

ASPEK HEMATOLOGI TUBERKULOSIS

Amaylia Oehadian

Sub-Bagian Hematologi-Onkologi Medik SMF Penyakti Dalam
RS Perjan Hasan Sadikin/FK UNPAD Bandung

Diajukan pada Lokakarya TB
dalam rangka acara Simposium Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan 2003
di Bandung, 1 – 2 April 2003

Pendahuluan

Tuberkulosis dapat menimbulkan kelainan hematologi, baik sel-sel hematopoiesis maupun komponen plasma. Kelainan-kelainan tersebut sangat bervariasi dan kompleks. Kelainan – kelainan hematologis ini dapat merupakan bukti yang berharga sebagai petanda diagnosis, pentunjuk adanya komplikasi atau merupakan komplikasi obat-obat anti tuberkulosis (OAT).¹

Kelainan – kelainan hematologis ini dapat juga menimbulkan kesulitan dalam pengelolaan tuberkulosis karena akan mempengaruhi pemilihan (OAT). OAT juga dapat menimbulkan banyak efek samping kelainan hematologis.

Pada prinsipnya kelainan hematologis pada tuberkulosis dapat disebabkan oleh :

- Proses infeksi Mikobakterium Tuberkulosis
- Efek samping OAT
- Kelainan dasar hematologis yang mengalami infeksi tuberkulosis

Masih menjadi pertanyaan , apakah manifestasi kelainan-kelainan hematologi pada tuberkulosis ini berhubungan dengan manifestasi klinis, respon terapi, prognosis serta bagaimana implikasi klinisnya terutama dalam pemilihan OAT.

Pada makalah ini akan dibahas jenis-jenis kelainan hematologi, patofisiologi, beberapa kasus kelainan hematologi karena infeksi tuberkulosis yang didapatkan di bagian Penyakit Dalam RS Hasan Sadikin serta efek hematologis OAT.

Pengaruh infeksi tuberkulosis pada sel hematopoiesis

Tuberkulosis dapat mempengaruhi semua seri hematopoiesis. Bermacam – macam kelainan yang dapat terjadi pada tuberkulosis adalah :¹

1. Eritrosit :

- Menurun (anemi) , disebabkan karena :
 - anemi penyakit kronis
 - defisiensi asam folat sekunder karena anoreksia atau peningkatan pemakaian folat
 - defisiensi vitamin B12 sekunder karena keterlibatan ileum
 - anemi hemolisis otoimun
 - anemi sideroblastik sekunder karena gangguan metabolisme B6
 - fibrosis sumsum tulang
 - aplasi sumsum tulang
 - infiltrasi amiloid pada sumsum tulang
 - hipersplenisme
- Meningkat (polisitemi) , disebabkan karena :
 - tuberkulosis ginjal menyebabkan peningkatan eritropoietin

2. Granulosit :

- Menurun (netrofil/basofil/eosinofil), disebabkan karena :
 - defisiensi folat sekunder karena anoreksi atau peningkatan kebutuhan folat
 - fibrosis sumsum tulang
 - aplasi sumsum tulang
 - infiltrasi amiloid pada sumsum tulang
 - infeksi kronik
 - hipersplenisme
- Meningkat (netrofil/basofil/eosinofil), disebabkan karena :
 - respon inflamasi

3. Trombosit :

- Menurun, disebabkan karena :
 - mekanisme imunologis
 - koagulasi intravaskuler diseminata
 - fibrosis sumsum tulang
 - aplasia sumsum tulang
 - hipersplenisme
- Meningkat, disebabkan karena :
 - reaksi fase akut

4. Limfosit :

- Menurun, karena :
 - infeksi tuberkulosis
- Meningkat, karena :
 - respon inflamasi

Patofisiologi :

A. Kelainan seri eritrosit

1. Anemi penyakit kronis :

Tuberkulosis merupakan salah satu penyebab tersering anemi pada penderita laki-laki dewasa dan wanita yang tidak hamil pada negara berkembang.² Pada prinsipnya anemia penyakit kronis terjadi karena :^{1,2,3}

- Depresi eritropoiesis dan menurunnya sensitivitas terhadap eritropoietin
- Depresi produksi eritropoietin
- Pemendekan masa hidup eritrosit

Gangguan metabolisme besi : terjadi karena adanya pengikatan zat besi oleh laktferin yang dihasilkan granulosit akibat inflamasi, kemudian terjadi sekuestrasi zat besi di limpa.

Anemia penyakit kronis ini ditemukan pada 72 % penderita tuberkulosis yang mengalami infiltrasi ke sumsum tulang.⁴ Anemia penyakit kronis lebih sering ditemukan pada penderita tuberkulosis ekstra paru dan tuberkulosis diseminata.²

2. Anemi makrositik

Anemi makrositik dapat disebabkan defisiensi vitamin B12 atau folat. Defisiensi folat disebabkan karena asupan yang berkurang atau peningkatan pemakaian folat sebagai akibat aktivitas tuberkulosis atau pada anemi hemolitik . Defisiensi vitamin B12 lebih jarang didapatkan, disebabkan karena adanya malabsorbsi pada penderita dengan tuberkulosis ileum.¹

3. Anemi hemolitik

Tuberkulosis dapat menimbulkan anemi hemolitik otoimun yang bersifat sementara dan reaksi tes Coombs positif. Hemolisis terjadi pada infeksi tuberculosis yang berat dan menghilang dengan berhasilnya pengobatan.¹ Anemi hemolitik berat kadang-kadang didapatkan pada tuberkulosis, beberapa di antaranya didapatkan pada tuberkulosis milier atau tuberkulosis limpa. Pada kasus lainnya, hanya didapatkan pada tuberkulosis paru-paru.⁵

4. Anemi sideroblastik

Gangguan metabolisme B6 dapat menimbulkan anemi sideroblastik dengan pembentukan sel sideroblast bercincin. Pemberian isoniazid, sikloserin atau pirazinamide dapat mencetuskan terjadinya anemi sideroblastik. Kadang-kadang sel sideroblast bercincin menetap walaupun obat-obat tersebut dihentikan atau sebaliknya sel sideroblast bercincin dapat ditemukan selama pengobatan tanpa disertai anemi.¹

5. Polisitemi

Polisitemi ditemukan pada 8% penderita tuberkulosis dengan infiltrasi ke sumsum tulang.⁴

B. Kelainan seri lekosit

Kelainan seri lekosit terbanyak ditemukan pada tuberkulosis diseminata.²

Kelainan yang dapat ditemukan adalah :

1. Lekositosis

Lekositosis ditemukan pada 8 % penderita tuberculosis dengan infiltrasi ke sumsum tulang.⁴

• Netrofilia

Netrofilia adalah peningkatan jumlah netrofil di atas $6000/\text{mm}^3$.¹⁰

Netrofilia ditemukan pada 20 % penderita tuberculosis dengan infiltrasi ke sumsum tulang.². Netrofilia disebabkan karena reaksi imunologis dengan mediator sel limfosit T dan membaik setelah pengobatan. Netrofia pada umumnya berhubungan dengan penyebaran lokal akut seperti pada meningitis tuberkulosis atau pecahnya fokus perkejuan pada bronkus atau rongga pleura.⁶ Pada infeksi tuberkulosis yang berat atau tuberkulosis milier , dapat ditemukan peningkatan jumlah netrofil dengan pergeseran ke kiri dan granula toksik (reaksi lekemoid).^{1,7} Pada tuberkulosis diseminata dengan keterlibatan limpa dan kelenjar getah bening dapat terjadi reaksi lekemoid yang menyerupai lekemi mieloblastik akut.⁶

• Eosinofili

Eosinofili adalah peningkatan jumlah eosinofil di atas $700/\text{mm}^3$.⁶

Merupakan respon terhadap inflamasi dan menunjukkan kemungkinan adanya koinfeksi cacing.^{1,2}

Tuberkulosis dapat menimbulkan sindroma PIE (Pulmonary Infiltration with Eosinophilia) yang ditandai dengan adanya batuk, sesak, demam , berkeringat, malaise dan eosinofili.⁶

• Basofili

Basofili adalah peningkatan jumlah basofil di atas $150/\text{mm}^3$.⁶

Merupakan respon terhadap inflamasi serta menunjukkan kemungkinan adanya kelainan dasar penyakit mieloproliferatif.^{1,2}

- **Monositosis**

Monositosis adalah peningkatan jumlah monosit di atas $950/\text{mm}^3$.⁶ Tuberkulosis merupakan penyebab utama monositosis.^{8,9,10} Peran monosit pada tuberkulosis telah banyak diteliti. Monosit berperan penting dalam respon imun pada infeksi tuberkulosis. Monosit berperan dalam reaksi seluler terhadap bakteri tuberkulosis. Sebagian fosfolipid mikobakterium tuberkulosis mengalami degradasi dalam monosit dan makrofag yang menyebabkan transformasi sel-sel tersebut menjadi sel epiteloid. Monosit merupakan sel utama dalam pembentukan tuberkel. Aktivitas pembentukan tuberkel ini dapat tergambar dengan adanya monositosis dalam darah. Monositosis dianggap sebagai petanda aktifnya penyebaran tuberkulosis.^{1,9} Adanya monositosis menunjukkan prognosis yang kurang baik.¹⁰

Dalam pemantauan perjalanan penyakit, dapat digunakan rasio monosit : limfosit. Pada keadaan normal rasio tersebut antara 0,3-1 atau kurang. Pada tuberkulosis yang aktif, jumlah monosit dapat meningkat atau melebihi jumlah monosit. Rasio 0,8-1 atau lebih tinggi menunjukkan adanya proses eksudasi aktif dan menunjukkan prognosis yang kurang baik. Pada penyembuhan, jumlah monosit menurun sedangkan limfosit meningkat, menyebabkan rasio kembali menjadi normal.⁶ Meskipun demikian, ada juga peneliti lain yang menyebutkan tidak ada korelasi antara jumlah monosit maupun rasio monosit:limfosit dengan aktivitas tuberkulosis.⁸

Monositosis ditemukan pada 4 % penderita tuberkulosis dengan infiltrasi ke sumsum tulang.⁴

- **Limfositosis**

Limfositosis adalah peningkatan jumlah limfosit di atas $4000/\text{mm}^3$.⁶ Limfositosis merupakan respon imun normal di dalam darah dan jaringan limfoid terhadap tuberkulosis. Repon ini menimbulkan limfadenopati terlokalisir atau generalisata, splenomegali dan peningkatan limfosit dalam sirkulasi.¹ Limfositosis menunjukkan proses penyembuhan tuberkulosis.⁶

- **Lekoeritroblastik**

Merupakan gambaran apus darah tepi yang menunjukkan adanya lekositosis dengan pergerseran ke kiri disertai pergerseran seri eritrosit ke kiri (retikulosit dan normoblas). Kelainan ini ditemukan karena adanya granuloma fibrokaseosa pada sumsum tulang. Pada umumnya disertai anemia berat.²

2. Lekopeni :

Lekopeni adalah penurunan jumlah lekosit di bawah $4000/\text{mm}^3$. Pada umumnya lekopeni disebabkan karena penurunan jumlah netrofil (netropeni).. Pada lekopeni berat, penurunan jumlah netrofil dapat disertai penurunan limfosit dan monosit.^{6,7} Infeksi mikobakterium tuberculosis dapat menimbulkan pansitopeni (anemi, lekopeni, trombositopeni).¹¹

Pansitopeni dapat disebabkan karena :^{1,2}

- Inhibisi produksi karena infeksi tuberkulosis : fibrosis sumsum tulang, granulomatosis dan amiloidosis pada sumsum tulang
- Hipersplenisme karena tuberkulosis lien
- Koinfeksi infeksi HIV

- **Netropeni**

Netropeni adalah penurunan netrofil di bawah $2000/\text{mm}^3$.¹⁰

Netropeni biasanya merupakan bagian dari anemi dan disebabkan karena fibrosis atau disfungsi sumsum tulang atau sekuestrasi di limpa. Defisiensi folat dan vitamin B12 dapat menyebabkan netropeni.¹

- **Limfopeni**

Limfopeni adalah penurunan jumlah limfosit di bawah $1500/\text{mm}^3$.⁶

Limfopeni menunjukkan proses tuberkulosis aktif.⁶

Tuberkulosis yang aktif menyebabkan penurunan total limfosit T sebagai akibat penurunan sel T4. Sel T8 tidak mengalami perubahan secara konsisten. Sel B total juga menurun. Pengobatan tuberkulosis yang berhasil, memperbaiki jumlah sel-sel tersebut menjadi normal.¹

Limfopeni ditemukan pada 100 % penderita dengan infiltrasi tuberkulosis pada sumsum tulang.⁴

- **Monositopeni**

Monositopeni adalah penurunan jumlah monosit di bawah $200/\text{mm}^3$.¹⁰

Monositosis ditemukan pada 40% penderita tuberkulosis dengan infiltrasi ke sumsum tulang.⁴

C. Kelainan trombosit

1. Trombositosis

Trombositosis adalah jumlah trombosit di atas $450000/\text{mm}^3$.¹⁰

Trombositosis merupakan respon terhadap inflamasi dan sering ditemukan pada tuberkulosis. Derajat trombositosis berkorelasi dengan derajat respon inflamasi yang diukur dengan laju endap darah. Respon inflamasi menyebabkan produksi *platelet stimulating factor* yang terjadi sejalan dengan fase inflamasi penyakit dan membaik dengan penyembuhan tuberkulosis.¹ Pada tuberkulosis dapat terjadi trombositosis reaktif, kadang-kadang melebihi $1.000.000/\text{mm}^3$.²

2. Trombositopeni

Trombositopeni adalah jumlah trombosit di bawah $100000/\text{mm}^3$.¹⁰

Trombositopeni dapat terjadi karena mekanisme yang sama dengan terjadinya netropeni.². Trombositopeni dapat juga disebabkan karena koagulasi intravaskuler diseminata yang merupakan komplikasi tuberkulosis.¹

Pada infeksi tuberkulosis dapat terjadi trombositopeni purpura imun. Hal ini diduga karena adanya tuberkel bakteri yang merangsang monosit dan menekan produksi limfosit T supresor. Penurunan limfosit T supresor menimbulkan peningkatan ekspresi antibodi anti trombosit.¹

Trombositopeni ditemukan pada 52 % penderita dengan infiltrasi tuberkulosis pada sumsum tulang.⁴

D. Koagulasi intravaskuler diseminata

Tuberkulosis dapat menimbulkan koagulasi intravaskuler diseminata.¹²

E. Kelainan sumsum tulang

Pada infeksi tuberkulosis dapat ditemukan kelainan-kelainan sumsum tulang sebagai berikut :

- hiperplasia seri granulopoiesis dan megakariositik disertai peningkatan sel plasma.²

- Aplasia sumsum tulang pada satu atau lebih seri hematopoiesis yang memberikan gambaran anemi, netropeni dan trombositopeni berat.

Aplasia sumsum tulang dapat merupakan komplikasi tuberkulosis milier.

Adanya pansitopeni dapat disebabkan karena disfungsi sumsum tulang, infiltrasi langsung granulomatosa pada sumsum tulang dan terjadinya amiloidosis pada sumsum tulang.¹

- Mielofibrosis

Fibrosis sumsum tulang disebabkan karena proliferasi makrofag setelah menangkap bakteri tuberkulosis. Proliferasi ini merusak lingkungan mikro sussum tulang, penurunan sel-sel hematopoiesis yang disebut mieloptisis. Mielofibrosis dengan mieloptisis dapat menyertai tuberkulosis milier, tuberkulosis paru dengan kavitas atau adanya granuloma padalien, kelenjar getah bening dan hati. Mieloptisis memberikan gambaran lekoeritroblastik (sel eritosit berinti dan sel muda granulosit pada darah tepi) dengan eritrosit berbentuk *tear drop*.¹

Pada penelitian terhadap 25 penderita dengan infiltrasi tuberkulosis pada sumsum tulang, Lombart menemukan :⁴

- Peningkatan sel plasma (> 4 %) ditemukan pada 27 % penderita
- Perubahan megaloblastik pada seri eritropoiesis ditemukan pada 60% penderita
- Cadangan besi yang ditemukan pada penderita :
 - 13 % penderita mempunyai peningkatan cadangan besi
 - 29 % penderita mempunyai penurunan cadangan besi
 - 48 % penderita mempunyai cadangan besi normal
- Penurunan limfosit (< 5%) ditemukan pada 14% penderita

Kelainan hematologi penderita tuberkulosis yang dirawat di SMF Penyakit Dalam RSHS.

Selama th 2002 di bagian Penyakit Dalam RSHS, ditemukan 23 kasus tuberkulosis rawat inap yang disertai kelainan hematologi (tabel 1)

Tabel 1. Kelainan hematologi pada penderita tuberkulosis rawat inap di SMF Penyakit Dalam – tahun 2002

Kelainan hematologi	Jumlah kasus	Jenis infeksi TBC
Anemi penyakit kronis	14 kasus	abdomen Poliserositis Poliserositis , paru abdomen, pleura pleura abdomen, paru (2kasus) abdomen, paru, kelenjar paru, kelenjar Peritonitis (2 kasus) Peritonitis, pleura, kelenjar Paru (+HIV) (2 kasus)
Anemi hemolitik	4 kasus	Pleura Kelenjar (2 kasus) Abdomen, kelenjar, pleura, paru
Anemi aplastik	2 kasus	Paru (2 kasus)
Reaksi lekemoid	2 kasus	Paru, kelenjar Abdomen, kelenjar, pleura, paru
Mielofibrosis	1 kasus	Paru, kelenjar, limpa

Kelainan jumlah seri lekosit dan trombosit hanya dapat dievaluasi pada 8 penderita (karena data yang kurang lengkap). Kelainan tersebut dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2 . Kelainan jumlah lekosit dan trombosit pada penderita tuberkulosis rawat inap di SMF Penyakit Dalam – tahun 2002

Jenis kelainan	Jumlah penderita (%)
Limfosit :	
- normal	50 %
- limfositosis	-
- limfopeni	50 %
Monosit :	
- normal	37,5 %
- monositosis	25 %
- monositopeni	37,5 %
Netrofil :	
- normal	25 %
- netrofili	62,5 %
- netropeni	12,5 %
Trombosit :	
- normal	87,5 %
- trombositosis	-
- trombositopeni	12,5 %

Efek hematologis OAT

OAT telah diketahui dapat menimbulkan berbagai macam efek kelainan hematologis. Pada penderita tuberkulosis yang akan mendapat OAT, sebaiknya dilakukan pemeriksaan hematologis awal sebagai data dasar . Pada pemberian OAT sebaiknya dilakukan pemantauan pemeriksaan hematologis untuk mendeteksi adanya efek samping tersebut

OAT dapat menimbulkan kelainan hematologis sebagai berikut :¹

1. Anemi siderobastik sekunder karena gangguan metabolisme vitamin B6
 - Isoniazid
 - Sikloserin
 - Pirazinamid
2. Anemi hemolitik
 - Rifampisin
3. Trombositopeni
 - Rifampisin
 - Etambutol
 - Rifabutin
 - Kapreomisin
 - Siprofloksasin
4. Lekopeni
 - Asam paraaminosalisilat
 - Isonoazid
 - Rifampisin
 - Streptomisin

- Rifabutin
 - Siprofloksasin
 - Kapreomisin
5. Eosinofili
- Siprofloksasin
 - Kapreomisin

Kesimpulan

Kelainan hematologi pada seorang penderita tuberkulosis dapat disebabkan karena proses infeksi tuberkulosis, efek samping OAT atau kelainan dasar hematologis yang sudah ada sebelumnya. Tuberkulosis dapat memberikan kelainan-kelainan hematologi yang sangat bervariasi. dan dapat mengenai seri eritrosit , lekosit , trombosit serta gangguan pada sumsum tulang. Pada umumnya tuberkulosis menimbulkan peningkatan atau penurunan jumlah komponen seri hematopoiesis. . Kelainan –kelainan hematologis tersebut merupakan pertimbangan dalam pemilihan OAT, pemantauan aktivitas penyakit serta sebagai pemeriksaan penunjang untuk menilai respon pengobatan.

Perlu penelitian untuk mempelajari hubungan antara manifestasi kelainan hematologi dengan manifestasi klinik, respon terapi dan prognosis serta aplikasi klinis dalam pemilihan OAT.

Daftar Pustaka

1. Oyer RA, Schlossberg D. Hematologic Changes in Tuberculosis. In : Schlossberg D.ed. *Tuberculosis*, 3rd Ed. New York, Springer-Verlag, 1994 : 257-263.
2. Fleming AF de Silva PS. Haematological Diseases in the Tropics. In : Cook GC, Zumla AI. eds. *Manson's Tropical Diseases*, 21st ed. Edinburg, Saunders, 2003 : 224.
3. Mazza JJ. Anemia of Chronic Disease. In : Mazza JJ. ed. *Manual of Clinical Hematology*, 2nd ed. Boston, Little Brown and Company, 1995 :53-59.
4. Lombart EH. Mansvelt EPG. Haematological Changes Associated with Miliary Tuberculosis of the Bone Marrow. *Tubercle and Lung Disease*, 1993: 74, 131-135.
5. Lee GR. Acquired hemaolytic Anemia Resulting from Directs Effects of Infectious, Chemical or Physical Agents. In : Lee GR, Foester J, Lukens J, Parakevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10 th ed.Vol 1. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 1999 : 1295.
6. Gay JC, Athens JW. Variations of Leukocytes in Disease. In : Lee GR, Foester J, Lukens J, Parakevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10 th ed.Vol 2. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 1999 : 1838- 1853
7. Dale DC. Neutropenia and Netrophilia. In : Beutler E. Lichtman A, Coleer BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *William Hematology*, 6th ed. Vol 1. New York : Mc Graw-Hill, 2001 : 827-830.
8. 7. Lichtman MA. Monocytosis and Monocytopenia. In : Beutler E. Lichtman A, Coleer BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *William Hematology*, 6th ed. Vol 1. New York : Mc Graw-Hill, 2001 : 882.
9. Mc Curnery TL, Greer JP. Diagnostic Approach to Malignant and Non Malignant Disoeders of Hematopoietic-Lymphoid System. In : Lee GR, Foester J, Lukens J, Parakevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10 th ed.Vol 2. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 1999 : 1832
10. Stevens ML. Fundamentals of Clinical Hematology. Philadelphia : WB Saunders Company, 1997:71,80.
11. Williams DM. Pancytopenia, Aplastic Anemia and Pure red Cell Aplasia. In : Lee GR, Foester J, Lukens J, Parakevas F, Greer JP, Rodgers GM, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 10 th ed. Vol 1. Philadelphia : Lippincott Williams and Wilkins, 1999 : 1450.
12. Seligsohn U. Disseminated Intravascular Coagulopathy. In : Beutler E. Lichtman A, Coleer BS, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *William Hematology*, 6th ed. Vol 1. New York : Mc Graw-Hill, 2001 : 882.