

# STATUS IMUNISASI BCG DAN FAKTOR LAIN YANG MEMPENGARUHI TERJADINYA MENINGITIS TUBERKULOSA

NOFARENI

Bagian Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Sumatera Utara

## RINGKASAN

Meningitis TB adalah radang selaput otak akibat komplikasi TB primer. Kejadian meningitis TB bervariasi tergantung pada tingkat sosio-ekonomi, kesehatan masyarakat, umur dan status gizi. Imunisasi BCG meningkatkan daya tahan tubuh terhadap infeksi *M. tuberculosis* yang virulen. Imunitas yang terbentuk tidaklah mutlak menjamin tidak terjadinya infeksi TB pada seseorang, namun infeksi yang terjadi tidak progresif dan tidak menimbulkan komplikasi yang berat seperti meningitis TB.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui status imunisasi BCG penderita meningitis TB dan melihat faktor lain yang mempengaruhi terjadinya meningitis TB. Penelitian dilakukan secara studi kasus kontrol. Subjek penelitian adalah penderita yang dirawat dengan diagnosis meningitis TB sejak tahun 1997–2000, dengan kontrol adalah penderita TB primer yang didiagnosis pada waktu yang bersamaan. Data diambil dari catatan medik penderita di Bagian rekam medik RSUP H.Adam Malik Medan.

Terdapat 12 dari 16 penderita meningitis TB yang tidak mendapat imunisasi BCG, sebaliknya 6 dari 16 penderita TB primer yang tidak mendapat imunisasi BCG, hal ini bermakna secara statistik dengan  $p = 0,03$ . Risiko terjadinya meningitis TB pada gizi buruk adalah 2,33 (CI 95 % 0,52;10,48), dengan  $p = 0,26$ .

Kesimpulan sebagian besar penderita meningitis TB tidak mendapat imunisasi BCG. Tidak ditemukan faktor lain yang berpengaruh terhadap terjadinya meningitis tuberkulosa.

## BAB I PENDAHULUAN

### 1.1. Latar Belakang

Meningitis tuberkulosa (TB) adalah radang selaput otak, merupakan salah satu komplikasi TB primer. Fokus primer biasanya di tempat lain dan yang terbanyak adalah di paru.<sup>1</sup> Komplikasi meningitis TB terjadi pada setiap 300 kasus TB primer yang tidak mendapat pengobatan.<sup>2</sup> Morbiditas dan mortalitas penyakit ini tinggi dan prognosisnya buruk. Kejadian meningitis TB bervariasi tergantung pada tingkat sosio-ekonomi, kesehatan masyarakat, umur, status gizi dan faktor genetik yang menentukan respon imun seseorang.<sup>1,3</sup> Salah satu upaya pengendalian infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tb*) adalah dengan imunisasi *Bacille Calmette Guerin* (BCG).<sup>2</sup>

Imunisasi BCG meningkatkan daya tahan tubuh terhadap infeksi *M. tb* yang virulen.<sup>4</sup> Imunitas yang terbentuk dengan imunisasi BCG untuk mencegah penyebaran TB secara hematogen bukan mencegah penyebaran secara perkontinuitatum dan limfogen.<sup>5</sup> Efektifitas imunisasi BCG untuk mencegah TB primer bervariasi antara 0–80%.<sup>6</sup> Putrali dan kawan-kawan dalam sebuah penelitian kasus kontrol di Jakarta melaporkan, efektifitas BCG untuk mencegah semua bentuk infeksi TB 34 %.<sup>7</sup> Dengan demikian imunitas yang terbentuk tidaklah mutlak

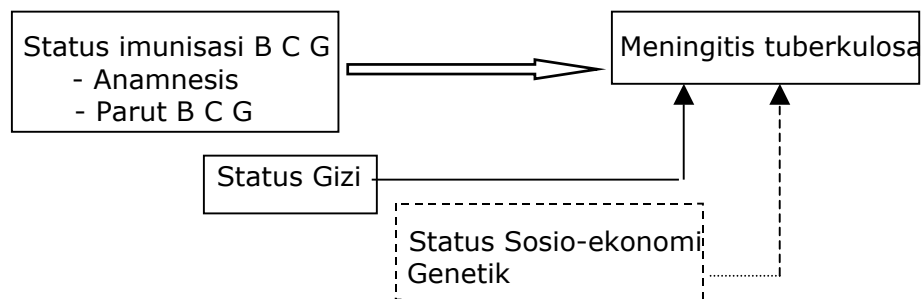
mencegah infeksi *M. tb*, namun infeksi yang terjadi tidak progresif dan tidak menimbulkan komplikasi yang berat dan berakibat fatal terutama pada anak, seperti TB milier, kavitas paru, TB tulang dan sendi serta meningitis TB.<sup>4,8</sup>

Data dari subdit imunisasi Ditjen PPM&PLP DepKes tahun 1998 menunjukkan angka cakupan imunisasi BCG pada tahun 1996/1997 telah mencapai 99,6%.<sup>9</sup> Dengan berhasilnya program imunisasi dasar khususnya BCG, diharapkan meningitis TB dapat dicegah.

### 1.2. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang bahwa imunisasi BCG terutama berperan dalam mencegah penyebaran infeksi TB secara hematogen, maka dapat dirumuskan permasalahan, apakah anak yang sudah mendapat imunisasi BCG dan terinfeksi *M. tb* masih ada yang mengalami komplikasi meningitis TB.

### 1.3. Kerangka Konsep



Gambar 1. Kerangka konsep status imunisasi BCG dan faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya meningitis tuberkulosa.

### 1.4. Hipotesis

Tidak ada pengaruh BCG untuk mencegah meningitis tuberkulosa pada anak yang terinfeksi *M. tuberculosis*.

### 1.5. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini untuk mengetahui status imunisasi BCG penderita yang dirawat dengan meningitis tuberkulosa dan menentukan faktor lain yang mempengaruhi terjadinya meningitis tuberkulosa.

### 1.6. Manfaat Penelitian

Untuk mengetahui efektifitas imunisasi BCG sebagai pencegahan meningitis tuberkulosa.

## BAB II

### TINJAUAN KEPUSTAKAAN

#### 2.1. Meningitis Tuberkulosa

Meningitis TB merupakan salah satu komplikasi TB primer. Morbiditas dan mortalitas penyakit ini tinggi dan prognosinya buruk.<sup>1</sup> Komplikasi meningitis TB terjadi setiap 300 TB primer yang tidak diobati. CDC melaporkan pada tahun 1990 morbiditas meningitis TB 6,2% dari TB ekstrapulmonal.<sup>2</sup>

Insiden meningitis TB sebanding dengan TB primer, umumnya bergantung pada status sosio-ekonomi, higiene masyarakat, umur, status gizi dan faktor genetik yang menentukan respon imun seseorang,<sup>1,3,10</sup> Faktor predisposisi berkembangnya

infeksi TB adalah malnutrisi, penggunaan kortikosteroid, keganasan, cedera kepala, infeksi HIV dan diabetes melitus.<sup>1,2</sup> Penyakit ini dapat menyerang semua umur, anak-anak lebih sering dibanding dengan dewasa terutama pada 5 tahun pertama kehidupan.<sup>2</sup> Jarang ditemukan pada usia dibawah 6 bulan dan hampir tidak pernah ditemukan pada usia dibawah 3 bulan.

Meningitis TB terjadi akibat penyebaran infeksi secara hematogen ke meningen.<sup>1,10</sup> Dalam perjalanannya meningitis TB melalui 2 tahap. Mula-mula terbentuk lesi di otak atau meningen akibat penyebaran basil secara hematogen selama infeksi primer. Penyebaran secara hematogen dapat juga terjadi pada TB kronik, tetapi keadaan ini jarang ditemukan. Selanjutnya meningitis terjadi akibat terlepasnya basil dan antigen TB dari fokus kaseosa (lesi permulaan di otak) akibat trauma atau proses imunologik, langsung masuk ke ruang subarakhnoid.<sup>1,2,10</sup> Meningitis TB biasanya terjadi 3–6 bulan setelah infeksi primer.<sup>11</sup>

Gejala klinis meningitis TB berbeda untuk masing-masing penderita. Faktor-faktor yang bertanggung jawab terhadap gejala klinis erat kaitannya dengan perubahan patologi yang ditemukan.<sup>1,10</sup> Tanda dan gejala klinis meningitis TB muncul perlahan-lahan dalam waktu beberapa minggu.<sup>1,12,14</sup>

Diagnosis meningitis TB ditegakkan berdasarkan gejala klinis, riwayat kontak dengan penderita TB, uji tuberkulin dan kelainan pada cairan serebrospinal (CSS), berupa penurunan kadar glukosa < 50% kadar glukosa darah, peningkatan kadar protein dan jumlah sel dengan MN > PMN.<sup>1,10,14,15</sup> Suatu penelitian dengan menggunakan 5 gejala berikut sebagai praduga diagnosis meningitis TB berupa, gejala prodromal > 7 hari, atrofi saraf optik pada funduskopi, defisit fokal, gerakan abnormal, lekosit CSS dengan MN>PMN, didapat nilai  $p < 0,007$ .<sup>2</sup> Diagnosis dapat ditegakkan secara cepat dengan PCR, ELISA dan aglutinasi Latex.<sup>1</sup> Baku emas diagnosis meningitis TB adalah menemukan *M. tb* dalam kultur CSS.<sup>4</sup> Namun pemeriksaan kultur CSS ini membutuhkan waktu yang lama dan memberikan hasil positif hanya pada kira-kira setengah dari penderita.<sup>1,2,14</sup>

Penatalaksanaan mencakup kemoterapi dengan gabungan obat anti tuberkulosis (OAT), minimal selama 9 bulan. Selain itu perlu perhatian terhadap gangguan cairan dan elektrolit dan penurunan tekanan intra kranial.<sup>1,10</sup> Upaya pencegahan dengan menggalakkan imunisasi BCG, pengobatan kasus TB yang ditemukan dan menghindari kontak.<sup>2</sup>

## 2.2. Imunisasi BCG

Setelah Robert Koch membuktikan bahwa penyakit TB disebabkan oleh *M. tb* pada tahun 1882. Para ahli berusaha mendapatkan galur *M. tb* yang tidak berbahaya untuk digunakan sebagai vaksin. Di Jerman dilakukan percobaan pada hewan, dengan mengurangi virulensi kuman setelah pemanasan sederhana sehingga kuman menjadi lemah untuk imunisasi per oral yang diuji pada marmot dan anak sapi, yang kemudian dikenal dengan fenomena *Koch* pada tahun 1891.<sup>16</sup>

Calmette dan Guerin menumbuhkan BCG yang kita kenal sekarang. Pada tahun 1921 Calmette menyatakan bahwa kuman tidak virulen dan dapat disuntikkan pada sapi tanpa berakibat apa-apa.<sup>16</sup> Galur BCG asli diperoleh dari isolat *M. bovis* di *Institute Pasteur in Lille* yang dicobakan pada manusia secara oral pada tahun 1921.<sup>8</sup> Indonesia menggunakan galur *Institute Pasteur Paris 1173 P 2* yang dianjurkan WHO, yang dibuat pertama kali pada tahun 1968.<sup>16</sup>

Kebijaksanaan imunisasi BCG berbeda untuk masing-masing negara. Perbedaan kebijaksanaan ini didasarkan pada pola penyakit tuberkulosis regional, dan sistem pelayanan kesehatan masing-masing wilayah.<sup>8</sup> EPI dan GTB merekomendasikan pemberian imunisasi BCG pada bayi baru lahir saat kontak pertama dengan petugas kesehatan terutama untuk negara-negara yang sedang berkembang. Beberapa negara menganjurkan vaksinasi ulangan pada anak yang

tidak mempunyai parut BCG atau uji tuberkulin negatif.<sup>8</sup> Indonesia mulai melaksanakan imunisasi BCG tahun 1973 yang diberikan pada bayi sebagai salah satu program imunisasi dasar.<sup>16</sup>

Imunisasi BCG sebaiknya diberikan pada umur  $\leq 2$  bulan.<sup>17,18</sup> Namun pada jadwal PPI, BCG dapat diberikan pada usia 0–12 bulan dengan tujuan untuk mencapai cakupan imunisasi yang lebih banyak. BCG tidak diberikan pada pasien dengan *immunocompromised* seperti, penderita leukemia, terapi steroid jangka panjang dan infeksi HIV.<sup>17</sup>

Pemberian BCG secara intra dermal pertama kali dilakukan pada tahun 1940.<sup>8</sup> Alasan pemberian secara intra dermal adalah dosis vaksin lebih kecil, lebih efisien untuk menginduksi konversi tuberkulin dan efek samping limfadenopati servikal lebih jarang.<sup>8</sup> PP IDAI menganjurkan pemberian secara intra dermal di daerah insersio otot deltoid kanan, sehingga bila terjadi limfadenitis di aksila lebih mudah terdeteksi.<sup>17</sup>

UNICEF menganjurkan dosis vaksin BCG untuk bayi 0,05 cc.<sup>8,17</sup> Anak dan dewasa umumnya diberikan dosis ganda, yaitu 0,1 cc. Perbedaan dosis pada bayi dan anak menyulitkan penyediaan vaksin, harus dijelaskan jumlah dosis untuk bayi dan dewasa. Sekali vaksin dilarutkan tidak boleh digunakan untuk waktu imunisasi yang berbeda, karena menimbulkan risiko kontaminasi dan hilangnya potensi vaksin.<sup>8</sup> Vaksin yang sudah dilarutkan harus dibuang dalam waktu 8 jam,<sup>18</sup> sehingga lebih dari 75 % vaksin yang diproduksi tidak digunakan.<sup>8</sup>

Vaksin BCG merupakan vaksin yang paling aman dan sangat reaktogenik diantara vaksin yang ada saat ini.<sup>8</sup> Reaksi vaksinasi yang terjadi bervariasi tergantung pada cara dan keahlian pemberian, tipe, daya dan dosis vaksin serta umur dan status imun penerima vaksin.<sup>8,18</sup> Komplikasi yang sering ditemukan adalah ulkus lokal dan limfadenitis regional. Ulkus lokal yang superfisial terjadi 3 minggu setelah penyuntikan yang biasanya ditutupi krusta dan akan sembuh dalam 2-3 bulan.<sup>8,18</sup>

Imunisasi BCG merupakan salah satu upaya pengendalian infeksi tuberkulosis selain kemoprofilaksis dan penemuan serta pengobatan kasus dengan metoda DOTS.<sup>4,7</sup> Imunisasi BCG tidak mencegah infeksi TB tetapi mengurangi risiko TB berat seperti meningitis TB atau TB miliar.<sup>8,18</sup> Efek porteksi ini timbul 8–12 minggu setelah penyuntikan.<sup>18</sup> Efektifitas BCG untuk mencegah TB primer bervariasi antara 0–80 %.<sup>6</sup> Faktor-faktor yang mempengaruhi efektifitas BCG terhadap TB adalah perbedaan vaksin BCG, mikobakterium lingkungan, faktor genetik, status gizi dan faktor lain seperti paparan sinar ultraviolet terhadap vaksin.<sup>18,19</sup>

Imunisasi BCG telah digunakan selama bertahun-tahun, namun sulit menentukan dampaknya terhadap morbiditas penyakit pada suatu populasi, karena imunisasi BCG terutama diberikan pada anak di negara berkembang sementara kejadian infeksi TB pada orang dewasa masih tinggi dan sumber penularan terutama dari TB dewasa.<sup>8,22</sup> Meningkatnya insiden TB di beberapa negara pada dekade terakhir akibat infeksi HIV dan pengaruh migrasi juga mengurangi dampak imunisasi BCG.<sup>2,13</sup> Namun demikian diperkirakan kejadian meningitis TB dapat dicegah dengan BCG karena; insiden meningitis TB pada populasi berumur  $< 5$  tahun diperkirakan 1 % dari anak yang punya risiko infeksi setiap tahun. Peran BCG melindungi meningitis TB terbukti hampir sama pada semua penelitian. Imunisasi BCG dapat mencegah 20–40 ribu kasus meningitis TB, terutama pada daerah dengan cakupan BCG nya tinggi.<sup>8</sup> Meta-analisis yang dilakukan oleh Colditz dan kawan-kawan BCG dapat mencegah 50 % semua bentuk TB.<sup>21</sup> Brewer dan kawan-kawan menemukan dengan program imunisasi BCG yang mencakup 10 % anak dan 1 % dewasa setiap tahun akan menurunkan 17 % kasus TB dan 11 % kematian dalam 10 tahun.<sup>22</sup> Dengan program imunisasi BCG beberapa puluh sampai beberapa ribu kasus meningitis TB dapat

dicegah dan beberapa ratus sampai ribuan kasus TB lain dapat dicegah setiap tahun.<sup>8</sup>

### **2.3. Respon Imunologi terhadap *M. tuberculosis***

Pada infeksi TB terjadi respon imunologi berupa imunitas seluler dan hipersensitivitas tipe lambat. Imunitas seluler menyebabkan proliferasi limposit-T CD<sub>4+</sub> dan memproduksi sitokin lokal. Sebagai respon terhadap antigen yang dikeluarkan *M. tb* limposit-T CD<sub>4+</sub> mempengaruhi limposit-T Th<sub>1</sub> untuk mengaktifkan makrofag dan limposit-T Th<sub>2</sub> untuk memproduksi sitokin lokal TNF  $\alpha$  dan INF  $\gamma$ . Sitokin ini akan menarik monosit darah ke lesi TB dan mengaktifkannya. Monosit aktif atau makrofag dan limposit-T CD<sub>4+</sub> memproduksi enzim lisosom, oksigen radikal, nitrogen *intermediate* khususnya nitrogen oksida dan Interleukin-2.<sup>11,20</sup> Nitrogen oksida ini selanjutnya diaktifkan oleh TNF  $\alpha$  dan INF  $\gamma$  untuk menghambat pertumbuhan dan membunuh *M. tb* yang virulen.<sup>22</sup> Peran imunitas seluler mengaktifkan makrofag dan menghancurkan basil terutama pada jumlah basil yang sedikit. Kemampuan membunuh *M. tb* juga bergantung pada jumlah makrofag setempat yang aktif.<sup>11</sup>

Hipersensitivitas tipe lambat merupakan bagian dari respon imun seluler, yaitu terjadinya peningkatan aktifitas limposit-T CD<sub>4+</sub> dan limposit-T CD<sub>8+</sub> sitotoksik serta sel pembunuh yang memusnahkan makrofag setempat, jaringan sekitar dan perkijuan. Hipersensitivitas tipe lambat dapat mengisolasi lesi aktif, menyebabkan *M. tb* menjadi dorman, kerusakan jaringan, fibrosis dan jaringan parut. Proses ini dapat merugikan tubuh, dimana *M. tb* dapat keluar dari bagian pinggir daerah nekrosis dan membentuk hipersensitivitas tipe lambat kemudian difagositosis oleh makrofag setempat. Apabila makrofag belum diaktifkan oleh imunitas seluler, maka *M. tb* dapat tumbuh dalam makrofag sampai hipersensitivitas tipe lambat merusak makrofag dan menambah daerah nekrosis. Saat itu imunitas seluler menstimulasi makrofag setempat untuk membunuh basil dan mencegah perkembangan penyakit. Hipersensitivitas tipe lambat lebih berperan pada jumlah basil yang banyak dan menyebabkan nekrosis jaringan.<sup>11</sup>

Apabila *M. tb* masuk ke dalam aliran limfe atau darah biasanya akan dihancurkan di tempat yang baru dengan terbentuknya tuberkel. Adanya reseptor spesifik terhadap antigen yang dihasilkan *M. tb* pada limposit-T di darah dan jaringan limfe, menyebabkan pengumpulan dan aktivasi makrofag lebih cepat dan destruksi *M. tb*. Tuberkel yang terjadi tetap kecil dengan perkijuan yang minimal, cepat sembuh dan tidak diikuti oleh terjadinya penyebaran hematogen atau limfogen ke jaringan lain.<sup>11</sup>

Pada imunisasi BCG diharapkan infeksi primer oleh *M. tb* yang potensial berbahaya diganti dengan infeksi BCG yang tidak berbahaya, namun menimbulkan aktivasi imunitas seluler terhadap *M. tb*. Aktivasi imunitas seluler oleh BCG terdiri dari 2 tipe yaitu tipe *Listeria* dan tipe *Koch*. Respon tipe *Listeria* ditimbulkan melalui aktivasi makrofag oleh sel limposit-T yang bersifat bakterisid sehingga menimbulkan daya tahan yang sesungguhnya terhadap *M. tb*. Aktivasi makrofag pada imunisasi BCG bersifat sistemik. Mekanisme respon tipe *Koch* belum jelas dan menimbulkan daya tahan yang lemah.<sup>23</sup>

Jika anak yang sudah mendapat imunisasi BCG terinfeksi oleh *M. tb* maka sel limposit-T memori segera berproliferasi, berdiferensiasi, mengaktifkan makrofag dan memproduksi sitokin.<sup>19</sup> Sitokin ini selanjutnya meningkatkan kemampuan makrofag dalam mekanisme mikrobisida. Juga telah dibuktikan bahwa sitokin ini mampu menghambat pertumbuhan basil, membunuh basil dan menghambat mobilitas makrofag yang terinfeksi sehingga tidak terjadi penyebaran infeksi secara hematogen. Dengan demikian respon limposit-T ini meningkatkan perlindungan

terhadap penyebaran sistemik namun kemungkinan kerusakan jaringan lokal tetap terjadi.<sup>23</sup>

### **BAB III METODE PENELITIAN**

#### **3.1. Desain Penelitian**

Penelitian merupakan studi kasus kontrol.

#### **3.2. Tempat dan Waktu Penelitian**

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat H. Adam Malik Medan.

Waktu penelitian 1 Januari 1997 sampai dengan 31 Desember 2000.

#### **3.3. Populasi Penelitian**

Populasi penelitian adalah penderita yang dirawat di subbagian neurologi anak. Populasi terjangkau adalah penderita yang dirawat dengan diagnosis meningitis TB di subbagian neurologi anak.

#### **3.4. Sampel dan Pemanding**

Sampel penelitian adalah semua penderita yang dirawat dengan diagnosis meningitis TB. Pemanding adalah semua penderita yang didiagnosis dengan TB primer di subbagian pulmonologi anak.

#### **3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi**

##### **3.5.1. Kriteria inklusi**

Penderita dengan data status imunisasi BCG jelas diterangkan dalam rekam medik.

##### **3.5.2. Kriteria eksklusi**

Penderita dengan data status imunisasi BCG tidak dijelaskan dalam rekam medik. Penderita TB primer dengan komplikasi berat seperti spondilitis TB dan osteomielitis TB juga dikeluarkan.

#### **3.6. Cara Kerja**

Semua penderita yang telah didiagnosis sebagai meningitis tuberkulosa dikumpulkan datanya mencakup umur, jenis kelamin, riwayat kontak dengan penderita TB, berat badan, status gizi, tanggal dirawat dan status imunisasi BCG. Data yang sama juga dikumpulkan untuk kasus tuberkulosis primer sebagai kontrol yang didiagnosis minimal 3 bulan sebelum diagnosis meningitis TB ditegakkan pada kelompok sampel. Selain itu umur kontrol yang diambil adalah yang hampir sama dengan umur sampel.

#### **3.7. Definisi Operasional**

Meningitis TB adalah penderita yang didiagnosis secara kilinis dengan meningitis dan ditemukan kelainan pada CSS berupa peningkatan kadar protein, jumlah sel yang meningkat antara 200–500/mm<sup>3</sup> dengan MN > PMN dan kadar glukosa yang menurun < 50% glukosa serum yang diperiksa pada saat yang bersamaan dengan pemeriksaan pungsi lumbal.<sup>1,2,11,15,16</sup>

Diagnosis TB primer ditegakkan berdasarkan riwayat kontak dengan penderita TB, gejala klinis, hasil uji tuberkulin dan didukung oleh hasil foto *rontgen* dada.<sup>12</sup>

Imunisasi BCG dinilai berdasarkan anamnesis dan dibuktikan dengan adanya parut BCG yang ditandai oleh daerah berbentuk lingkaran parut, yang agak cekung dengan pinggir ireguler dan diameter 4–7 mm di daerah deltoid kanan.<sup>24,25</sup>

Riwayat kontak adalah tinggal serumah atau di lingkungan yang berdekatan dengan penderita TB atau yang dicurigai menderita TB.<sup>26</sup>

Status gizi buruk adalah berat badan berada pada  $< -3$  SD NCHS WHO.<sup>27</sup>

### **3.8. Data Penderita**

1. Berat badan dinyatakan dalam kg dengan akurasi sampai 100 gram.
2. Umur dinyatakan dalam tahun dan bulan.
3. Jenis kelamin laki-laki dan perempuan.
4. Riwayat kontak dengan penderita tuberkulosis dinyatakan dengan ada, dan tidak ada.
5. Status gizi didasarkan atas berat badan menurut umur dinyatakan atas gizi buruk dan bukan gizi buruk.
6. Status imunisasi BCG didasarkan pada pengakuan orangtua yang dikonfirmasi dengan adanya parut BCG, dinyatakan dengan ada dan tidak ada.

### **3.9. Analisa Statistik**

Data dikumpulkan dan disajikan secara kualitatif, diuji dengan kai kuadrat ( $X^2$ ), nilai  $p < 0,05$  dinyatakan bermakna (signifikan). Rasio *Odds* digunakan untuk menentukan risiko kejadian meningitis TB pada penderita yang mempunyai parut BCG. Ditentukan juga efek proteksi BCG dengan rumus  $1 - OR$ . Peran variabel lain terhadap kejadian meningitis tuberkulosa ditentukan dengan rasio *Odds*.

Data diolah dengan menggunakan komputer, program statistik yang digunakan adalah *SPSS for MS Windows release 10.0*.

## **BAB IV**

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **4.1. Hasil**

Selama periode 4 tahun didapatkan 37 penderita yang dirawat dengan diagnosis meningitis tuberkulosa di sub bagian neurologi dan 41 penderita yang didiagnosis dengan tuberkulosis primer di subbagian pulmonologi Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK USU/RSUP H. Adam Malik Medan. Dari 37 penderita meningitis tuberkulosa 5 dikeluarkan karena data status imunisasi BCG nya tidak jelas, sedangkan penderita tuberkulosis primer 9 dikeluarkan (6 penderita karena data status imunisasi BCG nya tidak jelas dan 3 penderita disertai komplikasi spondilitis tuberkulosa).

Penderita berumur antara 6 bulan sampai 9 tahun 6 bulan dengan rerata 2 tahun 6 bulan untuk meningitis tuberkulosa dan 3 tahun 11 bulan untuk tuberkulosis primer. Berat badan antara 5,5 kg dan 22,5 kg dengan rerata 9,54 kg untuk meningitis tuberkulosa dan 13,88 kg untuk tuberkulosis primer (data umur dan berat badan dapat dilihat pada lampiran).

Dari 64 kasus (32 sampel dan 32 kontrol) hanya 32 kasus yang dapat dianalisis karena hanya 16 kasus meningitis TB dan 16 kasus TB primer sebagai kontrol yang dapat disesuaikan umur dan saat diagnosis.

Tabel 1. Karakteristik penderita meningitis tuberkulosa dan tuberkulosis primer

Karakteristik	Meningitis TB		TB primer		<i>p</i>
	n	%	n	%	
Tahun dirawat					
1997	6	38	8	50	
1998	3	19	3	19	
1999	5	31	4	25	
2000	2	12	1	6	
Jenis kelamin					
Laki-laki	10	62	11	69	0,71
Perempuan	6	38	5	31	
Riwayat kontak					
Ada	12	75	13	81	0,67
Tidak ada	4	25	3	19	
Berat badan (kg)					
Rerata ± SD	9,59 ± 3,52		11,48 ± 4,35		0,19
Umur (bulan)					
Rerata ± SD	36 ± 29		32 ± 27		0,72

Selama 4 tahun periode penelitian penderita meningitis TB dan TB primer paling banyak ditemukan pada tahun 1997 yakni 38 % dan 50 %. Jenis kelamin kedua kelompok penelitian mempunyai perbandingan yang hampir sama. Pada penelitian ini kami menemukan 75 % penderita meningitis TB mempunyai riwayat kontak dengan penderita tuberkulosis, dan sedikit lebih tinggi untuk kelompok TB primer (81 %), tetapi tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik. Berat badan rerata penderita meningitis TB sedikit lebih tinggi dibanding penderita TB primer tapi tidak bermakna secara statistik. Umur rerata penderita meningitis TB sedikit lebih tinggi dibanding TB primer tapi tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik.

Tabel 2. Pengaruh status imunisasi BCG dengan terjadinya meningitis tuberkulosa

Status imunisasi BCG	meningitis TB		TB primer		total	
	n	%	n	%	n	%
BCG	4	12,5	10	31,2	14	43,7
Tidak BCG	12	37,5	6	18,8	18	56,3
Total	16	50	16	50	32	100

$X^2 = 4,57$      $df = 1$      $p = 0,03$      $OR = 0,2$      $CI\ 95\% (0,04 - 0,91)$

Hanya 4 dari 16 penderita meningitis TB yang sudah mendapat imunisasi BCG sebaliknya 14 dari 16 penderita TB primer yang sudah mendapat imunisasi BCG, dengan  $p = 0,03$ . Rasio *odds* anak yang sudah mendapat imunisasi BCG untuk menderita meningitis TB adalah 0,2 CI 95% (0,04-0,91) dan efektifitas BCG untuk mencegah meningitis TB adalah  $1-0,2 = 0,8$  CI 95% (0,09-0,96).

Tabel 3. Pengaruh status gizi dengan terjadinya meningitis tuberkulosa

Status gizi	meningitis TB		TB primer		total	
	n	%	n	%	n	%
Gizi buruk	7	21,9	4	12,5	11	34,4
Bukan gizi buruk	9	28,1	12	37,5	21	65,6
Total	16	50	16	50	32	100

$$X^2 = 1,25 \quad df = 1 \quad p = 0,26 \quad OR = 2,33 \quad CI \ 95 \% (0,52 - 10,48)$$

Kejadian meningitis tuberkulosa lebih banyak pada penderita dengan status gizi buruk, tetapi tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna  $p = 0,26$ . Jika dihitung risiko untuk menderita meningitis TB pada anak dengan status gizi buruk didapatkan rasio *Odds* 2,33 dengan *CI* 95% (0,52 – 10,48).

#### 4.2. Pembahasan

Meningitis TB merupakan salah satu komplikasi TB primer,<sup>1</sup> yang sangat serius, dengan mortalitas yang tinggi dan prognosis yang buruk.<sup>1,4</sup> Pada tahun 1997 dilaporkan di *USA* bahwa meningitis TB merupakan TB ekstra pulmonal yang paling umum, diperkirakan 5,2 % dari semua kasus tuberkulosis ekstra pulmonal dan 0,7 % dari semua kasus TB. Sedangkan di negara berkembang dilaporkan 1,3 juta penderita TB dan penyebab 40.000 kematian pada anak dibawah 15 tahun. Sedangkan komplikasi meningitis TB terjadi setiap 300 penderita TB primer yang tidak mendapat pengobatan.<sup>2</sup>

Penyakit ini dapat terjadi pada berbagai usia tetapi jarang ditemukan pada usia < 6 bulan dan hampir tidak pernah pada usia < 3 bulan.<sup>1,2,10</sup> Meningitis TB terjadi 3 – 6 bulan setelah infeksi primer.<sup>11,12,14</sup> Kejadian yang terbanyak adalah pada 5 tahun pertama kehidupan<sup>11</sup> dan 75 % terjadi 6 bulan setelah infeksi primer.<sup>14</sup> Pada penelitian ini tidak ditemukan penderita meningitis TB yang berumur < 6 bulan dan kejadian yang terbanyak pada usia  $\leq 5$  tahun (umur penderita dapat dilihat pada lampiran). Jika dibandingkan dengan TB primer rerata usia penderita meningitis TB sedikit lebih tua tapi tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik dengan  $p = 0,72$ .

Jenis kelamin pada kedua kelompok penelitian ini tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik dengan  $p = 0,71$ . Pada anak usia 5–14 tahun angka kejadian infeksi TB mempunyai perbandingan yang hampir sama antara laki-laki dan perempuan.<sup>2,12,28</sup>

Salah satu dasar untuk menegakkan diagnosis baik TB primer maupun meningitis TB adalah adanya riwayat kontak dengan penderita TB dewasa.<sup>1,2,4</sup> Pada penelitian ini kami menemukan 75 % penderita mempunyai riwayat kontak. Kumar dan kawan-kawan<sup>29</sup> menemukan 42 % penderita meningitis tuberkulosa mempunyai riwayat kontak, sedangkan Molavi<sup>10</sup> menemukan 20-30 %. Sanchez-Albisua dan kawan-kawan melakukan penelitian terhadap TB paru pada 2 dekade yang berbeda (1978-1987 dan 1988–1997) menemukan bahwa penderita TB dewasa sebagai sumber infeksi pada anak masih tinggi yakni 67,1 % pada dekade pertama dan 58,3 % pada dekade ke dua.<sup>30</sup> Willingham dan kawan-kawan menemukan riwayat kontak pada 30 % penderita TB dengan kultur *M. tb* positif dan perawatan di rumah sakit juga merupakan salah satu tempat transmisi penyakit.<sup>31</sup> Saiman menemukan 24 % infeksi TB mempunyai riwayat kontak *CI* 95 % (6,6–16,97) dengan *OR* 42,0.<sup>28</sup> Sushama Bai dan Lekshmi Devi melaporkan 52 % dari semua infeksi TB dijumpai adanya riwayat kontak.<sup>32</sup> Martinez-Gonzales dan kawan-kawan menemukan 15 dari

47 kasus tuberkulosis ekstrapulmonal mempunyai riwayat kontak dengan  $OR$  46,11 ( $CI$  95%; 5,88–97,94) dan  $p < 0,001$ .<sup>33</sup> Riwayat kontak yang kami temukan pada penelitian ini jauh lebih tinggi dibanding dengan penelitian lainnya. Hal ini menunjukkan tingginya prevalens penyakit tuberkulosis di Medan. Laporan Internasional menunjukkan bahwa Indonesia adalah penyumbang kasus penderita TB terbesar ke tiga di dunia, sesudah Cina dan India.<sup>34</sup>

Status gizi pada penelitian ini dinilai berdasarkan berat badan menurut umur sesuai dengan *NCHS-WHO* yang direkomendasikan pada semiloka antropometri di Indonesia. Pengelompokan terdiri atas gizi baik, sedang, kurang dan buruk.<sup>27</sup> Pada penelitian ini pengelompokan hanya dibedakan atas gizi buruk dan bukan gizi buruk, karena kami ingin menentukan besarnya risiko terjadinya meningitis pada anak dengan status gizi buruk. Sushama Bai dan Lekshmi Devi melaporkan 42 % penderita tuberkulosis mengalami status gizi buruk dan terlihat hubungan yang bermakna secara statistik antara tuberkulosis berat dengan gizi buruk.<sup>32</sup> Gizi buruk merupakan salah satu faktor risiko berkembangnya infeksi tuberkulosis,<sup>2,6</sup> karena akan menurunkan respon tubuh.<sup>1</sup> Anak dengan malnutrisi protein/kalori menunjukkan atrofi timus, jaringan limfoid dan penurunan respon sel limposit-T.<sup>35</sup> Dengan menurunnya respon limposit-T ini akan mempermudah terjadinya infeksi tuberkulosis dengan komplikasi yang berat.

Tiga upaya yang dapat dilakukan untuk mencegah infeksi tuberkulosis, menghindari kontak dengan penderita tuberkulosis aktif, pemberian isoniazid pada anggota keluarga yang serumah dan imunisasi BCG,<sup>4,8</sup> serta penemuan dan pengobatan kasus khususnya dengan pendekatan *DOTS*.<sup>8</sup> Mekanisme imunitas yang terbentuk dengan imunisasi BCG terutama mencegah penyebaran secara hematogen namun kurang berperan dalam mencegah penyebaran infeksi secara perkontinuitatum atau limfogen.<sup>5</sup>

Hubungan imunisasi BCG dengan kejadian meningitis tuberkulosa dan tuberkulosis primer menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik. Sebagian besar penderita meningitis tuberkulosa belum mendapat imunisasi BCG (75 %), sebaliknya hanya 37,5 % penderita tuberkulosis primer yang belum mendapat imunisasi BCG. Rasio *odds* penderita yang telah diimunisasi BCG untuk menderita meningitis tuberkulosa adalah 0,2. Dengan kata lain efektifitas imunisasi BCG untuk mencegah meningitis tuberkulosa adalah 0,8 ( $CI$  95 % 0,09–0,96). Colditz dan kawan-kawan melaporkan efek proteksi BCG terhadap meningitis tuberkulosa adalah 0,64 ( $CI$  95%; 0,3–0,82) sedangkan terhadap semua bentuk infeksi tuberkulosis 0,74 ( $CI$  95%; 0,62–0,83).<sup>21</sup> Padungchan melaporkan dari Bangkok efektifitas BCG untuk mencegah infeksi tuberkulosis pada anak yang pernah mendapat imunisasi BCG adalah 0,53 ( $CI$  95 %; 0,38 – 0,64).<sup>5</sup> Filho dan kawan-kawan melakukan penelitian untuk menilai efektifitas BCG terhadap meningitis tuberkulosa di Sao Paulo Brazil dengan kontrol tetangga dekat adalah 66–92,8 % dengan rerata 84,5 %, sedangkan dengan menggunakan kontrol penderita meningitis yang disebabkan oleh *S. pneumoniae* dan *H. influenza* adalah 40–93,4 % dengan rerata 80,2 %.<sup>36</sup> Martinez-Gonzales dan kawan-kawan melaporkan efek proteksi BCG terhadap tuberkulosis ekstrapulmonal berat adalah 0,78 ( $CI$  95%; 0,46–0,91) dengan  $OR$  0,22 ( $CI$  95%; 0,09–0,54).<sup>33</sup> Efektifitas imunisasi BCG untuk mencegah meningitis TB pada penelitian ini lebih tinggi dibanding dengan penelitian-penelitian lain kemungkinan karena jumlah sampel yang dapat dianalisis hanya setengah dari jumlah sampel yang terkumpul.

Pada penelitian ini 4 penderita meningitis TB telah mendapat imunisasi BCG dengan parut positif. Kemungkinan hal ini terjadi karena imunisasi BCG bermanfaat terutama mencegah penyebaran hematogen namun kurang berperan dalam mencegah penyebaran secara perkontinuitatum atau limfogen. Faktor lain yang mempengaruhi terjadinya meningitis tuberkulosa adalah status gizi, umur saat

terinfeksi dan tingkat sosio-ekonomi. Dengan meningkatnya usia saat terinfeksi dan perbaikan status gizi menurunkan resiko terjadinya meningitis tuberkulosa.<sup>2</sup> Sushama Bai dan Lekshmi Devi menyimpulkan dalam penelitiannya bahwa imunisasi BCG bermanfaat mencegah tuberkulosis berat pada anak hanya pada kondisi sosio-ekonomi dan status gizi yang baik.<sup>32</sup> Sayangnya pada penelitian ini kami tidak menentukan hubungan tingkat sosio-ekonomi dengan meningitis tuberkulosa, karena data-data yang mendukung untuk mengetahui status sosio-ekonomi ini tidak kami dapatkan dalam rekam medik.

## **BAB V**

### **KESIMPULAN DAN SARAN**

#### **5.1. Kesimpulan**

Sebagian besar penderita meningitis tuberkulosa tidak mendapat imunisasi BCG. Status gizi buruk, tidak mempengaruhi terjadinya meningitis tuberkulosa.

#### **5.2. Saran**

Untuk mencegah terjadinya meningitis tuberkulosa sebagai salah satu komplikasi TB primer yang berat dianjurkan untuk memberikan imunisasi BCG.

### **KEPUSTAKAAN**

- Aditama TY. Tuberkulosis diagnosis, terapi dan masalahnya. Edisi ke-4. Jakarta: Yayasan penerbit Ikatan Dokter Indonesia, 2002; 131.
- Anonim. Baku rujukan antropometri, klasifikasi status gizi dan batas ambangnya. Hasil rekomendasi semiloka antropometri di Indonesia. Ciloto - Jawa Barat 3 s/d 7 Februari 1991.
- Anonim. Profil kesehatan Republik Indonesia tahun 1998. Jakarta: Departemen Kesehatan Dan Kesejahteraan Sosial RI, 1999.
- Bai SS, Devi RL. Clinical spectrum of tuberculosis in BCG vaccinated children. *Indian Pediatrics* 2002; 39:458-62.
- Baratawidjaja KG. *Imunologi dasar*. Edisi ke-4. Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2000;h.220.
- Bloch AB. Screening for tuberculosis and tuberculosis infection in highrisk populations. Dalam: Fishman AP, Elias OA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, penyunting. *Fishman's pulmonary diseases and disorders Volume 2*. Edisi ke-3. New York: McGraw-Hill; 1998, h.2473-80.
- Brewer TF, Heymann J, Colditz GA dkk. Evaluation of tuberculosis control policies using computer simulation. *JAMA* 1996; 276:1898-903.
- Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, dkk. The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in prevention of tuberculosis: meta-analysis of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96:29-35.
- Felter R. *Pediatrics meningitis and encephalitis*. *Medicine J* 2001; 6: 1-27.
- Filho VW, de Castilho EA, Rodrigues LC, Hittly SRA. Effectiveness of BCG vaccination against tuberculous meningitis : a case-control study in Sao Paulo, Brazil. *Bull Who* 1990; 68:67-74.
- Fine PEM, Carneiro IAM, Milstien JB, Clements CJ. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes. WHO 1999.
- Fine PEM, Ponninghaus JM, Mane N. The distribution and implications of BCG scars in Northern Malawi. *Bull Who* 1989; 67:35-42.
- Fine PEM. Variation in protection by BCG: Implication of and for heterologous immunity. *Lancet* 1995; 346:1339-45.

- Hadinegoro SRS. Jadwal imunisasi rekomendasi IDAI. Dalam: Ranuh IGN, Suyitno , Hadinegoro SRS, Kartasasmita C, penyunting. Buku imunisasi di Indonesia. Edisi ke-1. Jakarta: Satgas Imunisasi – IDAI; 2001, h.63-9.
- Handojo RA, Liunanda S. Cell mediated immune response terhadap Mycobacterium tuberculosis dan kaitannya dengan penggunaan kemoterapi anti tuberkulose. *Medika* 1982; 10:872-8.
- Hopewell PC, Bloom BR. Tuberculosis and other mycobacterial diseases. Dalam: Fishman AP, Elias OA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM, penyunting. *Fishman's pulmonary diseases and disorders Volume 2*. Edisi ke-3. New York: McGraw-Hill; 1998, h.1094-1112.
- Inselman LS, Kendig EL. Tuberculosis. Dalam: Chernick V, Kendig EL, penyunting. *Kendig's disorders of the respiratory tract in children*. Edisi ke - 5. Philadelphia: Saunders; 1990, h.760-6.
- Kumar R, Singh SN, Kohli N, A diagnostic rule for tuberculous meningitis. *Arch Dis Child* 1999; 1:221-4.
- Martinez-gonzales MTG, Castellanos JLV, Meza FAG. Effectiveness of the BCG vaccine to prevent severe extrapulmonary tuberculosis in children. *Int pediatrics* 2002; 17:110-4.
- Matondang CS. Aspek imunologi imunisasi. Dalam: Ranuh IGN, Suyitno, Hadinegoro SRS, Kartasasmita C, penyunting. Buku imunisasi di Indonesia. Edisi ke-1. Jakarta: Satgas Imunisasi – IDAI; 2001, h.5-11.
- Molavi A, Le Frock JL. Tuberculous meningitis. *Med Clin North Am* 1985; 69:315-31.
- Musa DA. Keamanan dan indikasi kontra imunisasi pada anak. Dalam: Tjokronegoro A, Utama H. Strategi pemilihan dan penggunaan vaksin serta antibiotika dalam upaya antisipasi perubahan pola penyakit, naskah lengkap PKB IKA XXXIX. Jakarta: Balai penerbit FKUI; 1997, h.65-75.
- Newton RW. Tuberculous meningitis. *Arch Dis Child* 1994; 70:364-6.
- Padungchan S, Konjanat S, Kasiratta S, Daramas S, Ten Dam HG. The effectiveness of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in Bangkok. *Bull Who* 1986; 64:247-58.
- Putrali J, Sutrisna B, Rahayu N, Gunardi AS, Gunowiseso. Penelitian efektifitas vaksinasi BCG pada anak-anak di 8 rumah sakit di Jakarta. *Medika* 1982; 10:779-82.
- Rahajoe NN. Tatalaksana tuberkulosis pada anak. *Sari pediatri* 2001; 1:24-35.
- Rahayu NN. Tuberkulosis. Dalam: Ranuh IGN, Suyitno , Hadinegoro SRS, Kartasasmita C, penyunting. Buku imunisasi di Indonesia. Edisi ke-1. Jakarta: Satgas Imunisasi – IDAI; 2001, h.79-82.
- Ramachandran TS. Tuberculous meningitis. *Medicine J* 2002; 7:1-33.
- Saiman L, Gabriel PS, Schulte J, Vargas MP, Kenyon T, Onorato I. Risk factors for latent tuberculosis infection among children in New York City. *Pediatrics* 2001; 107:999-1003.
- Sánchez – Albisua I, Baquero – Artgao F, Castillo FD, Borque C, Garcia – Miguel MJ, Vidal ML. Twenty years of pulmonary tuberculosis in children: What has changed? *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:49-53.
- Starke JR, Munoz F. Tuberculosis. Dalam: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, penyunting. *Nelson's Textbook of Pediatrics*. Edisi ke-16. Philadelphia: Saunders; 2000, h.885-97.
- Suharso D, Hidayah SN. Meningitis tuberkulosa. Dalam: Soetomenggolo TS, Ismael S, penyunting. Buku ajar neurologi anak. Edisi ke-1. Jakarta: Ikatan Dokter Anak Indonesia; 1999, h.363-71.
- Sumarmo, Prijanto M. Sejarah perkembangan vaksin di Indonesia. Tjokronegoro A, Utama H, penyunting. Strategi pemilihan dan penggunaan vaksin serta

- antibiotika dalam upaya antisipasi era perubahan pola penyakit.. Naskah lengkap PKB IKA XXXIX. Jakarta: Balai penerbit FKUI; 1997, h.1-9.
- Tuberkulosis pada anak. Dalam: Hasan R, Alatas H, penyunting. Buku kuliah Ilmu Kesehatan Anak 2. Jakarta: Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2000, h.573-91.
- Weil ML, Levin M. Infections of the nervous system. Dalam: Menkes JH penyunting. Textbook of child neurology. Edisi ke-5. Baltimore: Williams and Wilkins; 1995, h.401-5.
- Willingham FF, Schmitz TL, Conteras M, dkk. Hospital control and multidrug-resistant pulmonary tuberculosis in female patients, Lima Peru. CDC 2001; 1: 1-5.