

LAPORAN AKHIR
PENELITIAN DOSEN UTAMA



**PERANAN PEWARNAAN BASIL TAHAN ASAM
BIOPSI JARINGAN DALAM RANCANGAN MODEL SKORING
PENEGAKAN DIAGNOSIS TUBERKULOSIS EKSTRA PARU**

TIM PENGUSUL

- Ketua** Dr. Sadeli Masria., dr., SpMK., MS., DMM
Anggota 1. Dr. Yani Triyani., dr., SpPK., MKes NIDN 0406067305
2. Dr. Maya Tejasari, dr., M.Kes NIDN 0430127005
3. Wida Purbaningsih., dr., MKes NIDN 0430127005
Mahasiswa 1. Titi Fadhillah Dukomalamo NPM 10100115161
2. Linda Junaedi NPM 10100115202
3. Galih Nadhova NPM 10100115071

**LEMBAGA PENELITIAN DAN PENGABDIAN PADA MASYARAKAT
UNIVERSITAS ISLAM BANDUNG
AGUSTUS 2018**

**HALAMAN PENGESAHAN LAPORAN AKHIR PENELITIAN DOSEN
UTAMA**

Judul Penelitian : Peranan Pewarnaan Basil Tahan Asam
Biopsi Jaringan Dalam Rancangan Model Skoring
Penegakan Diagnosis Tuberkulosis Ekstra Paru

Ketua Peneliti

a. Nama Lengkap : Dr. Sadeli Masria., dr., SpMK., MS., DMM
b. NIP/NIK : D.15.0.676
c. NIDN : -
d. Jabatan Fungsional : Lektor Kepala
e. Fakultas : Kedokteran
f. No HP : 08122163202
g. Alamat email : Sadelimasria1945@gmail.com

Anggota Peneliti

No	Nama Lengkap	NIDN/NPM	Fakultas/Program Studi
1	Dr. Yani Triyani., dr., SpPK., MKes	0406067305	Kedokteran
2	Dr. Maya Tejasari, dr., M.Kes	0430127005	Kedokteran
3	Wida Purbaningsih., dr., MKes	0430127005	Kedokteran
4	Titi Fadhilah Dukomalamo	10100115161	Kedokteran
5	Linda Junaedi	10100115202	Kedokteran
6	Galih Nadhoha	10100115202	Kedokteran

RINGKASAN

PERANAN PEWARNAAN BASIL TAHAN ASAM BIOPSI JARINGAN DALAM RANCANGAN MODEL SKORING PENEGAKAN DIAGNOSIS TUBERKULOSIS EKSTRA PARU

Infeksi tuberkulosis (TB) sampai saat ini masih menjadi masalah utama dunia karena kasus baru yang terus meningkat setiap tahunnya dan masalah angka kematiannya yang masih tinggi. Berdasar atas perkiraan jumlah penduduk Indonesia \pm 250 juta, setiap tahun ditemukan 1 juta lebih kasus TB paru baru dengan angka kematian sebesar 100.000 orang/tahun atau 273 orang per hari. Hasil survei menempatkan Indonesia pada peringkat kedua dengan kasus TB terbanyak di dunia setelah India. Dengan data ini berarti Indonesia saat ini dalam kondisi darurat TB yang dapat menyerang organ paru dan organ lain seperti limfadenitis, meningitis, peritonitis, mastitis, dan lain sebagainya yang dikenal sebagai TB ekstraparu (TBEP).

“Penemuan kasus” merupakan langkah penting dalam program pemerintah untuk meningkatkan kesembuhan penyakit TB melalui dinas kesehatan Pemerintah berupaya menggandeng semua pihak untuk terus mencari kasus TB paru dengan pemeriksaan sputum menggunakan pemeriksaan bakteriologis pewarnaan basil tahan asam (BTA) dan standar baku emas kultur BTA. Berbeda halnya dengan TB paru, penemuan kasus dan diagnosis infeksi TBEP sulit ditegakkan di lapangan karena tidak semua layanan primer dapat melakukannya. Hal ini dikarenakan pemeriksaan bakteriologis dari bahan pemeriksaan jaringan memerlukan tindakan invasif dan memerlukan peralatan khusus. Berdasar atas Peraturan Menteri Kesehatan no. 67 tahun 2016 tentang penanggulangan TB, diagnosis TBEP dilakukan dengan memperhatikan pemeriksaan klinis, bakteriologis, dan atau histopatologis dari contoh uji yang diambil dari organ tubuh yang terkena (biopsi), namun dalam pelaksanaannya hal ini belum sepenuhnya dapat dilakukan. Tujuan penelitian ini menganalisis gambaran histopatologis, pemeriksaan bakteriologis pewarnaan BTA (dengan metode Ziehl Neelsen) dari contoh uji biopsi jaringan dihubungkan dengan gejala klinis dalam upaya membantu penegakan diagnosis dan pembuatan parameter rancangan model skoring TBEP.

Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Al Islam Bandung dan Lab Biomedik FK Unisba dengan melakukan pembuatan ulang sediaan dengan pewarnaan BTA dari blok parafin contoh uji jaringan hasil biopsi seluruh kasus yang diduga TBEP di Laboratorium RS Al Islam Bandung selama tahun 2017 yang sebelumnya sudah diperiksa secara histopatologi dengan pewarnaan *hematoxilin eosin*. Hasil pembacaan dianalisis nilai positività pewarnaan BTA metode Ziehl Neelsen dihubungkan dengan gejala klinis dan pemeriksaan histopatologi dalam membantu menegakkan diagnosis infeksi TBEP.

Untuk diseminasi hasil penelitian ini akan dipublikasikan pada jurnal ilmiah dan seminar baik nasional maupun internasional.

PRAKATA

Bismillahirrahmanirrahiim,

Assalaamu'alaikum warahmatullaahi wabarakaatuh

Alhamdulillah, segala puji dan syukur yang tiada habisnya penulis panjatkan ke hadirat Allah Subhaanahuwata'ala yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga laporan akhir ini dapat diselesaikan.

Penulis menyadari bahwa penyusunan laporan akhir ini terlaksana berkat bimbingan, arahan, dan bantuan berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada yang terhormat Prof.Dr. Ieva B Akbar, dr., AIF, yang telah memberi kesempatan untuk melaksanakan penelitian Hibah Internal FK Unisba.

Ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis sampaikan kepada tim penelitian kami di Departemen/SMF Patologi Klinik di RS Al Islam Bandung, Rita Herawati, dr., SpPK., MKM dan Edi Gunadi AMd Analis Kesehatan atas kerjasama dan bantuannya dalam menyelesaikan penelitian ini. Semoga Allah SWT senantiasa memberikan rahmat, kesehatan dan pahala yang berlimpah.

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada Adzan Fitri, SSi di Lab Biomedik FK Unisba yang telah membantu dalam penelitian ini.

Semoga laporan akhir ini dapat menjadi tambahan sumber motivasi bagi para peneliti supaya selalu mendapatkan semangat dan kemampuan untuk terus berkarya dan dalam penelitian dan publikasi sebagai pelaksanaan Tri Dharma Perguruan Tinggi

Semoga Allah senantiasa melimpahkan rahmat dan karuniaNya kepada kita semua. Amin ya rabbalalamin.

Wassalammu alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Tim Peneliti



DAFTAR ISI

Halaman Pengesahan	2
Daftar Isi	3
Ringkasan	4
BAB 1. Pendahuluan	5
BAB 2. Tinjauan Pustaka	10
BAB 3. Metode Penelitian	
BAB 4. Hasil yang Dicapai	14
BAB 5. Kesimpulan dan Saran	19
Daftar Pustaka	18
Lampiran 1 Instrumen Penelitian	19
Lampiran 2 Log Book Penelitian	21
Lampiran 3 Justifikasi Anggaran Penelitian	



DAFTAR TABEL

DAFTAR GAMBAR

DAFTAR LAMPIRAN

BAB 1 PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Penelitian

Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2015 belum ada satu negara pun yang bebas TB, lebih dari 9 juta kasus baru TB di dunia setiap tahunnya, dan total sekitar 15 juta kasus TB. Lebih dari 1,7 juta orang meninggal akibat TB di dunia dan sepertiga penduduk dunia pernah tertular TB tanpa gejala (TB laten). India menempati urutan pertama dan Indonesia dengan penduduk sekitar 250 juta sekarang berada pada ranking kedua negara dengan beban TB tertinggi di dunia. Estimasi prevalensi dan angka kematian TB per tahun sebesar 281.187 dan 27 per 100.000 penduduk pada tahun 2014.¹

Jumlah kasus TB di Indonesia yang masih saja tinggi disebabkan oleh banyak faktor yang berperan, mulai dari respons imunologis pejamu, kemampuan MTB menghindari perlawanan sistem imunitas pejamu, koinfeksi yang memperberat (seperti *human immunodeficiency virus*, diabetes melitus, malnutrisi, dan lain-lain), faktor lingkungan dan gaya hidup (merokok dan lain-lain), ketidakpatuhan minum obat antituberkulosis, serta kegagalan terapi baik karena resistensi obat maupun penegakan diagnosis TB yang tidak tepat.^{2,3}

Selain TB paru, di negara berkembang dengan insidensi dan prevalensi TB yang tinggi berdasarkan data dari Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Bandung, ditemukan 10,8% infeksi TB ekstraparu antara lain limfadenitis, meningitis, peritonitis, mastitis, osteomielitis, kulit, dan lain-lain.⁴ Diagnosis pasti infeksi TB ekstraparu (TBEP) ditegakkan berdasarkan pemeriksaan klinis, bakteriologis, dan atau histopatologis dari contoh uji yang diambil dari organ tubuh yang terkena (biopsi). Namun, berbeda dengan pemeriksaan bakteriologis pada TB paru, pemeriksaan bakteriologis pewarnaan BTA dan pemeriksaan standar baku emas kultur BTA dari jaringan belum rutin dilakukan.⁵ Hal ini dikarenakan pemeriksaan bakteriologis dari bahan pemeriksaan jaringan tidak mudah dilaksanakan seperti halnya pada bahan sputum karena memerlukan peralatan yang lebih khusus (seperti mikrotom).

Berdasarkan penelitian Chand dkk.⁶ dari 550 bahan biopsi aspirasi jarum halus kelenjar limfe dengan pewarnaan Ziehl Neelsen merupakan teknik yang efektif

dan sederhana dengan tingkat akurasi yang tinggi dalam mendiagnosis limfadenitis TB. Meskipun dengan berbagai keterbatasan, *fine needle aspiration biopsy* (FNAB) ditambah dengan pewarnaan metode Ziehl Neelsen harus dijadikan pilihan pertama pada kasus dengan limfadenopati di negara berkembang dengan tingkat prevalensi tinggi tuberkulosis.⁶

Nassaji dkk.⁷ dalam penelitiannya berdasaratas jumlah basil dalam spesimen biopsi yang rendah, sampel yang kurang memadai, dan distribusi bakteri yang tidak merata dalam jaringan, melakukan penelitian yang bertujuan menganalisis penggunaan pewarnaan BTA dari spesimen biopsi dengan peradangan granulomatosa khas pada pasien TB ekstraparu untuk membantu diagnosis TBEP. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis pewarnaan BTA metode Ziehl-Neelsen blok parafin bagian dari berbagai jaringan tubuh pasien. Dari 226 biopsi jaringan pasien dengan TBEP menunjukkan peradangan granulomatosa khas. Jenis TBEP yang paling umum adalah pleura diikuti oleh vertebral dan kelenjar getah bening. Pada penelitian ini ditemukan sebanyak 46% BTA positif berasal dari pasien dengan riwayat TB paru positif. Jumlah BTA positif terbanyak berasal dari TB pleura (35,2%) dan yang paling sedikit adalah TB tulang dan sendi (4,8%). Penelitian ini menunjukkan hubungan yang signifikan antara infeksi TBEP dan TB paru BTA positif ($p=0,042$), penemuan BTA positif dengan pewarnaan ZN dari spesimen jaringan berhubungan dengan riwayat tuberkulosis paru. Pewarnaan BTA metode ZN meskipun sensitivitas rendah, namun metode ini harus dilakukan secara rutin pada pasien yang diduga TBEP terutama di negara berkembang karena peralatan laboratorium yang canggih tidak tersedia.⁷

Diagnosis yang akurat dan penatalaksanaan TBEP masih menjadi tantangan karena mempunyai proses patologi yang mirip dengan penyakit lain serta memberikan hasil pemeriksaan fisis dan laboratorium yang inkonsisten. Diagnosis sering sulit ditegakkan dan sering memerlukan biopsi yang merupakan tindakan invasif. Diharapkan dengan anamnesis, pemeriksaan fisis, pemeriksaan BTA dari FNAB dan PCR dapat membantu menegakkan diagnosis lebih dini. Jumlah BTA pada pemeriksaan BTA metode ZN yang berasal dari bahan sputum untuk menegakkan diagnosis TB paru dilaporkan dengan menggunakan skala *international union against tuberculosis and lung disease* (IUATLD), dengan derajat positivitas +1, +2, dan +3 sesuai dengan jumlah BTA yang ditemukan tiap lapang pandang mikroskop

cahaya dengan pembesaran 1000 kali. Pemeriksaan BTA dari jaringan berbeda dengan pemeriksaan BTA yang berasal sputum, belum ada skala yang baku digunakan untuk menilai derajat positivitasnya, sehingga masih memerlukan penelitian lebih lanjut.

Tes tuberkulin atau *interferon-gamma release assay* (IGRAs) serum dapat menentukan paparan *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) pada pasien tersebut, tetapi tidak dapat membedakan antara TB aktif dan laten. Kultur masih tetap menjadi baku emas, tetapi memerlukan waktu 8-10 minggu untuk mendapatkan hasil dan sensitivitasnya bergantung pada *host* dan sumber spesimen. Kultur darah, kultur urin, dan kultur cairan tubuh lainnya diperiksa bertujuan menegakkan diagnosis. Spesimen yang paling sering TBEP termasuk kelenjar getah bening, peritoneum, dan ileosekal, heptosplenik, genitourinari, sistem saraf pusat (SSP), dan daerah muskuloskeletal.^{8,9}

Berdasarkan latar belakang di atas di Rumah Sakit Al Islam Bandung yang merupakan Rumah Sakit mitra FK Unisba dan banyak melayani analisis sitologi untuk pasien infeksi dari Bagian Bedah belum melakukan secara rutin pewarnaan metode Ziehl Neelsen dari jaringan/blok parafin hasil biopsi. Padahal daerah Bandung merupakan daerah dengan angka kejadian infeksi TB yang cukup tinggi di Jawa Barat. Tujuan penelitian ini menganalisis penggunaan pewarnaan BTA dengan metode Ziehl Neelsen dari spesimen biopsi jaringan (blok parafin) pada pasien yang diduga TB ekstraparu dan menilai hubungan berbagai derajat positivitasnya dengan gejala klinis untuk membantu penegakan diagnosis TB ekstraparu.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah pada penelitian ini dirumuskan sebagai berikut:

1. bagaimana gambaran hasil pewarnaan BTA pada jaringan biopsi penderita TB ekstraparu berdasar atas derajat positivitas di RS Al Islam ?
2. bagaimana gambaran hasil pemeriksaan histopatologis pada jaringan biopsi penderita TB ekstraparu di RS Al Islam ?
3. bagaimana gambaran gejala klinis penderita TB ekstraparu berdasar atas derajat positivitas di RS Al Islam ?

4. apakah terdapat hubungan derajat positività pewarnaan BTA dengan hasil pemeriksaan histopatologis jaringan hasil biopsi penderita TB ekstraparu di RS Al Islam ?
5. apakah terdapat hubungan derajat positività pewarnaan BTA jaringan biopsi dengan gejala klinis pada penderita TB ekstraparu di RS Al Islam ?
6. apakah terdapat hubungan pemeriksaan histopatologis jaringan biopsi dengan gejala klinis pada penderita infeksi TB ekstraparu selama tahun 2016 di RS Al Islam Bandung?
7. apakah terdapat hubungan derajat positività pewarnaan BTA dan gejala klinis dengan hasil pemeriksaan histopatologis jaringan hasil biopsi penderita TB ekstraparu di RS Al Islam?
8. apakah dapat dirumuskan rancangan parameter derajat positività pewarnaan BTA jaringan biopsi pada penderita TB ekstraparu?
9. apakah pewarnaan BTA jaringan biopsi, pemeriksaan histopatologis dan gejala klinis dapat dijadikan parameter rancangan model skoring untuk diagnosis TB ekstraparu?

BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit kronik yang disebabkan oleh spesies *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) yang terdiri atas *M. tuberculosis* (Mtb), *M. canettii*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. bovis*, *M. caprae*, dan *M. pinnipedii*. Dari spesies MTBC tersebut *M. tuberculosis* merupakan salah satu penyebab utama kematian akibat infeksi di dunia. Penyakit ini dapat menyerang semua organ tubuh, namun yang paling banyak menyerang organ paru.

Mycobacterium tuberculosis (MTB) merupakan bakteri batang, berukuran 1–10 µm (umumnya 3–5 µm dengan lebar 0,2–0,6 µm), tidak bergerak, dan tidak memiliki spora. *Mycobacterium* tumbuh sangat lambat dan bersifat sangat hidrofobik yang disebabkan oleh dominannya komponen struktur dinding sel yang kaya akan lipid (50–60% dari seluruh berat keringnya) yang berperan sebagai cadangan energi.³

2.2 Patogenesis Tuberkulosis

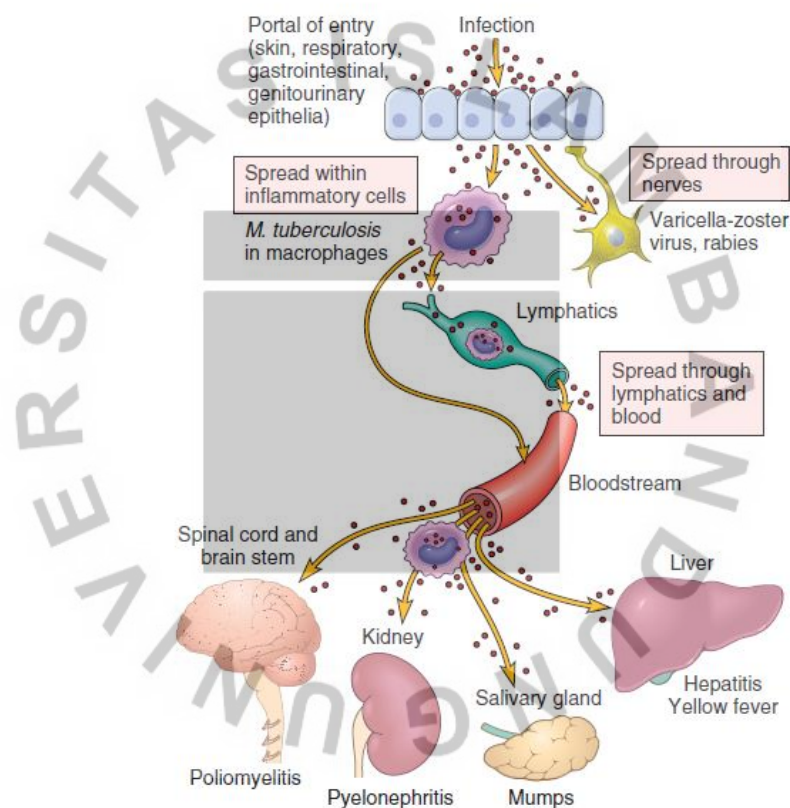
Infeksi *M. tuberculosis* dimulai dengan fagositosis basil oleh antigen-presenting sel fagosit dalam paru-paru termasuk makrofag alveolar dan sel dendrit. Pengenalan pola molekul *pathogen associated molecular pattern* (PAMPs) oleh reseptor pengenalan tertentu *pathogen recognition receptor* (PRRs) adalah pusat inisiasi dan koordinasi respons imun bawaan pejamu. *M. tuberculosis* diinternalisasi melalui reseptor yang berbeda juga mungkin memiliki nasib yang berbeda. Setelah *M. tuberculosis* masuk maka terjadi pengeluaran sitokin inflamasi dan kemokin yang berfungsi sebagai sinyal untuk infeksi. Monosit, neutrofil, dan limfosit bermigrasi ke situs fokal infeksi, tetapi sel-sel tersebut tidak dapat membunuh bakteri secara efisien. Proses selanjutnya apabila makrofag tidak mampu bertahan maka *M. tuberculosis* akan berkembang biak di dalam *phagosome* makrofag dan akhirnya menyebabkan nekrosis makrofag yang berakibat *M. tuberculosis* dapat berkembang biak secara ekstraseluler. Sementara itu, sel dendrit yang sudah mengenali *M. tuberculosis* akan bermigrasi ke kelenjar getah bening regional dan

mempresentasikan antigen *M. tuberculosis* kepada sel T (CD4+ dan CD8+). Sebagai responsnya, terjadi migrasi sel T kelenjar getah bening regional ke fokus infeksi yang dipandu oleh sitokin, sedangkan kemokin yang diproduksi oleh sel-sel yang terinfeksi melepaskan faktor sitotoksik dan menyekresi IFN- γ yang mengaktifkan makrofag. Akumulasi makrofag, sel T, dan sel inang lainnya (seldendrit, fibroblas, endotel, dan sel stroma) menyebabkan pembentukan granuloma di tempat infeksi. Sebagian besar *M. tuberculosis* mati dalam granuloma kaseosa dan perkembangan penyakit dapat dihentikan. Namun, patogen tidak benar-benar diberantas pada beberapa individu sehingga *M. tuberculosis* dapat tetap hidup dengan berbagai strategi yang efektif untuk menghindari respons imun sehingga dapat tetap hidup (dalam keadaan *nonreplicating/dormant*) dalam makrofag pejamu (infeksi TB Laten) sampai bertahan seumur hidup atau bertahun-tahun. Namun, dapat juga mengalami reaktivasi dan bahkan menyebar ke berbagai organ sehingga menyebabkan infeksi TB ekstraparu yang bergantung pada sistem imunitas pejamu.¹¹⁻¹⁴ Penyebaran MTB ke berbagai organ selain paru secara skematis dapat dilihat pada Gambar 2.1.

Sumber penularan infeksi TB adalah pasien TB paru dengan basil tahan asam (BTA) positif melalui percik relik dahak yang dikeluarkannya. Namun, bukan berarti bahwa pasien TB dengan hasil pemeriksaan BTA negatif tidak mengandung kuman dalam dahaknya. Hal tersebut dapat saja terjadi karena jumlah kuman yang terkandung dalam contoh uji ≤ 5.000 kuman/mL dahak sehingga sulit dideteksi melalui pemeriksaan mikroskopis langsung. Pasien TB paru dengan BTA negatif juga masih memiliki kemungkinan menularkan penyakit TB. Tingkat penularan pasien TB paru BTA positif adalah 65%, pasien TB paru BTA negatif dengan hasil kultur positif adalah 26%, sedangkan pasien TB dengan hasil kultur negatif dan foto toraks positif adalah 17%. Infeksi akan terjadi apabila orang lain menghirup udara yang mengandung percik relik dahak yang infeksius tersebut. Hal inilah yang menjadi dasar bahwa fokus penanggulangan TB di Indonesia kepada TB paru aktif dengan berbagai strategi. Salah satu strategi diantaranya strategi *directly observed strategy* (DOTS) dengan 5 komponen kunci termasuk penemuan kasus melalui pemeriksaan dahak mikroskopis yang terjamin mutunya. Pemeriksaan standar baku emas untuk TB paru adalah kultur biakan BTA.¹¹⁻¹⁴

Banyak faktor yang berperan seseorang menderita infeksi TB, mulai dari respons imunologis pejamu, kemampuan MTB menghindar dari perlawanan sistem

imunitas pejamu, terdapat koinfeksi yang memperberat (seperti HIV, DM, malnutrisi, dan lain-lain), faktor lingkungan serta gaya hidup (merokok dan lain-lain), ketidakpatuhan minum obat antituberkulosis, dan kegagalan terapi baik resistensi obat atau penegakan diagnosis TB yang tidak tepat. Selain TB paru, di negara berkembang dengan insidensi dan prevalensi TB yang tinggi, berdasar atas data dari Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Bandung, ditemukan 10,8% infeksi TB ekstraparu antara lain limfadenitis, meningitis, peritonitis, mastitis, osteomielitis, TB kulit dan lain-lain.⁴



Gambar 2.1 Penyebaran MTB ke Berbagai Organ Selain Paru Secara Skematis
Dikutip dari: McAdam Alexander¹³

2.3 Pemeriksaan Laboratorium untuk Menegakkan Diagnosis TB Ekstraparu

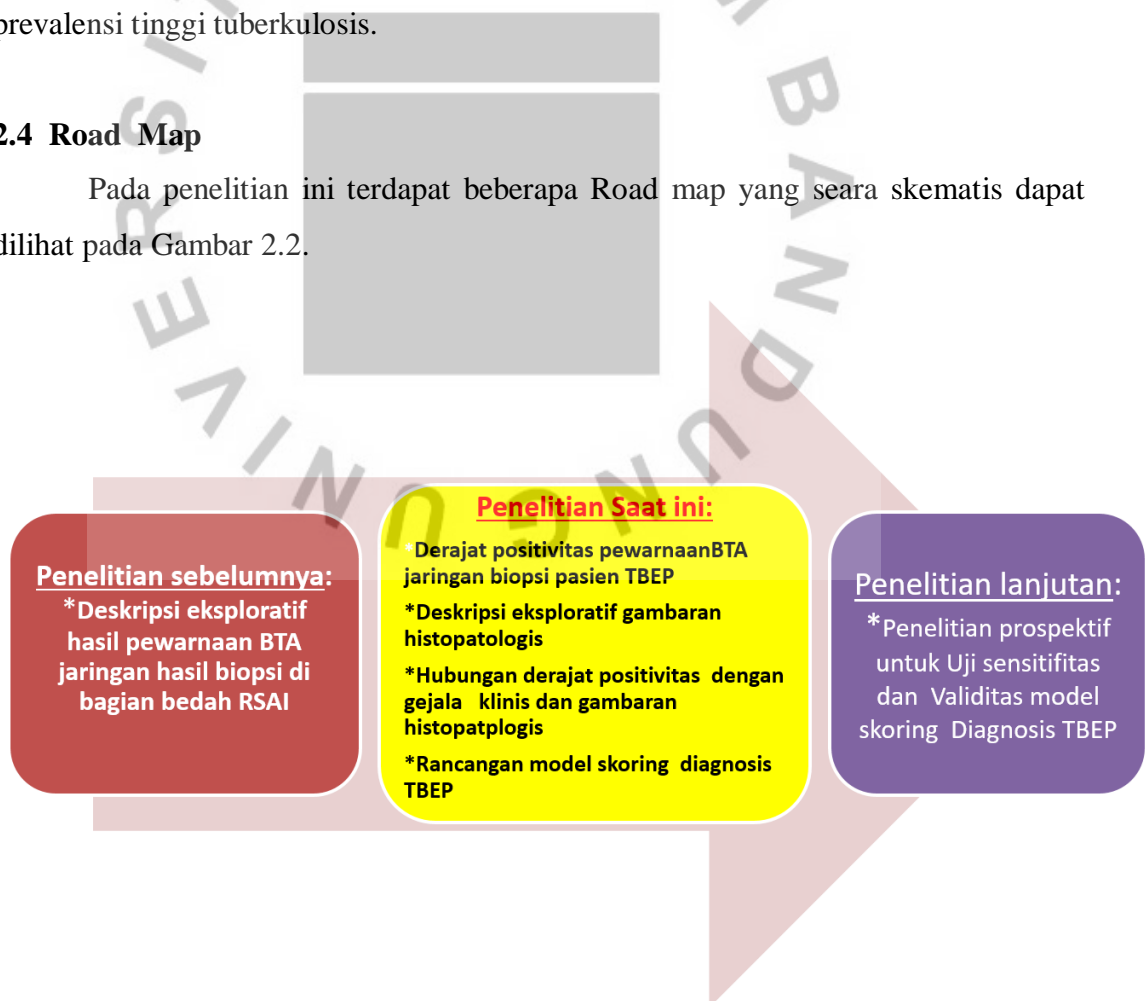
Berdasar atas Pedoman Penanggulangan TB yang dikeluarkan oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia bahwa diagnosis pasti pasien infeksi TB ekstraparu (TBEP) ditegakkan dengan pemeriksaan klinis, bakteriologis, dan atau histopatologis dari contoh uji yang diambil dari organ tubuh yang terkena (biopsi).

Namun, berbeda dengan pemeriksaan bakteriologis pada TB paru, pemeriksaan bakteriologis pewarnaan BTA metode Ziehl Neelsen dan pemeriksaan standar baku emas kultur BTA dari jaringan belum rutin dilakukan. Hal ini dikarenakan pemeriksaan bakteriologis dari bahan pemeriksaan jaringan tidak mudah seperti halnya pada bahan sputum, karena pemeriksaan histopatologis sampai menimbulkan gambaran khas infeksi TB di jaringan memerlukan waktu yang lamadan sangat dipengaruhi status imunologis pasien.⁸⁻¹²

Berdasar atas penelitian Chand dkk.⁶ ditemukan bahwa dari 550 bahan biopsi aspirasi jarum halus kelenjar limfe dengan pewarnaan BTA metode Ziehl Neelsen merupakan teknik yang efektif dan sederhana dengan tingkat akurasi yang tinggi dalam mendiagnosis limfadenitis TB. Meskipun dengan berbagai keterbatasan, FNAC ditambah dengan pewarnaan metode Ziehl Neelsen harus dijadikan pilihan pertama pada kasus dengan limfadenopati di negara berkembang dengan tingkat prevalensi tinggi tuberkulosis.

2.4 Road Map

Pada penelitian ini terdapat beberapa Road map yang seara skematis dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Skematis Roadmap Penelitian

BAB 3 TUJUAN DAN MANFAAT PENELITIAN

3.1 Tujuan Umum

Tujuan umum penelitian adalah merumuskan rancangan parameter derajat positività pewarnaan BTA jaringan biopsi dan kerangka model skoring untuk diagnosis TB ekstra paru.

Tujuan Khusus

Tujuan khusus penelitian ini adalah:

1. mendeskripsikan gambaran hasil pewarnaan BTA pada jaringan biopsi penderita TB ekstraparu berdasar atas derajat positività di RS Al Islam;
2. mendeskripsikan gambaran hasil pemeriksaan histopatologis pada jaringan biopsi penderita TB ekstraparu di RS Al Islam;
3. mendeskripsikan gambaran gejala klinis penderita TB ekstraparu berdasar atas derajat positività di RS Al Islam;
4. menganalisis hubungan derajat positività pewarnaan BTA dengan hasil pemeriksaan histopatologis jaringan hasil biopsi penderita TB ekstraparu di RS Al Islam;
5. menganalisis hubungan derajat positività pewarnaan BTA jaringan biopsi dengan gejala klinis pada penderita TB ekstraparu di RS Al Islam;
6. menganalisis hubungan pemeriksaan histopatologis jaringan biopsi dengan gejala klinis pada penderita infeksi TB ekstraparu selama tahun 2016 di RS Al Islam Bandung;
7. menganalisis hubungan derajat positività pewarnaan BTA dan gejala klinis dengan hasil pemeriksaan histopatologis jaringan hasil biopsi penderita TB ekstraparu di RS Al Islam;
8. merumuskan rancangan parameter derajat positività pewarnaan BTA jaringan biopsi pada penderita TB ekstraparu;
9. merumuskan parameter rancangan model skoring untuk diagnosis TB ekstraparu;

Urgensi Penelitian

Angkakejadian TB di dunia dan di Indonesia terus meningkat dari tahun ke tahun. Diagnosis pasti pasien infeksi TB ekstraparu (TBEP) masih sulit ditegakkan, hal ini dikarenakan pemeriksaan histopatologis untuk menegakkan infeksi TB dari bahan pemeriksaan jaringan memerlukan waktu yang lama sampai muncul yang hanya dimiliki oleh Rumah sakit dengan instalasi Patologi anatomi.

Angka kejadian TB di Indonesia terus meningkat dari tahun ke tahun. *Goldstandar* diagnosis pasti TBEP adalah kultur BTA dari jaringan, tetapi pemeriksaan bakteriologi ini masih sulit dilakukan karena membutuhkan waktu yang lama untuk menumbuhkan bakteri dari jaringan dan memerlukan keahlian serta peralatan yang khusus. Saat ini di RS Al Islam penegakan diagnosis TBEP menggunakan gambaran klinis dan histopatologis saja.

Target Temuan

Target dari penelitian ini adalah mendapatkan rancangan model skoring penegakan diagnosis tuberkulosis ekstraparu.

Luaran Penelitian

Luaran dari penelitian ini adalah diseminasi hasil penelitian dan publikasi di tingkat nasional dan internasional.

3.2 Manfaat terhadap Ilmu Pengetahuan

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah khasanah ilmu pengetahuan terutama tentang positivitas pewarnaan BTA jaringan untuk pembuatan rancangan model skoring penegakan diagnosis tuberkulosis ekstraparu.

BAB 4 METODE PENELITIAN

4.1 Subjek, Bahan dan Alat Penelitian

Subjek pada penelitian ini adalah pasien yang didiagnosis tuberkulosis ekstraparu oleh dokter bedah di Rumah Sakit Al-Islam Bandung.

Objek pada penelitian adalah jaringan hasil biopsi dari penderita tuberkulosis ekstraparu di Rumah Sakit Al-Islam Bandung

4.1.1 Bahan Penelitian

Bahan penelitian digunakan untuk:

- 1) pengolahan jaringan;
- 2) pembuatan sediaan histologis;
- 3) pewarnaan hematoxyllin eosin (HE);
- 4) pewarnaan basil tahan asam (BTA);
- 5) menilai gejala klinis dari rekam medis.

4.1.2 Alat Penelitian

Peralatan yang dipakaia adalah alat standard an reagen yang digunakan untuk:

- 1) Pembuatan sediaan histopatologis
- 2) Pewarnaan Hematoksilin Eosin (HE) sediaan histopatologis
- 3) Pewarnaan Basil Tahan Asam (BTA) sediaan histopatologis

4.2 Metode Penelitian

4.2.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan pendekatan *cross sectional*. Metode yang digunakan adalah observasi eksploratif terhadap jaringan hasil biopsi penderita tuberkulosis ekstraparu dengan menganalisis sensitivitas dan spesifitsitas terhadap pewarnaan BTA serta gambaran histopatologisnya. Selain itu juga dilakukan deskripsi eksloratif terhadap data gejala klinis penderita tuberkulosis ekstraparu serta analisis hubungannya dengan hasil pewarnaan BTA dan gambaran histopatologis.

4.2.2 Variabel Penelitian

Variabel bebas adalah derajat positività pewarnaan BTA

Variabel terikat adalah gambaran histopatologis dan gejala klinis

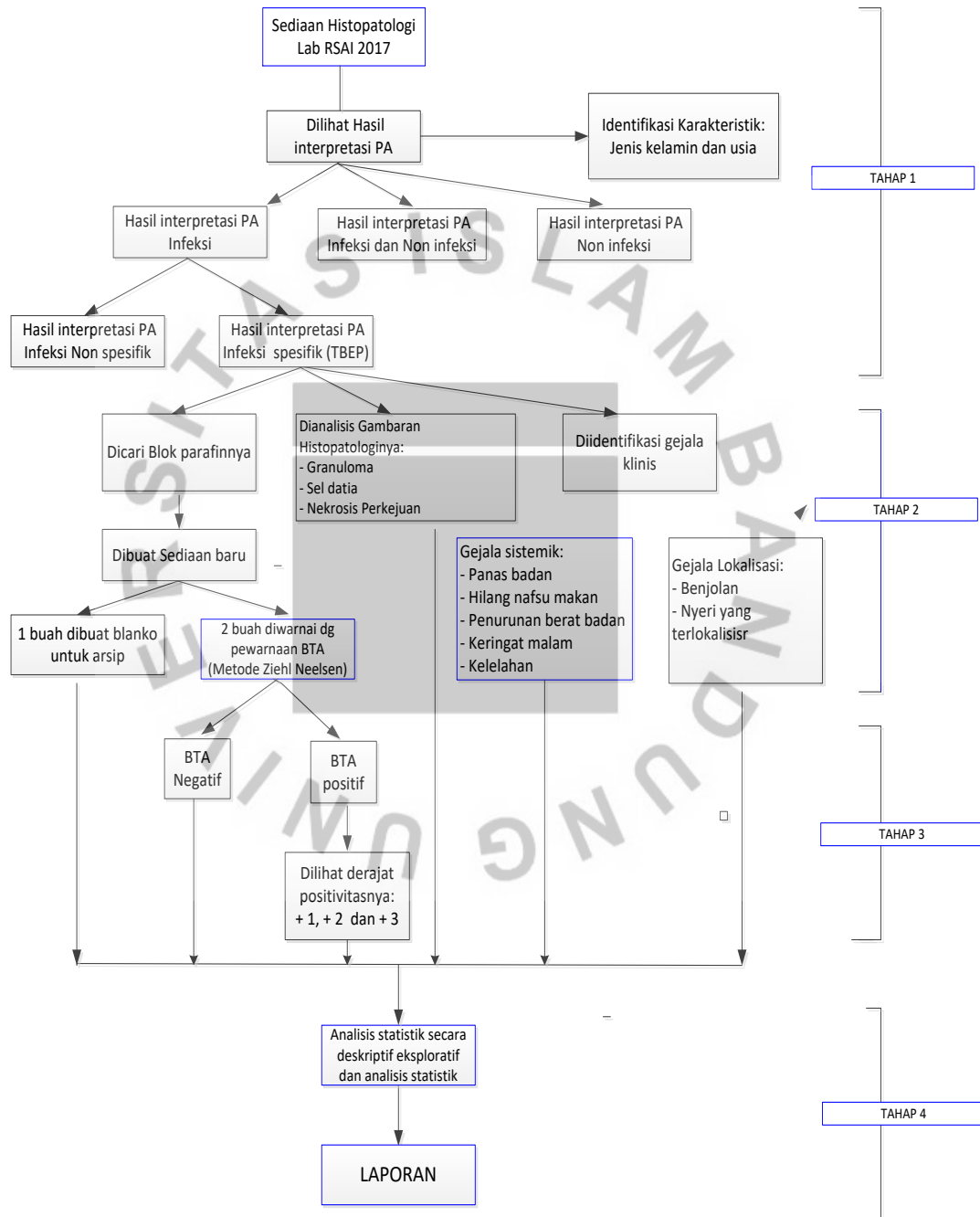
4.2.3 Definisi Operasional Variabel

No	Variabel	Definisi operasional	Kategori	Skala ukur
1.	TB ekstraparu	Pasien tuberkulosis ekstraparu pada penelitian merupakan pasien yang didiagnosis tuberkulosis ekstraparu oleh dokter bedah		Nominal
2.	Gejala klinis	Gejala klinis yang dinilai pada penelitian ini.	Gejala sistemik: Demam, Keringat malam, Penurunan Berat badan Gejala terlokalisasi: Nodul ekstraparu, Pemeriksaan radiologis	Nominal
3.	Gambaran patologi anatomi	hasil observasi ahli patologi dengan parameter ditemukannya sel datia langhans dan nekrosis perkijuan		Nominal
4.	Derajat positività	Derajat positività pewarnaan BTA jaringan pada penelitian ini akan ditentukan dengan memodifikasi klasifikasi derajat positività BTA pada sampel sputum menggunakan skala IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease)	negatif bila tidak ditemukan dalam 300 Lapang Pandang (LP) Scanty bila ditemukan 1–9 dalam 300 LP; +1 bila ditemukan 10–99 dalam 300 LP; +2 bila ditemukan 1–9 dalam setiap LP; + bila ditemukan >10 dalam setiap LP.	Ordinal

4.3 Prosedur Penelitian

Prosedur penelitian dapat dilihat dari diagram yang disajikan dalam Gambar

3.1.



Gambar 4.1 Diagram Prosedur Penelitian

4.4 Rancangan Analisis Data

Seluruh variabel pada penelitian ini merupakan data katagorik, sehingga tidak diperlukan uji normalitas data. Data akan disajikan dalam bentuk deskriptif serta dianalisis menggunakan uji asosiasi.

4.5 Implikasi Aspek Etik Penelitian

Penelitian ini mengikuti aspek-aspek etik sebagai berikut:^{9,8}

- 1) *respect for person* (menghormati harkat dan martabat manusia): menghormati jaringan yang digunakan merupakan suatu pemberian (*gift relationship*) yang dimanfaatkan untuk tujuan yang jelas demi kemajuan ilmu pengetahuan;
- 2) *beneficence* (bermanfaat) *non-maleficence* (tidak merugikan): penelitian ini tidak merugikan dan memberikan manfaat berupa manfaat ilmiah maupun praktis bagi umat manusia;
- 3) *justice* (keadilan): pada penelitian ini bahan biologi tersimpan dimanfaatkan untuk penelitian kesehatan yang sesuai sehingga dapat menghasilkan pengetahuan baru yang bermakna tentang suatu penyakit dan bermanfaat untuk diagnosis dan pengobatan pasien di kemudian hari.

Penelitian ini mendapat persetujuan komite etik FK UNISBA No. 362/Komite Etik.FK/XII/2017.

BAB 5 HASIL YANG DICAPAI

Penelitian “Peranan Pewarnaan Basil Tahan Asam Biopsi Jaringan Dalam Rancangan Model Skoring Penegakan Diagnosis Tuberkulosis Ekstra Paru dapat dilaksanakan sesuai jadwal yang telah direncanakan sebelumnya mulai bulan November 2017 di Rumah Sakit Al Islam Bandung.

Berdasarkan hasil pengamatan yang dilakukan, diperoleh data sebanyak 1307 blok parafin dari pasien yang dibiopsi selama tahun 2017.

Penelitian ini dilakukan 4 tahap:

Tahap 1 penelitian bertujuan untuk mengidentifikasi karakteristik jenis kelamin dan usia disertai diagnosis hasil interpretasi histopatologis pasien dari seluruh blok paraffin yang diperiksa selama tahun 2017, dengan melakukan analisis proporsi diagnosis penyakit infeksi, non infeksi-infeksi dan non infeksi. Selanjutnya blok paraffin dengan diagnosis histopatologis infeksi diidentifikasi lagi menjadi infeksi dengan diagnosis TB (spesifik proses) dan Non TB (Non spesifik proses).

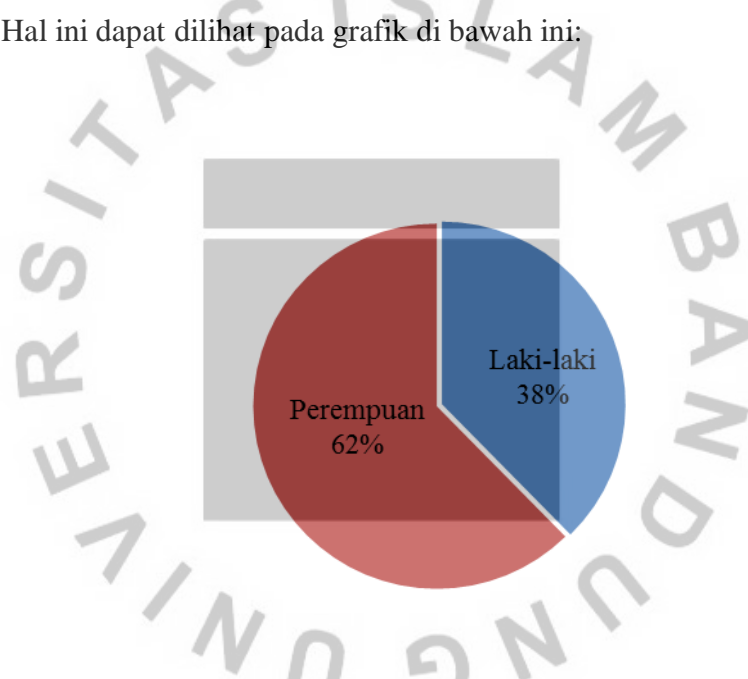
Tahap 2 penelitian ini melakukan pembuatan 3 preparat baru dari blok paraffin yang didiagnosis infeksi TB yang kemudian 2 preparat diwarnai dengan pewarnaan BTA metode Ziehl Neelsen dan 1 preparat disimpan sebagai arsip.

Tahap 3 penelitian ini melakukan pembacaan preparat yang telah diwarnai dg pewarnaan BTA dengan menggunakan mikroskop 1.000x menggunakan minyak emersi dan didokumentasi menggunakan kamera mikroskop (optilab) dengan perhitungan modifikasi skala IUATLD.

Tahap 4 penelitian ini mengumpulkan dan mengolah secara statistik dari data rekam medis untuk menilai karakteristik pasien, dihubungkan dengan derajat positivities preparat biopsi jaringan, gejala klinis penderita baik yang terlokalisir maupun yang sistemik dari semua pasien dengan diagnosis histopatologis infeksi dengan spesifik proses (TBEP).

Hasil Penelitian Tahap 1:

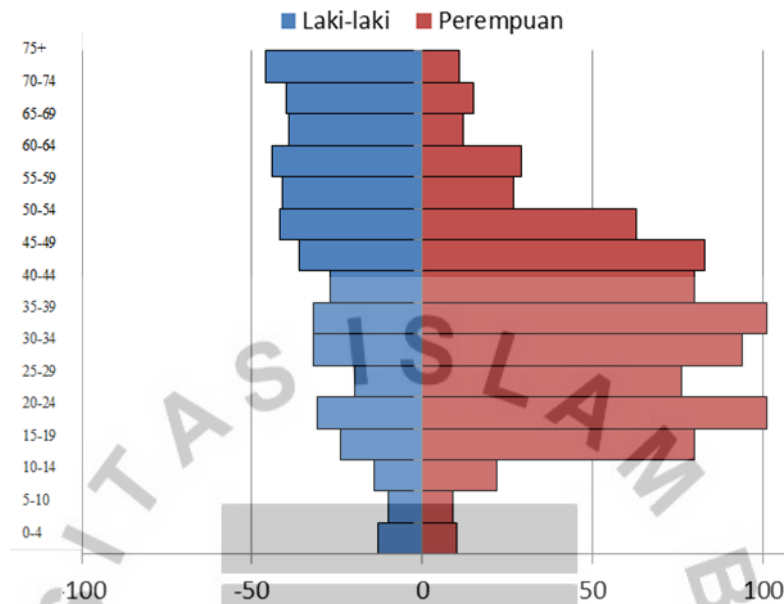
Diperoleh diagnosis histopatologis pasien dari seluruh blok paraffin sebanyak 1307 pasien yang dibiopsi selama tahun 2017. Setelah dilakukan pengecekan data, didapatkan 3 pasien dengan data diagnosis yang tidak lengkap, sehingga jumlah data diagnosis histopatologis yang diolah sebanyak 1304 pasien. Variabel yang diukur adalah jenis kelamin (perempuan dan laki-laki), diagnosis penyakit (infeksi, non infeksi, dan gabungan), serta kelompok usia (d disesuaikan dengan pengelompokan usia yang digunakan untuk piramida penduduk). Pengolahan data dilakukan dengan SPSS 24 dan didapatkan hasil pasien berjenis kelamin perempuan lebih banyak yaitu 813 pasien dibandingkan dengan pasien laki-laki (491 pasien). Hal ini dapat dilihat pada grafik di bawah ini:



Grafik 5.1 Proporsi Pasien yang Dibiopsi Berdasarkan Jenis Kelamin di RSI Al Islam Tahun 2017

Berdasarkan jenis kelamin perempuan di dua kelompok usia, yakni 25-29 tahun dan 35-39 tahun yang masing-masing sebesar 101 pasien. Sedangkan untuk jumlah pasien biopsi paling sedikit berada pada jenis kelamin laki-laki di kelompok usia 0-5 tahun sebanyak 5 orang. Secara keseluruhan, kelompok usia dengan jumlah pasien terbanyak, apabila jumlah laki-laki dan perempuan digabungkan, berada pada kelompok usia 35-39 tahun dengan jumlah 133 pasien. Sedangkan kelompok usia

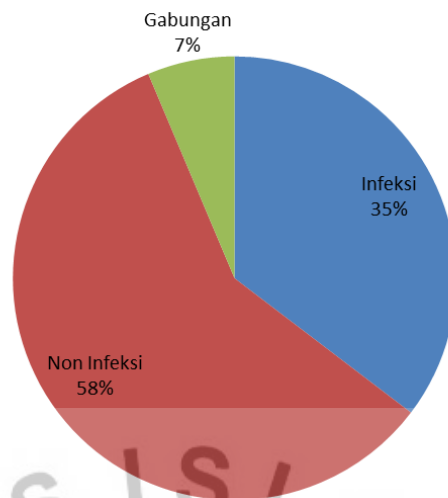
dengan jumlah pasien gabungan paling sedikit berada di kelompok usia 5-9 tahun berjumlah 19 pasien. Hal ini dapat dilihat pada grafik di bawah ini:



Gambar 5.2 Piramida Berdasarkan Usia Pasien yang Dibiopsi RS Al Islam Tahun 2017

Piramida diatas menunjukkan jumlah pasien berdasarkan kelompok usia baik pada perempuan atau laki-laki. Dari piramida ini dapat dilihat bahwa, pasien biopsi RS Al Islam di tahun 2017 paling banyak pada jenis kelamin perempuan di dua kelompok usia, yakni 25-29 dan 35-39 yang masing-masing sebesar 101 pasien. Sedangkan untuk jumlah pasien biopsi paling sedikit berada pada jenis kelamin laki-laki di kelompok usia 0-5 tahun sebanyak 5 orang. Secara keseluruhan, kelompok usia dengan jumlah pasien terbanyak, apabila jumlah laki-laki dan perempuan digabungkan, berada pada kelompok usia 35-39 tahun dengan jumlah 133 pasien. Sedangkan kelompok usia dengan jumlah pasien gabungan paling sedikit berada di kelompok usia 5-9 tahun berjumlah 19 pasien.

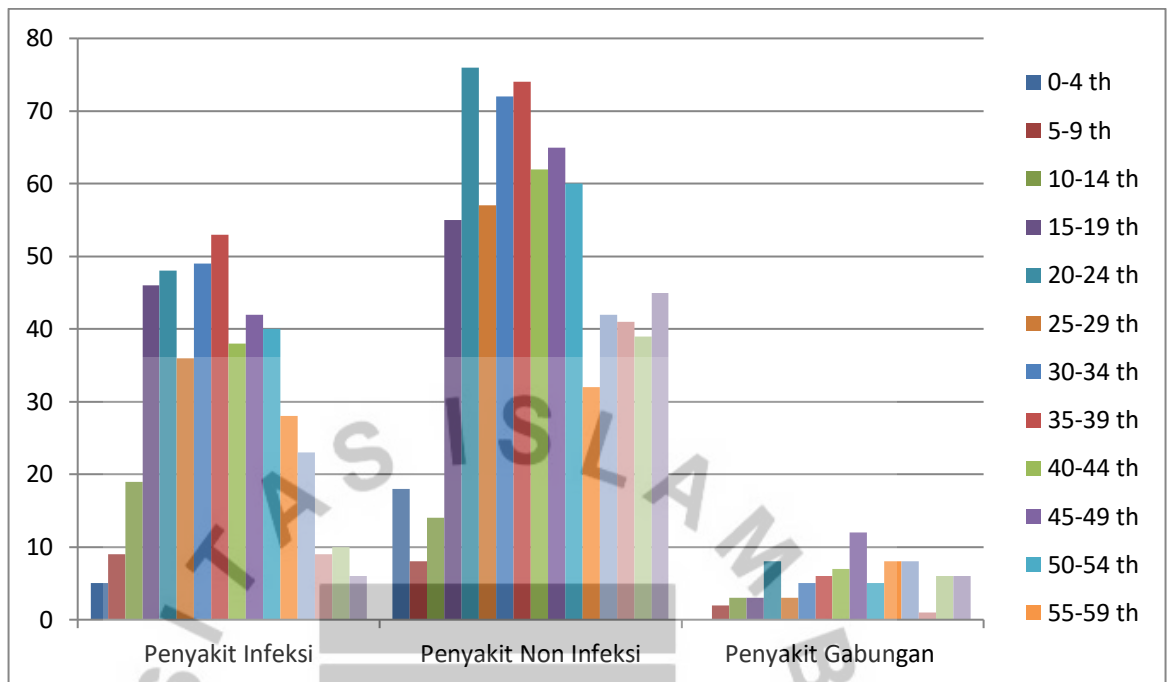
Diperoleh data proporsi diagnosis histopatologis pasien dari blok paraffin yang diteliti adalah sebagai berikut:



Gambar 5.3 Proporsi Diagnosis Histopatologis Pasien yang Dibiopsi RS Al Islam Tahun 2017

Dari ketiga grafik ini dapat dilihat bahwa pasien perempuan memiliki presentase lebih tinggi baik pada penyakit infeksi, maupun penyakit non infeksi dan gabungan. Pada jenis kelamin perempuan, 267 pasien didiagnosis penyakit infeksi, 291 pasien didiagnosis penyakit non infeksi, dan 55 pasien didiagnosis penyakit infeksi dan non infeksi. Di sisi lain, pada laki laki yang didiagnosis penyakit infeksi, non infeksi, dan gabungan berturut turut 194 pasien, 269 pasien, dan 28 pasien, hal ini dapat dilihat pada gambar di atas.

Berdasarkan proporsi kelompok usia pada setiap diagnosis penyakit (infeksi, non infeksi, dan gabungan). Pada pasien yang didagnosa penyakit infeksi, kelompok usia terbanyak adalah kelompok 35-39 tahun dan paling sedikit adalah kelompok 0-4 tahun dengan jumlah 5 pasien. Selanjutnya, pada kelompok pasien yang didiagnosis penyakit non infeksi, kelompok usia 20-24 tahun menempati posisi pertama dengan jumlah 76 pasien, sedangkan kelompok usia 5-9 tahun menempati posisi terakhir dengan jumlah 8 pasien. Penyakit gabungan atau pasien yang didiagnosis baik penyakit infeksi dan non infeksi, diagnosis paling banyak berada di kelompok usia 45-49 tahun sebanyak 12 orang dan paling sedikit 1 orang di kelompok usia 65-69 tahun, hal ini dapat dilihat pada grafik sebagai berikut:



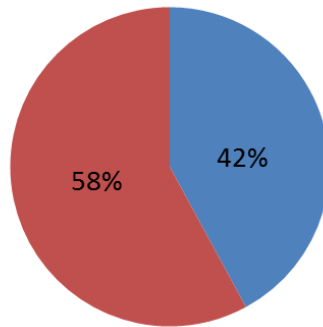
Grafik 5.4 Gambaran Proporsi Kelompok Usia pada Diagnosis Penyakit Berdasarkan Hasil Biopsi di RSI Al Islam Tahun 2017

Dari sejumlah 461 pasien yang diagnosis penyakit infeksi, dilakukan pada sejumlah 64 sampel yg berasal dari jaringan biopsi pasien tersebut pembuatan preparat blanko dan preparat yang diwarnai dengan pewarnaan Ziehl Neelsen untuk melihat basil tahan asam (BTA). Hasil pemeriksaan preparat BTA dari jaringan biopsy dilakukan dengan menggunakan mikroskop dengan pembesaran 1000x dan didokumentasikan dengan alat optilab. Hasil pembacaan belum dapat dilaporkan karena masih dalam proses.

Data biopsi dari RSI Al Islam pada tahun 2017 didapatkan pasien yang ditegakan diagnosa infeksi sebanyak 461 orang. Variabel yang diukur adalah jenis kelamin (perempuan dan laki-laki), kelompok usia, dan asal organ. Pengolahan data dilakukan dengan SPSS 24 dan didapatkan hasil sebagai berikut.

Jenis Kelamin

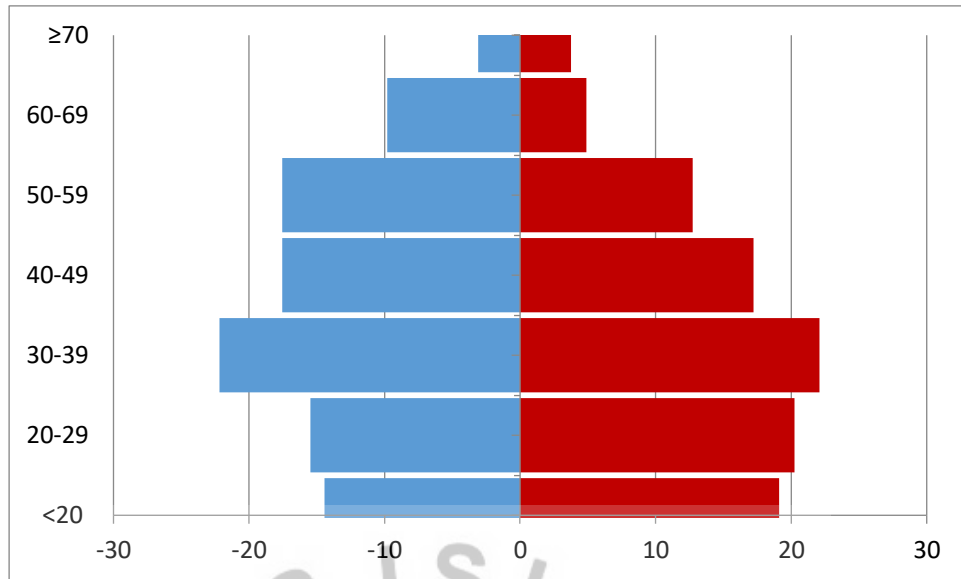
■ Laki-laki ■ Perempuan



Gambar 5.5 Gambaran Umum Hasil Biopsi Diagnosa Infeksi menurut Jenis Kelamin

Grafik 5.5 menunjukkan sebaran jenis kelamin pasien dari hasil biopsi menunjukkan pasien berjenis kelamin perempuan (58%) lebih banyak dari pasien berjenis kelamin laki-laki (42%)

Berdasarkan kelompok usia yang didiagnosa dengan penyakit infeksi, baik laki-laki maupun perempuan paling banyak pada kelompok usia 30–39 tahun secara berturut-turut berjumlah 43 orang dan 59 orang. Hal tersebut terbukti secara hitungan nilai tengah usia pasien laki-laki adalah 38 tahun dengan usia termuda 3 tahun dan tertua 75 tahun, serta untuk pasien berjenis kelamin perempuan adalah 35 tahun dengan rentang usia dari 1–90 tahun. Secara keseluruhan pasien infeksi memiliki rentang usia 0 –90 tahun dengan nilai tengah 38,5 tahun. Hal ini dapat dilihat pada gambar piramida di bawah ini:



Grafik 5.6 Piramida Usia Pasien Infeksi dari Hasil Biopsi di RSI Al Islam Tahun 2017



Grafik 5.7 Proporsi Diagnosa Infeksi dari Hasil Biopsi Di Rumah Sakit Al Islam Tahun 2017

Hasil pengumpulan data tahap 1, diperoleh sediaan dengan diagnosa penyakit infeksi berdasarkan hasil interpretasi histopatologis dari biopsi jaringan di RS Al-Islam tahun 2017 diketahui berjumlah 461 orang. Dari total diagnosis hasil interpretasi histopatologis tersebut, dilakukan pengelompokan diagnosis antara

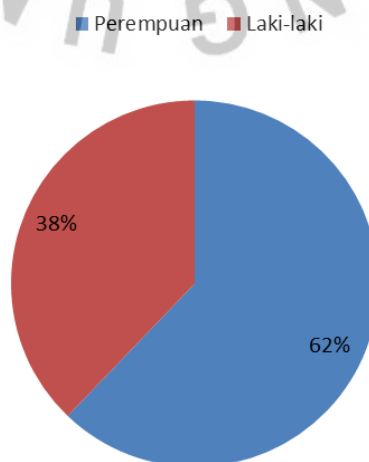
infeksi TBEP dan non-infeksi TBEP. Hasilnya, 10% dari total diagnosa penyakit infeksi adalah diagnosa infeksi TB atau infeksi dengan proses spesifik (Grafik 6) sebanyak 44 orang.

Hasil Penelitian Tahap 2:

Tahap 2 penelitian ini bertujuan mencari gambaran karakteristik pasien dengan diagnosis berdasarkan interpretasi histopatologis Infeksi Tuberkulosis Ekstra Paru (TBEP) menurut Usia, Jenis Kelamin, Riwayat TB, juga manifestasi klinis sistemik dan terlokalisasi, Hasil pembacaan BTA, Gambaran Histopatologi, dan Asal Organ di Rumah Sakit Islam Al-Islam Tahun 2017

Sebanyak 44 pasien didagnosa sebagai penderita TBEP berdasarkan hasil biopsi di RS Al Islam 2017. Selanjutnya 44 pasien ini dicari data penunjang diagnosa seperti rekam medis, hasil BTA (Basil Tahan Asam), serta memastikan gambaran histopatologisnya. Setelah pengumpulan data-data penunjang selesai, hanya 37 data pasien yang valid dan dapat digunakan untuk analisis selanjutnya. Hasil dari 37 data tersebut sebagai berikut.

Gambaran umum berdasarkan jenis kelamin pada pasien dengan diagnosis TBEP atau infeksi spesifik proses, dapat dilihat pada gambar diagram Pie sebagai berikut:



Grafik 5.8 Proporsi Pasien dengan TBEP Berdasarkan Jenis Kelamin dari Hasil Biopsi di RSI Al Islam Tahun 2017

Proporsi pasien perempuan yang didiagnosa TBEP lebih tinggi (62%) dari pasien laki-laki (38%).

Karakteristik Umum Pasien TBEP RS Al Islam Tahun 2017, diperoleh data bahwa pasien TBEP memiliki usia terbanyak di kelompok usia 30 – 39 tahun dengan hanya 13,5% yang memiliki riwayat TB sebelumnya. Sebagian besar TBEP terjadi berasal di kelenjar getah bening coli (48,6%) sedangkan asal organ lainnya kejadian cukup seimbang hanya satu atau dua kejadian.

Hasil Penelitian Tahap 3:

Tahap penelitian ini melakukan pembacaan preparat yang telah diwarnai dg pewarnaan BTA dengan menggunakan mikroskop 1.000x menggunakan minyak emersi dan didokumentasi menggunakan kamera mikroskop (optilab) dengan perhitungan modifikasi skala IUATLD.

Dilihat dari hasil BTA yang dikerjakan pada sediaan dari biopsi jaringan pasien, hanya 5 orang yang didiagnosa positif terdapat BTA dengan rincian tiga orang pasien memiliki BTA 1–10/100 lapang pandang, dua orang dengan 1–10 per lapang pandang, dan satu orang terlihat BTA lebih dari 10 per satu lapang pandang. Dilihat dari gambaran histopatologis, hampir semua pasien TBEP memperlihatkan adanya granuloma (97,3%). Selanjutnya apabila dilihat manifestasi klinis yang terjadi pada TBEP, dapat dibedakan antara gejala sistemik (demam, penurunan berat badan, kelelahan, dan keringanan) dan gejala lokal biasanya nyeri atau ada benjolan yang berkaitan dengan asal organ, contohnya terjadi TBEP di otot, maka keluhan pasien adalah nyeri otot dan lain-lain. Penjelasan karakteristik dan gejala klinis pasien TBEP tersebut dapat dilihat pada Tabel 3 sebagai berikut:

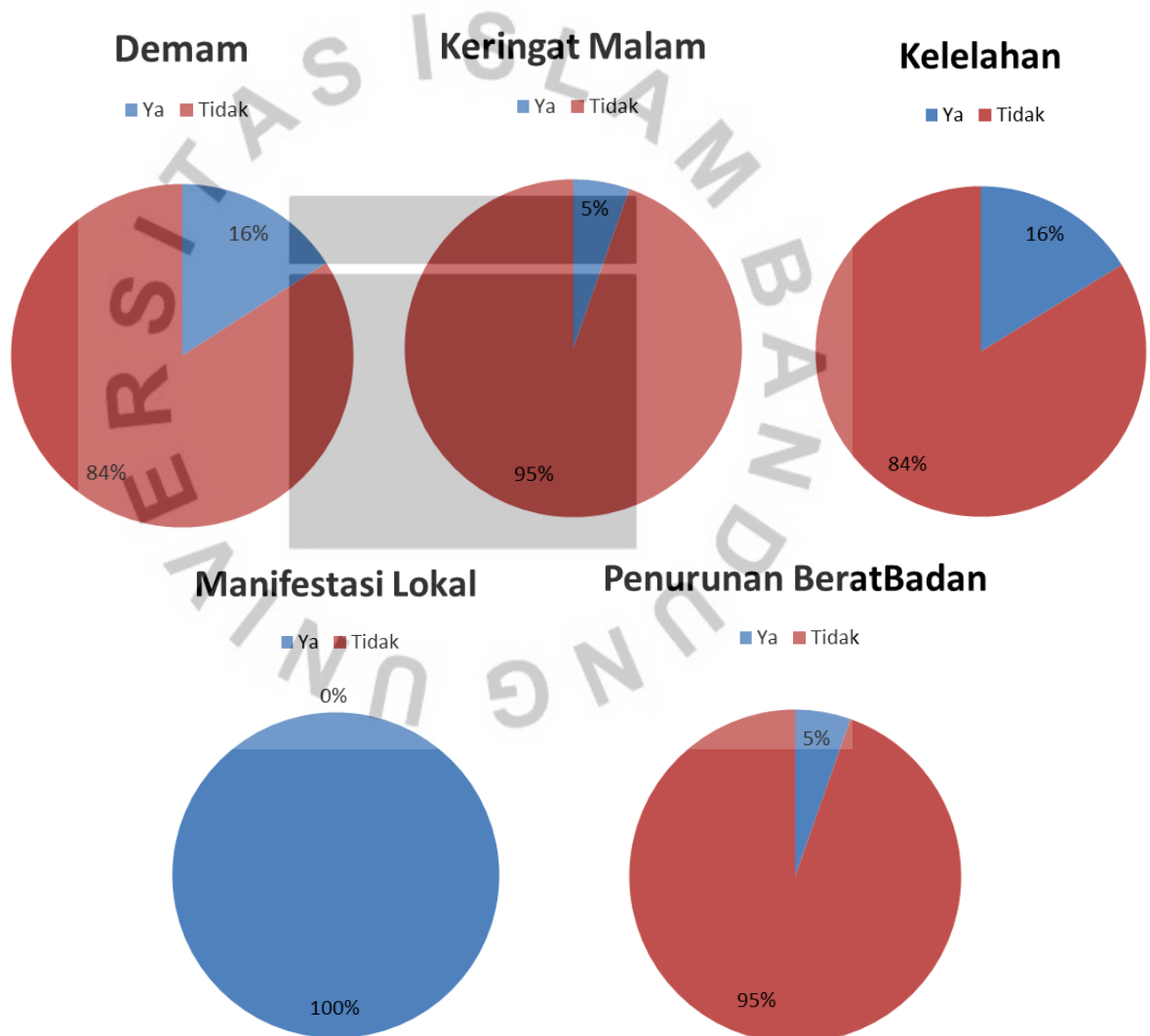
Tabel 3 Karakteristik Pasien TBEP RS Al Islam 2017

Pasien TBEP	n	%
Usia		
< 20 tahun	3	8,1
20 – 29 tahun	7	18,9
30 – 39 tahun	14	37,8
40 – 49 tahun	4	10,8
50 – 59 tahun	5	13,5
60 –69 tahun	3	8,1
>=70 tahun	1	2,7
Total	37	100
Riwayat TB		
Tidak Ada Data	14	37,8
Tidak Ada	18	48,6
Ada	5	13,5
Total	37	100
Organ		
KGB Axilla	2	5,4
KGB Colii	18	48,6
KGB Mesenterik	1	2,7
KGB Inguinal	1	2,7
KGB Submandibular	1	2,7
KGB Supraclavicular	1	2,7
KGB Axilla dan Mammae	1	2,7
Mammae	2	5,4
Peritoneum	1	2,7
Renal	1	2,7
Otot	1	2,7
Tulang	1	2,7
Sendi	2	5,4
Cystitis	2	5,4
Testis	2	5,4
Total	37	100
Hasil BTA		
Tidak ada data	5	13,5
(-)	26	70,3
(+)	3	8,1
(++)	2	5,4
(+++)	1	2,7
Total	37	100
Gambaran Histopatologis		
Tidak Ada Granuloma	1	2,7
Ada Granuloma	36	97,3
Total	37	100

n = jumlah, % = persentase

Hasil Penelitian Tahap 4: mengumpulkan dan mengolah secara statistik dari data rekam medis untuk menilai karakteristik pasien, dihubungkan dengan derajat positività BTA preparat biopsi jaringan, gejala klinis penderita baik yang terlokalisir (manifestasi lokal) maupun manifestasi sistemik dari semua pasien dengan diagnosis histopatologis infeksi dengan spesifik proses (TBEP).

Data kejadian manifestasi klinis sistemik pasien yang diperoleh adalah demam, keringat malam, kelelahan dan penurunan berat badan, dengan persentase kejadiannya dapat dilihat pada diagram di bawah ini:



Grafik 5.9 Persentase Manifestasi Klinis Pasien TBEP

Grafik 5.9 menunjukkan manifestasi klinis yang terdeteksi pada pasien TBEP. Manifestasi terbagi menjadi manifestasi sistemik dan manifestasi lokal. Manifestasi sistemik terdiri dari gejala demam, keringat malam, kelelahan, dan penurunan berat badan. Terlihat bahwa jumlah pasien yang mengeluhkan demam sama dengan pasien yang mengeluhkan kelelahan. Disisi lain, jumlah pasien yang mengeluhkan keringat malam sama dengan pasien yang mengeluhkan penurunan berat badan. Selain manifestasi klinis secara sistemik, terdapat pula manifestasi klinis lokal. Pada manifestasi lokal ini gejala tergantung asal organ dimana TBEP berada. Seperti halnya pasien yang didiagnosa TBEP KGB akan mengeluhkan pembesaran KGB disertai nyeri, sedangkan untuk pasien yang didiagnosa TBEP mammae mengeluhkan terdapat benjolan serta nyeri. Demikian halnya dengan pasien TBEP di asal organ lainnya. Secara keseluruhan, seluruh pasien TBEP mengeluhkan gejala terkait dengan organ asal dimana TBEP berada, meskipun jumlah keluhanannya berbeda dari setiap pasien.

Selanjutnya dilakukan telaah tabel kontingensi untuk melihat manifestasi klinis terhadap hasil BTA dan hasil histopatologi. Tabel ditampilkan sesuai dengan jumlah manifestasi sistemik dan gabungan manifestasi lokal, dengan hasil BTA dan hasil histopatologi.

Derajat Positivitas pewarnaan BTA dari sediaan uji blok paraffin, menggunakan modifikasi skala IUATLD pada apus sputum. Namun hal ini belum ada kepustakaan yang menjelaskan, karena berbeda dengan pewarnaan BTA dari apus sputum bahan uji dapat homogeny, sedangkan sediaan dari blok paraffin tidak dapat dihomogenisasikan karena sediaan uji berasal dari jaringan yang tidak mungkin dihomogenkan dulu. Sehingga penyajian data dibuatkan 2 jenis interpretasi, ada yang menggunakan derajat positivitas dan yang tidak jadi hanya positif dan negative. TBEP berdasarkan Hasil Hitung BTA dan hubungannya dengan manifestasi sistemik dan manifestasi lokal pada pasien TBEP dapat dilihat pada Tabel di bawah ini sebagai berikut:

Tabel 4 Gambaran Derajat Positivitas TB terhadap Manifestasi Sistemik dan Lokal

Manifestasi Klinis	Hasil BTA										Total	
	Tidak terdapat blok		-		+		++		+++		n	%
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Manifestasi Sistemik												
Demam												
Tidak ada	3	10	21	70	3	10	2	6,7	1	3,3	30	100
Ada	2	28,6	5	71,4	0	0	0	0	0	0	7	100
Total	5	13,5	26	70,3	3	8,1	2	5,4	1	2,7	37	100
Penurunan Berat Badan												
Tidak ada	4	11,4	25	71,4	3	8,6	2	5,7	1	2,8	35	100
Ada	1	50	1	50	0	0	0	0	0	0	2	100
Total	5	13,5	26	70,3	3	8,1	2	5,4	1	2,7	37	100
Keringat Malam												
Tidak ada	4	11,4	25	71,4	3	8,6	2	5,7	1	2,8	35	100
Ada	1	50	1	50	0	0	0	0	0	0	2	100
Total	5	13,5	26	70,3	3	8,1	2	5,4	1	2,7	37	100
Kelelahan												
Tidak ada	4	1,29	25	71,4	3	8,6	2	5,7	1	2,8	35	100
Ada	1	15,7	1	50	0	0	0	0	0	0	2	100
Total	5	13,5	26	70,3	3	8,1	2	5,4	1	2,7	37	100
Manifestasi Lokal												
Tidak ada	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Ada	5	13,5	26	70,3	3	8,1	2	5,4	1	2,7	37	100
Total	5	13,5	26	70,3	3	8,1	2	5,4	1	2,7	37	100

Dari tabel di atas diperoleh hasil, bahwa manifestasi klinis sistemik yang terbanyak diderita oleh pasien dengan TBEP adalah demam dan penurunan berat badan yaitu 16%. Pada semua pasien 100% mengalami manifestasi terlokalisir sesuai asal organ yang terinfesinya. Hubungan hasil BTA dengan gejala klinis dapat dilihat pada Tabel di bawah ini.

Tabel 5 Gambaran Hasil BTA TB terhadap Manifestasi Sistemik dan Lokal

Manifestasi Klinis	Hasil Pewarnaan BTA							
	Tidak terdapat blok		-		+		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Manifestasi Sistemik								
Demam								
Tidak ada	3	10	21	70	6	20	30	100
Ada	2	28,6	5	71,4	0	0	7	100
Total	5	13,5	26	70,3	6	8,1	37	100
Penurunan Berat Badan								
Tidak ada	4	11,4	25	71,4	6	17,2	35	100
Ada	1	50	1	50	0	0	2	100
Total	5	13,5	26	70,3	6	8,1	37	100
Keringat Malam								
Tidak ada	4	11,4	25	71,4	6	17,2	35	100
Ada	1	50	1	50	0	0	2	100
Total	5	13,5	26	70,3	6	8,1	37	100
Kelelahan								
Tidak ada	4	11,4	25	71,4	6	17,2	35	100
Ada	1	50	1	50	0	0	2	100
Total	5	13,5	26	70,3	6	8,1	37	100
Manifestasi Lokal								
Tidak ada	0	0	0	0	0	0	0	100
Ada	5	13,5	26	70,3	6	16,2	37	0
Total	5	13,5	26	70,3	6	16,2	37	100

Manifestasi klinis sistemik yang terbanyak diderita oleh pasien dengan TBEP adalah demam dan penurunan berat badan yaitu 16%. Pada semua pasien 100% mengalami manifestasi terlokalisir sesuai asal organ yang terinfeksi. Sedangkan dari hasil interpretasi histopatologis hampir semua menunjukkan gambaran granuloma positif (97,3%). Hubungan antara hasil pemeriksaan histopatologis dengan manifestasi sistemik dan lokal dapat dilihat pada tabel 10.

Tabel 6 Gambaran Hasil Histopatologi Pasien TBEP pada Manifestasi Sistemik dan Manifestasi Lokal

Manifestasi Klinis	Histopatologi				Total	
	Tidak ada Granuloma		Ada Granuloma			
	n	%	n	%	n	%
Manifestasi Sistemik						
Demam						
Tidak ada	1	3,3	29	96,7	30	100
Ada	0	0	7	100	7	100
Total	1	2,7	36	97,3	37	100
Penurunan Berat Badan						
Tidak ada	1	2,9	34	97,1	35	100
Ada	0	0	2	100	2	100
Total	1	2,7	36	97,3	37	100
Keringat Malam						
Tidak ada	1	2,9	34	97,1	35	100
Ada	0	0	2	100	2	100
Total	1	2,7	36	97,3	37	100
Kelelahan						
Tidak ada	1	3,2	30	96,8	31	100
Ada	0	0	6	100	6	100
Total	1	2,7	36	97,3	37	100
Manifestasi Lokal						
Tidak ada	0	0	00	0	0	0
Ada	1	2,7	36	97,3	37	100
Total	1	2,7	36	97,3	37	100

Pembahasan

Berdasarkan data yang diperoleh dari seluruh interpretasi diagnosis histopatologis yang diolah sebanyak 1304 pasien, dari variabel karakteristik jenis kelamin perempuan lebih banyak yaitu 813 pasien (62,3%) dibandingkan dengan pasien laki-laki (491 pasien) 37,7%. Sedangkan berdasarkan karakteristik usia yang paling banyak terjadi pada 20-39 tahun. Hal ini berbeda dengan data Riskesdas yang menyatakan bahwa perempuan biasanya pada usia dewasa 40-60 tahun, merupakan masa krisis bagi perempuan, sedang mencapai puncak karir, dan justru pada masa

tersebut mereka akan mengalami menopause (usia 45–55 tahun). Kondisi menopause dapat menurunkan produksi hormon wanita (estrogen dan progesteron). Dengan penurunannya, maka distribusi lemak tubuh mulai terganggu. Penimbunan lemak yang tidak terdistribusi dengan baik akan memengaruhi metabolisme tubuh. Bila proses ini diikuti dengan pola makan, gaya hidup, dan aktivitas tidak sehat secara berkepanjangan, maka setelah usia 60 tahun individu akan rentan terhadap serangan penyakit degeneratif.¹⁶

Selain itu dilihat dari interpretasi diagnosis histopatologi terdapat pergeseran angka kejadian penyakit non infeksi lebih banyak dibandingkan dengan penyakit infeksi. Hal ini sesuai dengan data Profil kesehatan RI 2017 yang menyatakan bahwa 10 penyakit terbesar sebagai penyebab kematian tertinggi adalah stroke, dan penyakit pembuluh darah dan jantung, sedangkan Tuberkulosis menduduki peringkat ke-4 dan keganasan menduduki peringkat ke-7.

Penyakit infeksi yang merupakan penyebab kematian tertinggi adalah Tuberkulosis (TB) walaupun masih peringkat ke-4 dari penyebab kematian secara umum. Pemberantasan TB sampai saat ini masih mengalami kendala, karena infeksi TB yang selain menyerang organ paru, dapat menyerang seluruh organ pada tubuh manusia terutama di kelenjar getah bening. Penemuan kasus dan pengobatan TB yang menyerang organ paru sudah banyak mengalami kemajuan, walaupun ancaman multi drug dan extensive drug resisten saat ini masih menjadi hal yang sangat sulit dipecahkan. Ditambah lagi penemuan diagnosis dan terapi TB di luar organ paru masih menjadi kendala saat ini, hasil penelitian diperoleh 13,5% yang memiliki riwayat TB sebelumnya mengalami infeksi TBEP. Dari total diagnosis hasil interpretasi histopatologis tersebut, dilakukan pengelompokan diagnosis antara infeksi TBEP dan non-infeksi TBEP. Hasilnya, 10% dari total diagnosa penyakit infeksi adalah diagnosa infeksi TB atau infeksi dengan proses spesifik (Grafik 6) sebanyak 44 orang.

Sebagian besar TBEP terjadi berasal di kelenjar getah bening coli (48,6%) sedangkan asal organ lainnya kejadian cukup seimbang hanya satu atau dua kejadian. Hal ini sesuai dengan penelitian Azizi yang menyatakan selain TB paru, di negara berkembang dengan insidensi dan prevalensi TB yang tinggi, berdasar atas data dari Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat (BBKPM) Bandung, ditemukan 10,8%

infeksi TB ekstraparu antara lain limfadenitis, meningitis, peritonitis, mastitis, osteomielitis, TB kulit dan lain-lain.⁴

Berdasarkan permenkes RI No. 67 tentang Pedoman penanggulangan TB ekstra paru (TBEP), penegakkan diagnosis dapat berdasarkan anamnesis gejala klinis, pemeriksaan fisik dengan pemeriksaan penunjang pemeriksaan histopatologis dan bakteriologis dari biopsy jaringan organ yang terkena. Berdasarkan hal tersebut hasil penelitian ini ditemukan dari seluruh blok paraffin biopsy jaringan pasien dengan diagnosis histopatologis infeksi TBEP ditemukan 97,3% dengan granuloma (+), namun BTA (+) hanya 8,5%. Hal ini bertentangan dengan laporan penelitian sebelumnya di Lab RS Al Islam tahun 2016 yang menemukan 92,7% BTA (+) dari pasien dengan manifestasi sistemik dan local diduga TBEP, namun pemeriksaan histopatologis belum ada granuloma dan tanda-tanda kearah proses infeksi spesifik lainnya.¹⁷ Hal ini dimungkinkan karena Granuloma merupakan kumpulan beberapa sel radang, terutama makrofag yang matur yang membentuk agregat sebagai respon terhadap sebuah antigen. Antigen dapat berasal dari sebuah bakteri, jamur, benda asing, dan kompleks imun. Tujuan terbentuknya granuloma adalah untuk mengisolasi antigen tersebut dari tubuh host dan memfasilitasi eradikasi antigen tersebut. Pada awal pembentukan granuloma, sel penyaji antigen mengekspresikan berbagai macam sitokin pro-inflamasi dan kemoatraktan. Rekrutmen neutrofil dari sirkulasi ke tempat terjadinya infeksi dan peningkatan sitokin memanggil dan mengaktifasi monosit. Pada keadaan normal, rekrutman neurofil saja dapat mengeliminasi agen infeksi, melalui proses fagositosis dan pencernaan di dalam vakuola. Jika agen infeksi resisten terhadap neutrofil, maka makrofag yang akan mencernanya.¹⁸ Selama infeksi awal, ketika hanya satu eksudissesion, ada organisme di dalam sel mononuklear. Ketika lesi berkembang menjadi granuloma yang didefinisikan dengan nekrosis, ada lebih sedikit organisme yang biasanya ada di pinggiran baik di dalam tubuh maupun di luar tubuh. Reaksi imun penting ini memberikan perlindungan tubuh dari pengenalan antigen, sangat penting dalam kasus infeksi mikobakteri. Kelainan Imun, khususnya yang berkaitan dengan sistem imun bawaan (innate immune) menyebabkan terbentuknya granuloma yang tidak sempurna (poor granuloma). *Poor granuloma* juga terjadi pada defisiensi TNF- α , Interleukin-12 (IL-12), atau Interferon gamma (IFN- γ).^{17,18} Peranan orchestra sitokin yang dikeluarkan dalam hal ini berhubungan dengan manifestasi klinis sistemik,

seperti demam, keringat malam, kelelahan dan penurunan berat badan tidak terlalu bermakna keberadaanya untuk TBEP, karena kejadiannya hanya 16–19% saja, berbeda halnya dengan manifestasi local yang dikeluhkan oleh 100% pasien dengan diagnosis TBEP berdasarkan histopatologis.

Dikarenakan jumlah bahan uji yang kurang memadai dengan melihat hasil interpretasi histopatologis TBEP atau infeksi proses spesifik (10%), sehingga belum dapat dirumuskan rancangan parameter derajat positivitas pewarnaan BTA jaringan biopsi pada penderita TB ekstraparu. Namun penggunaan pewarnaan BTA jaringan biopsi, pemeriksaan histopatologis dan gejala klinis dapat terus dijadikan parameter rancangan model skoring untuk diagnosis TB ekstraparu, namun masih memerlukan jumlah bahan uji yang lebih banyak, dan memerlukan tambahan pemikiran untuk mengadakan penelitian prospektif menjangir pasien dengan keluhan gejala sistemik dan lokal yang mengarah kearah infeksi proses spesifik sejak awal melakukan pemeriksaa bahan uji dari biopsy selain diperiksa histopatologis juga dilakukan pewarnaan BTA dengan pemantauan manifestasi klinik yang lebih akurat.

Dengan sudah mulai diterapkannya system informasi berbasis teknologi informasi rumah sakit di RS Al Islam sejak bulan agustus 2018, diharapkan lanjutan penelitian ini secara prospektif dapat diusulkan untuk mencari parameter rancangan model system skoringndiagnosis TBEP.

BAB 6 KESIMPULAN DAN SARAN

1. Gambaran hasil pewarnaan BTA pada jaringan biopsi penderita TB ekstraparu berdasar atas derajat positivitas sebagian besar dengan nilai +1 (8,1%).
2. Gambaran hasil pemeriksaan histopatologis pada jaringan biopsi penderita TB ekstraparu hampir seluruhnya dengan (+) granuloma
3. Gambaran gejala klinis lokal yang bermakna secara statistic pada penderita TB ekstraparu berdasar atas derajat positivitas.
4. Terdapat hubungan derajat positivitas pewarnaan BTA dengan hasil pemeriksaan histopatologis jaringan hasil biopsi penderita TB ekstraparu
5. Tidak terdapat hubungan derajat positivitas pewarnaan BTA jaringan biopsi dengan gejala klinis sistemik dan lokal
6. Terdapat hubungan pemeriksaan histopatologis jaringan biopsi dengan gejala klinis lokal pada penderita infeksi TB ekstraparu apakah
7. Tidak terdapat hubungan derajat positivitas pewarnaan BTA dan gejala klinis dengan hasil pemeriksaan histopatologis jaringan hasil biopsi penderita TB ekstraparu
8. Belum dapat dirumuskan rancangan parameter derajat positivitas pewarnaan BTA jaringan biopsi pada penderita TB ekstraparu
9. Pewarnaan BTA jaringan biopsi, pemeriksaan histopatologis dan gejala klinis dapat dijadikan parameter rancangan model skoring untuk diagnosis TB ekstraparu, namun masih memerlukan jumlah bahan uji yang lebih banyak.

SARAN

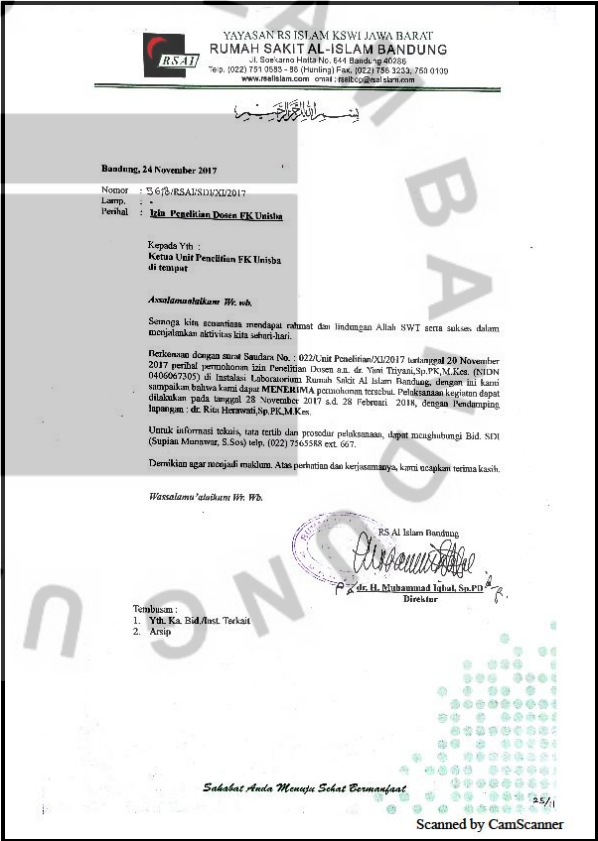
Dilakukan penelitian prospektif menjangir pasien dengan keluhan gejala sistemik dan lokal yang mengarah kearah infeksi proses spesifik sejak awal dilakukan pemeriksanan bahan uji dari biopsy selain diperiksa histopatologis juga dilakukan pewarnaan BTA dengan pemantauan manifestasi klinik yang lebih akurat. Dengan sudah mulai diterapkannya system informasi berbasis teknologi informasi rumah sakit di RS Al Islam sejak bulan agustus 2018, diharapkan lanjutan penelitian ini secara prospektif dapat diusulkan untuk mencari parameter rancangan model system skoring diagnosis TBEP.


DAFTAR PUSTAKA


1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016.
2. Forrellad MA, Klepp LI, Gioffré A, Sabio Y Garcia J, Morbidoni HR, dkk. Virulence factors of the Mycobacterium tuberculosis complex. *Virulence*. 2013;4(1):3–66.
3. Koul A, Arnoult E, Lounis N, Guillemont J, Andries K. The challenge of new drug discovery for tuberculosis. *Nature*. 2011;469(7331):483–90.
4. Azizi Fh. Gambaran karakteristik TB paru dan ekstraparu di Balai Besar Kesehatan Paru Masyarakat Bandung Tahun 2014.
5. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, Penyakit Djp. Pedoman nasional pengendalian tuberkulosis. Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. 2016;2(1-3):1–35.
6. Chand P, Dogra R, Chauhan N, Gupta R, Khare P. Cytopathological pattern of tubercular lymphadenopathy on FNAC: analysis of 550 consecutive cases. *J. Clin Diagn Res: JCDR*. 2014;8(9):FC16.
7. Nassaji M, Azarhoush R, Ghorbani R, Kaviani F. Acid fast staining in formalin-fixed tissue specimen of patients with extrapulmonary tuberculosis. *Int J Sci Res*. 2014;4(10): 19–34
8. Laishram RS, Devi R, Konjengbam R, Devi R, Sharma L. Aspiration cytology for the diagnosis of tuberculous lymphadenopathies: A five-year study. *J Indian Acad Clin Med*. 2010;11:31–5.
9. Lawn SD, Wood R, Wilkinson RJ. Changing concepts of “latent tuberculosis infection” in patients living with HIV infection. *Clin Develop Immunol*. 2011.
10. Indonesia PMKR. Pedoman manajemen terpadu pengendalian tuberkulosis resistan obat; Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2013.
11. Orme IM, Robinson RT, Cooper AM. The balance between protective and pathogenic immune responses in the TB-infected lung. *Nat Immunol*. 2015;16(1):57–63.
12. Bam TS, Aditama TY, Chiang C-Y, Rubaeah R, Suhaemi A. Smoking cessation and smokefree environments for tuberculosis patients in Indonesia-a cohort study. *BMC Public Health*. 2015;15(1):1.
13. McAdam Alexander J. General Pathology of Infectious Diseases. In: Kumar, Abbas, Aster, editors. *Robbins basic pathology 9ed*. Canada: Saunders-Elsevier; 2013. 309–26.

14. Gengenbacher M, Kaufmann SH. Mycobacterium tuberculosis: success through dormancy. *FEMS Microbiol Rev.* 2012;36(3):514–32.
15. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals
16. Kementerian Kesehatan RI. Rancangan Riset Kesehatan Dasar 2018.
17. Herawati R, Triyani Y, Gunadi E, Dkk. Sensitivitas Dan Spesifisitas Pewarnaan Basil Tahan Asam Metode Ziehl Neelsen Pada Berbagai Biopsi Jaringan Kasus Dari Poli Bedah Rumah Sakit Al Islam Bandung Periode Desember 2015–Juli 2016. *Proceeding Presentasi Poster KONAS PDS PATKLIN XVI, Solo.* 2016
18. Shah KK, Pritt BS, Alexander MP. Histopatologic Review of Granulomatous Inflammation. *Journal of Clin Tuberculosis and Mycobacterial Dis.* Vol 7 (2017). p1-12
19. Guarner Jeannette. Review Article Detection of Microorganisms in Granulomas That Have Been Formalin-Fixed :Review of the Literature Regarding Use of Molecular Methods. *Scientifica.* Volume 2012, Article ID 494571,16 pages.

Lampiran 1 Catatan Harian (Log Book)

No	Tanggal	Kegiatan
1	24 Nov 2017	<p>Catatan:</p> <p>Mendapatkan Izin Penelitian Dari RS Al Islam untuk melakukan penelitian “Peranan Pewarnaan Basil Tahan Asam Biopsi Jaringan Dalam Rancangan Model Skoring Penegakan Diagnosis Tuberkulosis Ekstra Paru”</p> <p>Dokumen pendukung:</p> 
	4 Des 2017	

		<p>Catatan:</p> <p>Mendapatkan “Ethical Clearance” dari Komite Etik Penelitian Kesehatan FK UNISBA.</p> 
2	12 Des 2017	<p>Melakukan pendataan blok parafin yang tersimpan di lab Rumah sakit Al Islam pada tahun 2017.</p> <p>Diperoleh data pasien dari 1308 blok parafin, kemudian dilakukan klasifikasi dan pemilihan nomer sediaan blok parafin berdasarkan diagnosis.</p>
3	23 Feb 2018	<p>Melakukan pembuatan blanko preparat dari sediaan blok parafin yang terpilih sesuai kriteria inklusi penelitian.</p>

																																																					
		Diperoleh 192 preparat blanko.																																																			
4	01 Maret 2018	<p>Melakukan Pewarnaan Ziehl Neelsen (BTA) pada preparat blanko yg berasal dari blok parafin terpilih.</p> <p>Diperoleh sebanyak 128 preparat BTA.</p>																																																			
5	2 Maret–Juli 2018	<p>Collecting data:</p> <p>Dilakukan pembacaan preparat BTA dari blok parafin dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan pembesaran 1000x dan didokumentasi menggunakan Outilab.</p>																																																			
6	12 Juli 2018	<p>Pengolahan data sementara dengan hasil terlampir:</p> <p style="text-align: center;">JenisKelamin</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>Frequency</th> <th>Percent</th> <th>Valid Percent</th> <th>Cumulative Percent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Valid</td> <td>Laki-laki</td> <td>491</td> <td>37.7</td> <td>37.7</td> <td>37.7</td> </tr> <tr> <td>Perempuan</td> <td>813</td> <td>62.3</td> <td>62.3</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Total</td> <td>1304</td> <td>100.0</td> <td>100.0</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">Penyakit</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th></th> <th></th> <th>Frequency</th> <th>Percent</th> <th>Valid Percent</th> <th>Cumulative Percent</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">Valid</td> <td>Infeksi</td> <td>461</td> <td>35.4</td> <td>35.4</td> <td>35.4</td> </tr> <tr> <td>Non Infeksi</td> <td>760</td> <td>58.3</td> <td>58.3</td> <td>93.6</td> </tr> <tr> <td>Gabungan</td> <td>83</td> <td>6.4</td> <td>6.4</td> <td>100.0</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Total</td> <td>1304</td> <td>100.0</td> <td>100.0</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent	Valid	Laki-laki	491	37.7	37.7	37.7	Perempuan	813	62.3	62.3	100.0		Total	1304	100.0	100.0				Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent	Valid	Infeksi	461	35.4	35.4	35.4	Non Infeksi	760	58.3	58.3	93.6	Gabungan	83	6.4	6.4	100.0		Total	1304	100.0	100.0	
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent																																																
Valid	Laki-laki	491	37.7	37.7	37.7																																																
	Perempuan	813	62.3	62.3	100.0																																																
	Total	1304	100.0	100.0																																																	
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent																																																
Valid	Infeksi	461	35.4	35.4	35.4																																																
	Non Infeksi	760	58.3	58.3	93.6																																																
	Gabungan	83	6.4	6.4	100.0																																																
	Total	1304	100.0	100.0																																																	

kelompokusia					
		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	0-20	212	16.3	16.3	16.3
	21-40	479	36.7	36.7	53.0
	41-60	394	30.2	30.2	83.2
	61-80	207	15.9	15.9	99.1
	81-100	12	.9	.9	100.0
Total		1304	100.0	100.0	

