kesimpulan. Kadar *C-Reactive protein* pasien tuberkulosis ekstra paru lebih tinggi dibandingkan dengan tuberkulosis paru pada anak. **Sari Pediatri** 2023;25(4):215-20

Kata kunci: hsCRP, tuberkulosis, paru

Differences in C-Reactive Protein Levels among Pediatric Pulmonary and Extra-pulmonary Tuberculosis Patients at Kariadi Central General Hospital Semarang

Moh Syarif Anam, Maria Mexitalia

Background. Tuberculosis in children have pulmonary and extra pulmonary form. C-reactive protein is marker of inflammation widely use in clinical setting and known increased on pediatric tuberculosis

Objective. To analyze differences CRP level between pulmonary and extra pulmonary TB in children

Methods. Cross sectional analysis of medical record tuberculosis in children aged 0-18 years in Kariadi hospital period January 2019 – December 2020. Data collected age, sex, weight, height, nutritional status, CRP level, comorbid, and quality of diagnosis. Inclusion criteria TB cases aged 0-18 years and CRP level result available. Incompleted data were excluded. Analysis using computer.

Result. Of 221 cases 50 subjects enrolled, pulmonary TB 21/50 cases and extra pulmonary TB 29/50 cases. There is differences between group on age ($p=0.019$), weight ($p=0.008$), height ($p=0.011$), comorbid (0.001). There is no differences between group on sex, nutritional status, tuberculin result, bacteriology, and quality of diagnosis. Median CRP level of pulmonary TB 0.23 mg/dL (range 0.01-12.91) and extra pulmonary TB 2.6 mg/dL (range 0.05-32.15) ($p=0.006$)

Conclusion. C-Reactive protein level of extra pulmonary TB higher than pulmonary TB in children. **Sari Pediatri** 2023;25(4):215-20

Keywords: C-Reactive protein level, pulmonary, tuberculosis

Alamat korespondensi: Moh Syarif Anam. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK UNDIP/RSUP dr. Kariadi Semarang. Jln. Dr. Sutomo no. 18 Semarang Email: msa-nam77@fk.undip.ac.id

Tuberkulosis (TB) pada anak dapat mengenai organ paru dan ekstra paru. Tuberkulosis ekstra paru merupakan bentuk berat dari TB, sering mengenai usia anak dan membutuhkan pengobatan yang lebih lama, dengan angka komplikasi yang lebih tinggi.¹ Prevalensi TB paru dibandingkan dengan ekstra paru di Rumah Sakit Umum Pusat dr. Kariadi Semarang periode tahun 2015-2017 sebesar 64,2% dan 35,8%.²

Kadar *C-reactive protein* (CRP) merupakan penanda inflamasi yang telah banyak digunakan dalam tatalaksana klinis. Kadar CRP pada anak dengan TB lebih tinggi dibandingkan dengan normal,³ anak dengan TB ekstra paru cenderung memiliki kadar CRP yang lebih tinggi dibandingkan dengan TB paru sehingga dapat digunakan sebagai petunjuk beratnya derajat penyakit dan sebagai evaluasi respon pengobatan.⁴

Penelitian mengenai kadar CRP pada TB anak masih mendapatkan hasil yang berbeda-beda, terutama batasan jumlah kadar normalnya dan pengaruh jenis TB yang terjadi terhadap status CRP, penelitian pada dewasa melaporkan bahwa kadar CRP dipengaruhi oleh status imun pejamu, tingkat aktivitas kuman *Mycobacterium tuberculosis*, dan lokasi penyakit.⁵ Penelitian kami bertujuan untuk menganalisis perbedaan kadar *high sensitivity* CRP (hsCRP) pada pasien TB paru dan ekstra paru anak yang dirawat di RSUP dr. Kariadi Semarang.

Metode

Penelitian potong lintang menggunakan data rekam medis pasien TB anak usia 0-18 tahun di RSUP dr. Kariadi Semarang periode Januari 2019 – Desember 2020. Kriteria inklusi pasien yang didiagnosis TB paru maupun ekstra paru anak, dan data kadar hsCRP tersedia. Penegakan diagnosis TB pada anak di lokasi penelitian sudah sesuai dengan rekomendasi Kemenkes Republik Indonesia tahun 2016,⁶ dengan metode bakteriologis maupun klinis. Pasien dieksklusi jika data tidak lengkap.

Pasien yang terekam sebagai TB dikelompokkan menjadi TB paru dan ekstra paru, kemudian dilakukan analisis data pendukung diagnosis. Tes tuberkulin dinyatakan positif jika didapatkan data indurasi lebih besar sama dengan 10 mm. Foto *Rontgen* toraks dikelompokkan menjadi *high suggestive* atau khas jika didapatkan gambaran kavitas, milier, atau efusi pleura;

sugestif jika didapatkan gambaran infiltrat, pembesaran kelenjar hilus, maupun gambaran pneumonia; normal jika tidak didapatkan kelainan pada gambaran foto *Rontgen*. Pemeriksaan bakteriologis menggunakan spesimen sputum atau jaringan dengan apusan basil tahan asam (BTA), atau tes cepat molekuler. Analisis penegakan diagnosis TB dikelompokkan sebagai kualitas *kuat* jika; (1) data bakteriologis menunjukkan hasil positif, (2) terdapat bukti kontak atau hasil tes tuberkulin positif DAN gejala klinis yang mendukung, DAN pemeriksaan penunjang yang mendukung; *lemah* jika poin satu dan dua tidak terpenuhi.

Pemeriksaan CRP yang dilakukan di lokasi penelitian menggunakan *high sensitivity* CRP dengan spesimen plasma darah yang telah rutin dilakukan pada pasien-pasien yang terindikasikan pemeriksaan tersebut. Pemeriksaan dengan metode ELISA dengan Reagen® CRP (Sekisui Medical Co. Ltd Tokyo Jepang) disajikan dengan data satuan mg/dL konversi 1:10 ke mg/L, data hsCRP merupakan data pertama saat diagnosis ditegakkan. Data lain yang dikumpulkan adalah jenis kelamin, usia, berat badan, tinggi badan, status gizi (ditentukan dengan nilai *Z-score* yang didapatkan dari WHZ pada anak usia kurang dari lima tahun dan nilai *Z-score* Indeks Massa Tubuh pada anak usia di atas limatahun) dinyatakan dengan obesitas jika *Z-score* > +3 SD, *overweight* jika *Z-score* +2 - +3 SD, normal jika *Z-score* -2 - +2 SD, gizi kurang jika *Z-score* -2 - -3 SD, dan gizi buruk jika *Z-score* < -3 SD. Penyakit komorbid dikelompokkan menjadi *Ya* jika terdapat penyakit lain selain TB baik berupa infeksi maupun bukan infeksi, dan *Tidak* jika tidak didapatkan penyakit komorbid.

Data yang terkumpul dilakukan analisis deskriptif dan uji hipotesis menggunakan uji beda, pada data nominal dengan *chi square* atau *Fischer exact test* sesuai sebaran data, data dengan skala numerik dilakukan dengan menggunakan *independent t-test* atau *Mann Whitney* sesuai dengan sebaran datanya. Seluruh tahapan analisis data dilakukan dengan menggunakan komputer. Izin penelitian telah didapatkan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan RSUP dr. Kariadi Semarang dengan nomor 630/EC/KEPK-RSDK/2020.

Hasil

Selama periode penelitian jumlah pasien TB anak yang ternotifikasi adalah 221 kasus yang terdiri dari 119 TB

paru dan 102 TB ekstra paru. Subyek yang memenuhi kriteria inklusi sebanyak 68 kasus. Delapan belas kasus tidak tersedia data lengkap, sehingga yang dilakukan analisis adalah 50 subyek penelitian yang terdiri dari 21 TB paru dan 29 TB ekstra paru.

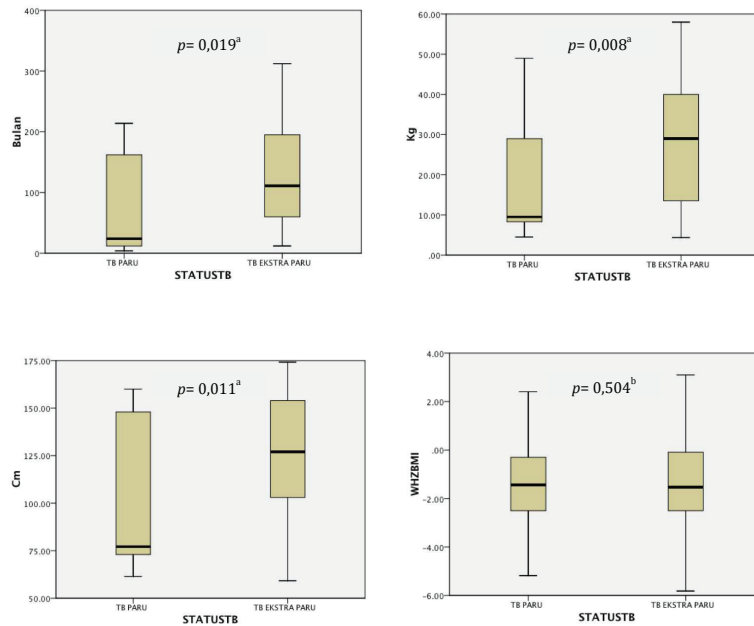
Jenis kelamin subyek penelitian tidak didapatkan perbedaan yang bermakna antar kelompok ($p=0,25$). Terdapat perbedaan karakteristik dasar pasien TB paru dan ekstra paru dalam hal usia, berat badan, dan tinggi badan. (tabel 1) Pasien TB paru menunjukkan usia yang lebih muda dengan median 24 bulan (rentang 4-214) sedangkan TB ekstra paru median 111 bulan (rentang 12-312) ($p=0,019$), data usia tersebut konsisten dengan data berat badan dan tinggi badan pada pasien TB paru dan ekstra paru yaitu berturut-turut 9,5 kg (rentang

4,5-49), 29 kg (rentang 4,4-58) dan 77,1 cm (rentang 61,5-160), 127 cm (rentang 59,2-174,2) ($p=0,008$ & $p=0,011$). Status gizi subyek penelitian berdasarkan nilai *Z score* adalah obesitas 1/50 kasus, *overweight* 4/50 kasus, gizi baik 28/50 kasus, gizi kurang 9/50 kasus, gizi buruk 8/50 kasus. Tidak didapatkan perbedaan status gizi antar kelompok dengan nilai *Z score* masing-masing adalah TB paru $-1,49 \pm 1,95$, dan TB ekstra paru $-1,10 \pm 2,02$ ($p=0,5$) (Gambar 1).

Tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada masing-masing kelompok terhadap hasil uji tuberkulin ($p=0,278$), status bakteriologis ($p=0,47$) dan kualitas penegakan diagnosis ($p=0,115$). Secara umum, kualitas penegakan diagnosis didapatkan hasil kuat pada 40/50 kasus atau 80% menunjukkan kualitas baik. Hasil

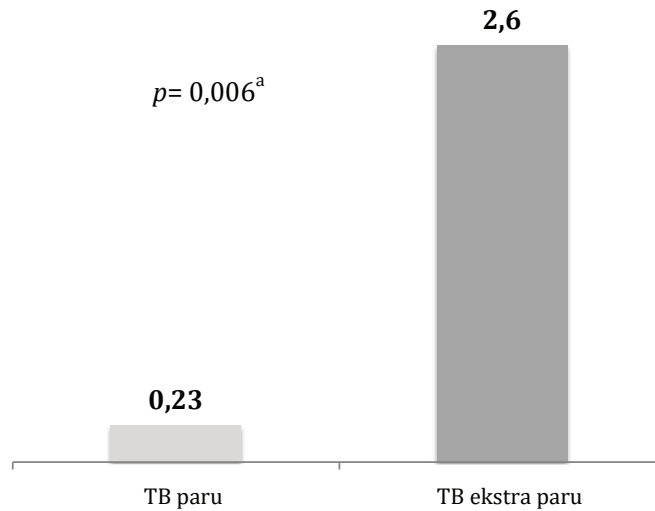
Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

Variabel	TB paru n=21	TB ekstra paru n=29
Jenis kelamin		
Laki-laki	13	12
Perempuan	8	17
Median usia (bulan, rentang)	24 (4-214)	111(12-312)
Median Berat badan (kg, rentang)	9,5 (4,5-49)	29 (4,4-58)
Median Tinggi badan (cm, rentang)	77,1 (61,5-160)	127 (59,2-174,2)
Rerata <i>Z-score</i> WHZ/IMT	-1,49±1,95	-1,10±2,02
Tes tuberkulin		
Positif	16	16
Negatif	3	6
Tidak dilakukan	2	7
Bakteriologis		
Positif	3	4
Negatif	13	14
Tidak ada data	5	11
Foto toraks		
Khas	3	3
Sugestif	17	12
Normal	1	10
Tidak dilakukan	0	4
Kualitas penegakan diagnosis TB		
Kuat	19	21
lemah	2	8
Penyakit komorbid		
Ya	16	8
Tidak	5	21



Gambar 1. Perbedaan usia, berat badan, tinggi badan, dan Z Score WHZ/IMT pasien TB paru dan ekstra paru. Pasien TB paru menunjukkan usia yang lebih muda dibandingkan dengan TB ekstra paru, hal ini konsisten dengan perbedaan terhadap berat badan dan tinggi badannya. Tidak didapatkan perbedaan status gizi pasien TB paru dan ekstra paru. (^a Mann whitney test, ^b Independent t-test)

Kadar hsCRP (mg/L)



Gambar 2. Perbedaan kadar hsCRP pasien TB paru dan ekstra paru. (^a Mann Whitney)

pemeriksaan foto rontgen toraks secara umum 6/50 menunjukkan gambaran khas TB, 29/50 sugestif, dan 11/50 normal, terdapat empat pasien dari kelompok pasien TB paru yang tidak dilakukan pemeriksaan foto rontgen. Pasien TB paru menunjukkan hasil sugestif lebih tinggi dan normal lebih rendah dibandingkan dengan pasien TB ekstra paru ($p=0,011$) (Tabel 1).

Tabel 2. Distribusi jenis TB ekstra paru dan kadar CRP

Jenis TB ekstra paru	Jumlah	Median Kadar CRP (mg/dL)
TB SSP (meningitis)	11/29	1,42
TB abdomen	10/29	8,79
TB tulang dan sendi	6/29	4,6
TB perikarditis	1/29	0.16
TB kulit	1/29	4,36

Tabel 2 menunjukkan distribusi pasien TB ekstra paru pada subyek penelitian dengan prevalensi tertinggi adalah TB susunan saraf pusat/meningitis 11/29 kasus dan TB abdomen 10/29 kasus. Kadar CRP ditemukan paling tinggi pada kelompok TB abdomen dibandingkan dengan kelompok TB ekstra paru lainnya.

Kadar hsCRP didapatkan hasil kelompok TB paru 0,23 mg/L dan kelompok TB ekstra paru 2,6 mg/L dengan hasil uji signifikansi $p=0,006$.

Pembahasan

Pasien TB anak di RSUP Kariadi selama periode penelitian mencapai 221 kasus, terbagi menjadi 53,8% TB paru dan 46,2% TB ekstra paru. Hasil ini berbeda dengan penelitian pendahuluan kami.² Hal ini kemungkinan pandemi COVID-19 pada periode tahun kedua penelusuran menyebabkan kasus TB paru tidak terdeteksi di Rumah Sakit, hanya yang TB ekstra paru saja yang datang berobat ke lokasi penelitian. Data kadar CRP hanya tersedia pada 22,6% kasus TB anak. Hal ini terjadi karena pemeriksaan ini belum menjadi standar dalam penegakan diagnosis TB anak di Indonesia maupun dunia, WHO belum memasukkan pemeriksaan CRP sebagai salah satu perangkat diagnosis TB anak.^{6,7}

Dalam penelitian ini, karakteristik dasar subyek menunjukkan perbedaan antara kelompok tuberkulosis (TB) paru dan TB ekstra paru.. Kelompok TB ekstra paru menunjukkan usia yang lebih tinggi, termasuk

berat badan dan tinggi badan kasus. Status gizi yang diukur dengan nilai Z score WHZ maupun Indeks massa tubuh tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna, dengan prevalensi malnutrisi yang cukup tinggi pada kedua kelompok. Temuan ini sejalan dengan yang dilaporkan oleh Kaba dkk⁸ tahun 2019 di Turki, pasien TB ekstra paru menunjukkan usia yang lebih tinggi dibandingkan TB paru. Hasil serupa juga ditemukan dalam penelitian di Iran dan India, yang mencatat kesamaan rentang usia dan status nutrisi antara TB paru dan TB ekstra paru.^{9,10} Meskipun terdapat perbedaan usia serta karakteristik antropometri, subyek penelitian ini menunjukkan bahwa status nutrisi tidak berbeda antara TB paru dan ekstra paru.

C-reactive protein menjadi penanda inflamasi yang umum digunakan pada praktik klinis, muncul pada awal infeksi dan disintesis di hati.¹¹ Kadar CRP dapat menentukan derajat infeksi; pada infeksi berat, nilainya sangat tinggi, sedangkan pada kondisi inflamasi ringan, seperti obesitas kadarnya rendah, menandakan adanya *low grade inflammation*.¹² Pada pasien TB anak, kadar CRP bervariasi sesuai derajat infeksi; pada TB laten, kadarnya mirip dengan subyek sehat, sedangkan pada TB klinis, kadarnya meningkat sampai > 10 mg/L.¹³

Pada penelitian kami didapatkan perbedaan kadar CRP antara TB paru dan ekstra paru. Temuan ini sejalan dengan penelitian di India yang mendapatkan hasil pada TB ekstra paru kadar CRP lebih tinggi dibandingkan dengan TB paru.¹⁴ Namun, temuan berbeda dilaporkan oleh Aygun dkk⁴ tahun 2019 di Turki yang mendapatkan hasil tidak ada perbedaan antara kadar CRP TB paru dan ekstra paru pada anak.¹⁵ Kadar CRP pada penelitian kami cenderung lebih rendah jika dibandingkan dengan penelitian sebelumnya. Hal tersebut mungkin terjadi karena variasi ras dan genetik subyek penelitian. Penelitian Soedarsono dkk¹⁶ dengan subyek pasien dewasa Indonesia yang menderita TB dengan bakteriologis positif menunjukkan kadar CRP yang relatif lebih rendah dibandingkan dengan laporan dari negara lain. Temuan ini mendukung hipotesis kami bahwa variasi genetik dan ras mungkin memiliki peran terhadap fenomena ini. Penyakit komorbid ditemukan lebih sering pada pasien TB paru dibandingkan dengan TB ekstra paru, mungkin karena lokasi penelitian sebagai rumah sakit rujukan akhir sehingga gambaran pasien TB paru sering disertai dengan penyakit komorbid, hal yang tidak dijumpai pada pasien TB ekstra paru.

Pada kelompok TB ekstra paru, jenis TB abdomen menunjukkan nilai kadar CRP tertinggi.

Penelitian kami melaporkan kualitas penegakan diagnosis pada masing-masing subyek, menunjukkan keberhasilan sebesar 80% kasus dengan standar penegakan diagnosis yang direkomendasikan oleh Kemenkes RI dan WHO.^{6,7} Keterbatasan penelitian ini terkait dengan penggunaan data sekunder sebagai sumber informasi, dipengaruhi oleh kelengkapan data penelitian yang menyebabkan beberapa subyek tidak dapat dianalisis secara mendalam. Oleh karena itu, penelitian lanjutan dilakukan terhadap subyek yang homogen dalam usia sehingga dapat menentukan derajat beratnya inflamasi pada TB paru dan ekstra paru. Dengan demikian, langkah ini diharapkan dapat mengatasi keterbatasan data dan memberikan kontribusi yang lebih signifikan pada pemahaman diagnosis dan manajemen TB pada anak.

Kesimpulan

Pasien TB ekstra paru anak memiliki kadar CRP yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien TB paru. TB abdomen memiliki kadar CRP yang paling tinggi pada kelompok TB ekstra paru.

Ucapan terima kasih

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada seluruh pihak yang telah membantu penyusunan artikel ini, terutama guru kami dr. Dwi Wastoro Dadiyanto, Sp.AK, atas arahan dan masukannya untuk artikel ini.

Daftar pustaka

1. WHO. Tuberculosis in children. Diakses: Februari 2021. Didapat dari: <http://www.emro.who.int/tuberculosis/strategy/children-tb.html>.
2. Anam MS, Dadiyanto DW, Sidhartani M. Characteristics of tuberculosis in children in Kariadi Hospital Semarang Indonesia [Abstract]. *Pediatric Pulmonology* 2018;53:S4. doi. org/10.1002/ppul.24028.
3. Kashyap, B., Gupta, N., Dewan, P. dkk. High sensitivity C-reactive protein: An adjunct diagnosis in ruling out pediatric tuberculosis. *Ind J Clin Biochem* 2020;35:211-7. doi.org/10.1007/s12291-018-0806-2.
4. Aygun D, Akcakaya N, Cokugras H, Camcioglu Y. Evaluation of clinical and laboratory characteristics of children with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. *Medicina* 2019;55:428-31.
5. Brown J, Clark K, Smith C, Hopwood, Lynard O, Toolan M, dkk. Variation in C-reactive protein response according to host and mycobacterial characteristic in active tuberculosis. *BMC Infect Dis* 2016;16:265.
6. Kemenkes RI. Petunjuk teknis manajemen dan tatalaksana TB anak. Jakarta Kemenkes RI; 2016.
7. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: WHO; 2014.
8. Kaba O, Kara M, Odaçilar CA, Kamer I, Sutcu M, Demir SO, dkk. Evaluation of cases of pediatric extrapulmonary tuberculosis: a single center experience. *Turk Pediatri Ars* 2019;54:86-92.
9. Baghaie N, Khalilzade S, Boloursaz MR, Khodayari AA, Velayati AA. Extra pulmonary tuberculosis in children: Two years study. *Acta Medica Iranica* 2010;48:239-43.
10. Kakroo AA, Ahmad S, Wani MA. Spectrum of Paediatric Tuberculosis at a tertiary care children`s hospital in Kashmir: A prospective study. *Internas J Contemp Med Res* 2019;6: L4-8.
11. WHO. C-reactive protein concentration as a marker of inflammation or infection for interpreting biomarkers of micronutrient status. WHO VMNIS 2014. Diakses pada 8 Desember 2023. Didapat dari: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/1133708/WHO_NMH_NHD_EPG_14.7_eng.pdf?sequence=1.
12. Hendarto A, Sastroasmoro S, Sjarif DR. Association between low-grade chronic inflammation with adipocytokines and body fat mass in superobese male children. *Pediatrica Indones* 2019;59:13-7.
13. Dodig S, Galez D, Letoja IZ, Kirin BK, Kovac K, Nogalo B, dkk. C-reactive protein and complement components C3 and C4 in children with latent tuberculosis infection. *Biochemica Medica* 2008;18:52-8.
14. Albuquerque VS, Kumar NP, Fukutania KE, Vasconcelosa B, Arriaga MB, Silveira-Mattosa PS, dkk. Plasma levels of C-reactive protein, matrix metalloproteinase-7 and lipopolysaccharide-binding protein distinguish active pulmonary or extrapulmonary tuberculosis from uninfected controls in children. *Cytokine* 2019;123:1-10. doi. org/10.1016/j.cyto.2019.154773.
15. Devrim I, Akturk H, Bayram N, Apa H, Tuhumoglu S, Devrim F, dkk., Differences between pediatric extra pulmonary and pulmonary tuberculosis: A warning sign for the future. *Mediterr J Haematol Infect Dis* 2014;6: e2014058.
16. Soedarsono, Subiantoro. Changes of CRP serum levels in pulmonary TB patients with AFB smear-positive sputum before and two months after receiving anti-tuberculosis drug treatment. *Indian J Tuberculosis* 2019;66:134-8.