

# Tuberkulosis milier dengan hepatitis tipe kolestasis: Suatu Laporan Kasus

Edi Hartoyo, Roni Naning, Neny Srimulyani  
Bagian Ilmu Kesehatan Anak  
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RS. Dr. Sardjito  
Yogyakarta

## ABSTRACT

Edi Hartoyo, Roni Naning, Neny Srimulyani - *Miliary tuberculosis and cholestatic type hepatitis. A case report*

Tuberculosis is still a major health problem in Indonesia. The organ commonly affected is lung (pulmonary tuberculosis) but other organs (extrapulmonary tuberculosis) may also be involved. Working diagnosis of tuberculosis in childhood is usually established by tuberculin test, chest x-ray and clinical manifestations, but it is often difficult to establish diagnosis of childhood tuberculosis as the chest x-ray and clinical manifestations are not always specific and we have difficulty in finding tuberculosis such as scoring method, bactec, serologic examination and biomolecular technic. However all of those examinations require further study for practical clinical use in the future. We report 12 year old child suffering from miliary tuberculosis and cholestatic type hepatitis. The recommended treatment for miliary tuberculosis is INH 10 mg/kgbw/day, Rifampicin 15 mg/kgbw/day, Ethambutol 15 mg/kgbw/day, Pyrazinamid 20 mg/kgbw/day (for 2 months). Thereafter, the therapy was continued according to the conventional protocol. For the cholestatic type hepatitis we gave ursodeoxycolic (urdafalk) 8 mg/kgbw/day and cursil 2 x 1. The patient's condition improved after evaluation of 3 week therapy.

**Key words:** miliary tuberculosis - diagnostic problem - cholestatic hepatitis - management

## ABSTRAK

Edi Hartoyo, Roni Naning, Neny Srimulyani - *Tuberkulosis milier dengan hepatitis tipe kolestasis. Suatu Laporan Kasus*

Tbc masih tetap menjadi masalah kesehatan di Indonesia. Organ yang biasanya terkena adalah paru-paru, tetapi organ lain mungkin juga bisa terkena. Diagnosis kerja biasanya dibuat berdasarkan uji tuberkulin, foto rontgen paru dan gambaran klinis. Diagnosis Tbc anak sering sulit karena gambaran Rontgen paru dan gambaran klinik tidak selalu khas, sedangkan pemeriksaan baksil Tbc sulit ditemukan. Banyak upaya untuk memudahkan diagnosis seperti dengan sistem skoring, bactec, pemeriksaan serologis, dan biomolekular, tetapi semua itu masih dalam taraf penelitian lebih lanjut sehingga masih belum dipakai dalam klinis praktis. Dilaporkan seorang anak perempuan umur 12 tahun dengan diagnosis Tbc milier dan hepatitis tipe kolestasis, kiriman RS Cilacap. Rekomendasi terapi Tbc milier adalah dengan empat macam obat: INH 10 mg/KgBB/hr, Rifampisin 15 mg/KgBB/hr, Etambutol 15 mg/KgBB/hr, Pirazinamid 20 mg/KgBB/hr (selama 2 bulan). Selanjutnya terapi diteruskan menurut protokol terapi Tbc yang lazim. Untuk hepatitis tipe kolestasis diberikan ursodeoxycolat (urdafalk) 8 mg/KgBB/hr, cursil 2 x 1. Penderita mengalami perbaikan setelah evaluasi 3 minggu pengobatan.

(B.I.Ked. Vol. 34, No. 2: 117-121, 2002)

## PENGANTAR

Tuberkulosis merupakan masalah kesehatan di Indonesia, oleh karena angka kematian yang disebabkan oleh penyakit ini nomor dua setelah diare untuk anak umur 5-14 tahun<sup>1</sup>. Lebih dari sepertiga penduduk dunia terinfeksi oleh kuman ini dan umumnya terjadi di negara-negara berkembang<sup>2</sup>. Di Indonesia di antara tiga juta penduduknya dengan kecurigaan tuberkulosis (Tbc) 220.000 di antaranya dengan sputum bakteri tahan asam (BTA) positif. Ini merupakan sumber penularan yang potensial, terutama terhadap anak. Penyakit ini biasanya banyak menyerang anak dengan sosial ekonomi rendah, higiene sanitasi yang kurang dan kurang gizi. Insidensi tuberkulosis milier sekitar 8% dari infeksi paru oleh *Micobakterium tuberkulosa*<sup>3</sup>. Tbc milier merupakan penyebaran secara hematogen dari fokus primer di paru-paru.

Infeksi primer tuberkulosis biasanya terjadi pada paru-paru, hal ini disebabkan oleh karena sebagian besar penularan melalui udara (*droplet infection*), hanya droplet nukleus ukuran 1-5 mikron yang dapat menembus sistem mukosiliar saluran napas sehingga dapat mencapai bronkiolus dan alveolus, kemudian kuman berkembang biak dan menyebar melalui darah/limfe atau penyebaran langsung (*percontinitatum*)<sup>1</sup>. Tidak semua anak yang terinfeksi kuman TBC akan menjadi sakit<sup>1,4</sup>. Kejadian sakit pada individu yang terinfeksi tergantung pada faktor virulensi kuman, jumlah kuman, dan daya tahan tubuh. Tuberkulosis pada anak sebagian akan sembuh sendiri, tetapi sebagian lagi akan menyebar dan bisa mengenai semua organ tubuh<sup>3</sup>.

Gejala klinik Tbc anak tidak spesifik. Hal ini merupakan hambatan di dalam deteksi dini penyakit ini sehingga pemeriksaan pembantu seperti: uji tuberkulin, darah rutin, dan rontgen dada mempunyai arti penting dalam diagnosis Tbc pada anak. Pada anak pemeriksaan dengan pulasan (BTA) sering memberi hasil yang negatif palsu dan kesulitan memperoleh sampel untuk pemeriksaan, oleh karena anak biasanya tidak kooperatif. Insselman (1993) melaporkan pada anak dengan uji tuberkulin positif dan pada kelainan paru minimal hanya ditemukan hasil biakan positif sekitar 6%, sedangkan pada anak dengan tuberkulosis yang ekstensif persentasinya 50%<sup>4,5</sup>.

Menurut Wallgren ada tiga bentuk tuberkulosis pada anak yaitu: penyebaran limfohematogen, tuberkulosis endobronkial, dan tuberkulosis paru kronik. Pada penyebaran limfohematogen 0,5-3% menjadi tuberkulosis milier dan meningitis<sup>6</sup>. Berdasarkan gambaran radiologi tipe milier akan terlihat sebagai bentuk nodul-nodul halus dengan diameter kurang dari 0,5 mm dan distribusinya tersebar di kedua lapangan paru<sup>2,7,8</sup>.

Sebagian besar penderita TBC dapat disembuhkan dengan paduan obat-obat jangka pendek. Terapi yang dianjurkan berdasarkan konsensus nasional tuberkulosis anak, minimal digunakan paduan 2 macam obat<sup>1</sup>. Untuk tuberkulosis milier digunakan pengobatan INH 10 mg/kgbb/hr, Rifampisin 15 mg/kgbb/hr, Ethambutol 15 mg/kgbb/hr, dan Pirazinamid 20 mg/kgbb/hr (selama 2 bulan). Selanjutnya diteruskan dengan terapi Tbc konvensional. Sedangkan untuk lama pengobatan antara 9-12 bulan<sup>9</sup>. Kasus ini diajukan oleh karena termasuk kasus jarang dan diharapkan dengan penyajian kasus ini dapat memberikan gambaran bahwa ikterus pada penderita tuberkulosis yang mendapat obat antituberkulosis tidak hanya disebabkan oleh obat antituberkulosis (OAT), tetapi kemungkinan penyebaran hematogen dari tuberkulosisnya perlu dipertimbangkan.

## KASUS

Penderita FW perempuan, umur 12 tahun, berat badan 25 kg, alamat Meganti - Cilacap, masuk RS Dr. Sardjito tanggal 7 Juni 2001 kiriman RSU Cilacap dengan diagnosis tuberkulosis milier dan hepatitis akut. Keluhan utama: batuk dan mata kuning. Riwayat penyakit: sejak lima minggu sebelum dirujuk ke Rumah Sakit Dr. Sardjito, anak demam tidak tinggi, batuk, tidak pilek, nafsu makan menurun, diobatkan ke dokter tetapi tidak membaik. Seminggu kemudian masuk rumah sakit, anak demam, batuk, tidak mau makan, kemudian dibawa ke RSU Cilacap dan dirawat selama dua minggu membaik dan pulang dengan diagnosis demam tifoid. Seminggu kemudian anak demam lagi, batuk, nafsu makan menurun, dibawa ke dokter anak dikatakan demam tifoid kambuh dan sakit Tbc, kemudian mondok selama satu minggu dan membaik diberikan obat INH, Rifampisin. Seminggu kemudian anak demam tinggi lagi, batuk,

mual, mata tampak kuning dan kencing seperti air teh. Anak dibawa ke RSUD Cilacap, dirawat selama 11 hari perawatan tidak ada perbaikan, karena itu anak dikirim ke RS Dr. Sardjito dengan diagnosis Tbc milier dan hepatitis akut, dalam terapi INH, Rifampisin, dan Cursil. Pada anamnesis riwayat penyakit dahulu ditemukan batuk lama disangkal, batuk darah disangkal, sakit kuning disangkal. Riwayat penyakit keluarga adik ibunya (dewasa) menderita Tbc dan mendapat pengobatan 6 bulan, tinggal satu rumah dengan keluarga penderita.

Pada pemeriksaan ditemukan keadaan umum lemah, kompos mentis, tampak ikterik, gizi kurang. Tanda vital: tekanan darah 110/80 mmHg, nadi 104 x/mnt, respirasi 24 x/mnt, suhu 36,8°C. Pada leher kelenjar limfe tidak teraba, tidak ada kaku kuduk. Dada simetris, tidak ada ketinggalan gerak. Pada pemeriksaan dada ditemukan suara perfusi sonor, suara dasar vesikular, tidak didapatkan suara tambahan. Pada jantung tidak terdapat kelainan. Perut supel, tidak teraba kelenjar limfe bising usus normal. Hati dan limpa tidak teraba. Anggota gerak akral hangat, perfusi jaringan baik, tidak ada edema dan sianosis. Kepala: konjungtiva tidak anemis, sklera ikterik. Diagnosis sementara penderita ini: Tuberkulosis milier dan hepatitis (curiga *drug induced*) dengan DD hepatitis viral, tuberkulosis hepar/saluran empedu). Pemeriksaan penunjang setelah penderita masuk: Hb 11 g/dl, angka leukosit 8500/mm<sup>3</sup> (E 2%, S 82%, L 12%, M 4%). Trombosit 558000/mm<sup>3</sup>, LED 79/jam I, 104/jam II, SGOT 51 IU/I, SGPT 61 IU/I, Bilirubin total 10,5 mg/dl, bilirubin direk 6,1 mg/dl, ALP 61 IU/I, JGT 124 IU/I, HBsAg dan IgM anti HAV negatif, sterkobilin tinja (+) 3x pemeriksaan. Urin: dalam batas normal. BTA (-) 3x pemeriksaan. Foto dada: tuberkulosis milier, USG Abdomen: struktur hepar normoekhoik, obstruksi parsial sistem biliar. Tes tuberkulin (+). Diagnosis dipastikan tuberkulosis milier, hepatitis tipe kolestatik, gizi kurang. Penderita diberi terapi: INH 10 mg/kgbb/hr, Rifampisin 15 mg/kgbb/hr, Ethambutol 15 mg/kgbb/hr, Pirazinamid 20 mg/kgbb/hr untuk dua bulan, selanjutnya INH 10 mg/kgbb/hr, Rifampisin 15 mg/kgbb/hr, Ethambutol 15 mg/kgbb/hr selama 7 bulan. Untuk hepatitisnya diberikan asam ursodeoxykolat (urdafolk) 8 mg/kgbb/hr dan Cursil 2 x 1 kapsul.

Setelah mendapat terapi selama satu minggu kondisi penderita membaik, ikterus berkurang, nafsu

makan meningkat dan pemeriksaan laboratorium Hb 11,9 g/dl, leukosit 5.600/mm<sup>3</sup> (S 62%, L 31%, M 7%), trombosit 388.000/mm<sup>3</sup>, SGOT 31 IU/I, SGPT 37 IU/I, ALP 64 IU/I, JGT 114 IU/I, bil total 4,3 mg/dl, bil direk 2,7 mg/dl.

Tiga minggu setelah terapi Hb 12,9 g/dl, leukosit 9.800/mm<sup>3</sup> (E 7%, S 63%, L 28%), SGOT 29 IU/I, SGPT 23 IU/I, ALP 72 IU/I, JGT 90 IU/I, bil total 2,3 mg/dl, bil direk 1,4 mg/dl. LED 60/jam I. Penderita dibolehkan pulang setelah tiga minggu perawatan dan kontrol 1 bulan. Pengobatan dilanjutkan rawat jalan.

## PEMBAHASAN

Populasi *Micobakterium tuberkulosa* banyak terdapat di paru, karena sebagian besar infeksi Tbc terjadi melalui udara (*droplet infection*). Penyebaran melalui aliran darah dapat mencapai tulang, sendi, ginjal, selaput otak, saluran pencernaan, hepar dan saluran empedu. Tuberkulosis milier biasanya terjadi 6-12 bulan setelah fokus primer di paru dengan penyebaran melalui aliran darah<sup>10</sup>. Undani (1983) melakukan penelitian dari 100 anak yang menderita tuberkulosis, ternyata pada 7 di antaranya ditemukan lesi pada hepar dan saluran empedu setelah dilakukan biopsi<sup>11</sup>.

Gejala klinik tuberkulosis pada anak yang tidak khas (antara lain: demam tidak tinggi, sering batuk/pilek, nafsu makan berkurang, berat badan menurun tanpa sebab yang jelas, keringat malam dan adanya pembesaran kelenjar limfe superfisial yang tidak nyeri) sering menyulitkan penegakan diagnosis. Gejala-gejala yang timbul pada penderita ini pada 4 minggu dan kemudian kambuh lagi pada 3 minggu sebelum dirujuk ke RS Dr. Sardjito dan disimpulkan sebagai demam tifoid, sangat mungkin sebenarnya adalah manifestasi tidak khas dari tuberkulosis (*typhoid type tuberculosis*). Kecurigaan akan tuberkulosis pada keadaan klinis yang tidak khas selalu harus diingat mengingat Indonesia adalah negara dengan prevalensi tuberkulosis tertinggi nomor tiga di dunia.

Gejala klinis yang spesifik pada tuberkulosis milier tergantung pada organ yang terkena. Pada penderita ini terdapat ikterus dengan peningkatan transaminase hati. Pada waktu pertama kali datang penderita dicurigai menderita *drug induced hepatitis* oleh karena telah mendapat pengobatan INH dan Rifampisin selama dua minggu. Mekanisme

reaksi obat terhadap hati bermacam-macam: sitotoksik, kolestasis, dan campuran<sup>12</sup>. INH biasanya menimbulkan reaksi sitotoksik (*toxic reaction*) dengan melalui reaksi enzimatis sehingga akan mengganggu sistem sitokrom P450, dengan tanda peningkatan transaminase hati<sup>12</sup>. Pada penderita ini terjadi peningkatan transaminase hati walaupun tidak begitu tinggi. Di pihak lain rifampisin menimbulkan reaksi tipe kolestasis yang biasanya ditandai dengan munculnya ikterus yang lebih awal, pruritus oleh karena adanya hambatan aliran empedu, dan peningkatan fosfatase alkali, JGT<sup>12</sup>. Pada penderita ini mula-mula diduga terjadi reaksi gabungan oleh kedua obat yang telah diberikan, tetapi setelah kedua macam obat tersebut diteruskan dan bahkan ditambah pirazinamid dan etambutol keadaan klinis dan laboratorium membaik (ikterus berkurang, bilirubin dan transaminase hepar menurun); ini menunjukkan kemungkinan *drug induced* hepatitis sementara dapat disingkirkan. Untuk kemungkinan ikterusnya disebabkan oleh hepatitis virus A atau B, dari anamnesis tidak ditemukan faktor risiko dan uji serologis hasilnya negatif, sedangkan hepatitis C jarang menimbulkan manifestasi yang akut. Untuk hepatitis D biasanya penularan terjadi di daerah dengan insidensi tinggi dan dalam satu lingkungan keluarga atau kontak erat, sedangkan di daerah dengan insidensi rendah sering terjadi lewat parenteral. Hepatitis D biasanya merupakan superinfeksi dari hepatitis virus B dan manifestasi klinisnya lebih berat (fulminant hepatitis). Pada penderita ini tidak ditemukan faktor risiko maupun kontak dengan penderita hepatitis D. Hepatitis virus E penularan dan manifestasi klinisnya hampir sama dengan hepatitis virus A, tetapi lebih berat. Seharusnya untuk memastikan kelainan hati pada penderita ini dilakukan biopsi, tetapi tindakan ini sangat invasif sehingga tidak dilakukan. Pengobatan untuk hepatitis pada penderita ini adalah urdalfak yang mempunyai efek anti peradangan dan koleretik (melancarkan aliran bilirubin) dan Cursil sebagai hepatoprotektor, serta vitamin A, D, E, dan K (supradek). Tiga minggu setelah terapi terjadi perbaikan parameter-parameter hati.

## SIMPULAN DAN SARAN

Telah dilaporkan satu kasus tuberkulosis milier dengan hepatitis tipe kolestasis pada seorang anak

perempuan umur 12 tahun, yang dirawat inap di RS Dr. Sardjito selama tiga minggu. Kasus ini merupakan kasus jarang. Diagnosis tuberkulosis milier didasarkan atas gejala klinis: demam, batuk, nafsu makan menurun, berat badan kurang serta kontak person Tbc positif, LED meningkat, uji tuberkulin (+), dan foto Ro dada. Hepatitis tipe kolestasis ditegakkan berdasarkan gejala klinis ikterik, peningkatan transaminase hati, bilirubin total dan direk yang meningkat, serta USG abdomen adanya obstruksi parsial sistem biliar. Penderita diberi terapi antituberkulosis: INH 10 mg/kgbb/hr, Rifampisin 15 mg/kgbb/hr, Pirazinamid 20 mg/kgbb/hr dan Ethambutol 15 mg/kgbb/hr untuk 2 bulan, selanjutnya INH 10 mg/kgbb/hr, Rifampisin 15 mg/kgbb/hr, Ethambutol 15 mg/kgbb/hr selama 7 bulan. Untuk hepatitisnya diberikan asam ursodeoxykolat 8 mg/kgbb/hr, Cursil 2 x 1 kapsul serta vitamin A, D, E, dan K (supradek 1 x 1 tablet) sampai gejala klinis hilang. Penderita mengalami perbaikan setelah dilakukan evaluasi terapi selama tiga minggu perawatan. Selanjutnya dilakukan pengobatan rawat jalan.

Mengingat gejala klinis tuberkulosis anak tidak khas, antara lain dapat mirip penderita demam tifoid, sedangkan Indonesia merupakan negara dengan prevalensi tuberkulosis tertinggi ketiga di dunia, maka DD Tbc anak tidak boleh dilupakan bila kita menghadapi penderita dengan gejala yang tidak khas, lebih-lebih bila ada kontak person. Adanya kontak person bukan saja sangat mendukung diagnosis, bahkan menuntut terapi profilaktik primer meskipun anak tidak menunjukkan gejala sakit Tbc.

## KEPUSTAKAAN

1. Rahayu NN. Berbagai masalah diagnosis dan tatalaksana tuberkulosis anak. Dalam: Perkembangan dan masalah pulmonologi anak saat ini, 1994, FK. UI, Jakarta.
2. Omma R. Pemeriksaan penunjang dalam tuberkulosis anak. Dalam: Simposium respirologi masa kini, 1998, FK UNPAD, Bandung.
3. George F. Extrapulmonary tuberculosis excluding the central nervous system. In: Milton D, Rob R. editors. Tuberculosis clinical management and new challenges. Mc. Graw-Hill, 1995: 173-83.
4. Insselman, Pinneda R, Miller FJ. et al., Intrathoracic paediatric tuberculosis. Tubercle and Lung Disease 1993; 74: 261-66.

5. Stroke JR, Jacobs R, Gereb I. Resurgence of tuberculosis in children. *J. Pediatr* 1995; 120: 846-48.
6. Richard F. Pediatric tuberculosis. In: Milton D, Rob R. editors. *Tuberculosis clinical management and new challenges*. Mc. Graw-Hill 1995: 129-42.
7. American thoracic society. *Diagnosis standar and clasification of tuberculosis*. American Rev. Resp. Dis. 1990; 142: 725-35.
8. John H, Wooding C. The radiographic feature of pulmonary tuberculosis. *American J. Respirol* 1986; 121: 352-54.
9. Hilas S. Complication of treatment. In: Milton D, Rob R editors. *Tuberculosis clinical management and new challenges*. Mc. Graw-Hill 1995; 209-14.
10. Kendig S, Edwin L. *Disoder of respiratory tract in children*. Philadelphia: Saunders, 1990; 785-90.
11. Undani, Miller FJ. *Tuberculosis in children evolution, epidemilogy, treatment and prevention*. Churchill-Livingstone 1983; 215-18.
12. William M. Drug induced hepatotoxicity. *New Engl J Med*. 1995; 26: 1118-25.