

**CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATION IN CHILDREN WITH
PERTUSSIS
AT DR. SOETOMO GENERAL HOSPITAL SURABAYA**

Novi Dwi Anggraini, Leny Kartina, Dwiyanti Puspitasari, Dominicus Husada,
Parwati Setiono Basuki, Ismoedijanto

**Department of Child Health
Faculty of Medicine, Universitas Airlangga / Dr. Soetomo General Hospital
Surabaya, Indonesia**

Background: The incidence of child with pertussis increased especially in infant. Diagnosis of pertussis was made by applying the WHO classification, based on clinical and laboratory result, and divided into clinically or laboratory confirmed. Diagnosis confirmation of pertussis in children is difficult and often delay treatment. The aim of this study was to analyze the clinical manifestations of clinically and laboratory confirmed pertussis in children.

Methods: This was a retrospective study from medical records of pertussis children in Dr. Soetomo General Hospital between January 2015 to April 2017, we described clinical manifestations, complication, and laboratory profile between clinically and PCR confirmed pertussis patients.

Results: There were 15 children in this study. The clinical pertussis group (60%) outnumbered the laboratory confirmed group. Both groups were dominated by female, aged 1 and 2 months, and in normal nutritional status. Only 13% with pertussis immunization. Pneumonia was the mostly encountered complication in both groups followed by atelectasis and seizure. All patients, clinical and laboratory confirmed were associated with leukocytosis. All clinical pertussis patients had slight fever, paroxysms of cough, post-tussive vomiting, and pneumonia as the complication along with anemia. The laboratory confirmed group showed slight fever, paroxysmal cough, post-tussive vomiting, and were complicated by pneumonia and seizure. Laboratory revealed anemia (6/9), abnormal CRP level (5/9).

Conclusions: Pertussis cases, both clinical based as well as laboratory confirmed, have similiar clinical manifestations, pneumonia as complication, and all showed leukocytosis.

Keywords: *pertussis; dr. Soetomo general hospital; clinical manifestation; clinically; laboratory confirmed*

Pendahuluan

Pertussis yang lebih dikenal dengan *whooping cough* adalah penyakit infeksi saluran pernapasan yang disebabkan bakteri *Bordetella Pertussis*. Pertussis menyerang segala usia dan memiliki konsekuensi serius pada klinis dan ekonomi.^{1, 2} Gejala klinis penyakit saluran pernapasan ini berbeda dengan penyakit saluran napas akut lainnya. Gambaran klinis pertussis adalah penyakit non inflamasi tanpa demam dan batuk produktif. Batuk dengan ciri yang khas yaitu batuk paroksismal yang diikuti dengan periode napas normal. Gambaran klinis penyakit bervariasi tergantung usia, riwayat paparan sebelumnya atau vaksinasi.³

Pertussis telah dapat dikendalikan dengan vaksinasi. Komplikasi berat pertussis sangat jarang terjadi pada seseorang yang mendapatkan vaksinasi. Bayi merupakan kelompok resiko tinggi komplikasi pertussis dan kematian. Peningkatan insiden pertussis pada bayi di Amerika Serikat terus menerus terjadi dalam beberapa dekade terakhir meskipun vaksinasi telah efektif dilaksanakan.¹ Alasan peningkatan insiden pertussis belum sepenuhnya dapat dijelaskan, tetapi terdapat faktor-faktor yang berkontribusi potensial didalamnya yaitu peningkatan kewaspadaan dan pelaporan pertussis, peningkatan metode diagnostik, penurunan kekebalan tubuh setelah vaksinasi, perubahan genetik *B. Pertussis* dan penurunan durasi kekebalan vaksin aseluler dibandingkan dengan *whole cell vaccine*.²

Pertussis memiliki angka morbiditas dan mortalitas tinggi terutama di negara berkembang dengan *case fatality rate* (CFR) pada bayi sebesar 4%.⁴ Cakupan imunisasi difteri, tetanus dan pertussis (DTP) nasional tahun 2013 menurut Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) adalah sebesar 75,6% dan meningkat dari data tahun 2010 sebesar 61,9%.⁵ Departemen Kesehatan RI melaporkan terdapat 29.562 kasus pertussis di Indonesia sejak tahun 2000-2006 dengan jumlah kasus dari Provinsi Jawa Timur sekitar 422 kasus. Penegakkan diagnosa pertussis berdasarkan klinis yaitu dengan batuk selama lebih dari 2 minggu dengan batuk paroksismal atau *whoop inspiratoar* atau muntah setelah batuk, atau henti napas (dengan atau tanpa sianosis) pada anak usia kurang dari 1 tahun, disertai leukositosis dan predominan limfosit dengan komplikasi pertussis yaitu pneumonia, kejang, ensefalopati, dehidrasi dan kematian.²

Penegakkan diagnosis pertussis pada awal sakit sangat sulit ditegakkan karena gejala klinis tumpang tindih dengan penyakit lainnya, sehingga banyak kasus dengan kesalahan diagnosis atau lambat terdiagnosis atau tidak terdiagnosis pertussis.

Pertussis dapat dijelaskan dengan pengamatan klinis yang lebih baik dan metode diagnostik yang lebih baik.³

Tujuan penelitian untuk mengetahui manifestasi klinis dan laboratoris penderita pertussis untuk memberikan gambaran penderita pertussis di RS Dr. Sutomo Surabaya.

Metode

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit Dr. Soetomo Surabaya pada bulan Januari 2015 hingga Maret 2017. Subyek penelitian ini adalah pasien anak dengan batuk paroksismal atau whooping cough. Diagnosis pertussis berdasarkan. Sampel adalah anak usia 1 bulan-17 tahun, batuk rejan, dengan diagnosis pertussis secara klinis dan terkonfirmasi *polymerase chain*. Kriteria diagnosis berdasarkan standar WHO tahun 2003. Definisi pertussis klinis adalah sebuah kasus yang didiagnosis sebagai pertussis oleh dokter atau anak dengan batuk sekurang-kurangnya 2 minggu diikuti oleh gejala-gejala berikut : batuk paroksismal, atau inspiratory whooping, atau post-tussive vomiting (muntah segera setelah batuk) tanpa penyebab lainnya. Konfirmasi kriteria laboratoris yaitu ditemukan sekuens genomik bordatella pertussis pada *polymerase chain reaction* (PCR). Klasifikasi kasus pertussis dibagi menjadi klinis (kasus yang memenuhi definisi kasus klinis tetapi belum terkonfirmasi secara laboratorium) dan laboratoris (kasus yang memenuhi definisi kasus klinis dan telah terkonfirmasi secara laboratorium).

Data penelitian didapatkan dari rekam medis pasien dengan diagnosis pertussis di RS dr. Sutomo. Data pasien berupa demografi, status imunisasi, tanggal batuk mulai diketahui, evaluasi medis awal. Data saat dirawat inap berupa denyut nadi, laju pernapasan, saturasi oksigen, dan pemeriksaan fisik. Data laboratorium meliputi level hemoglobin, jumlah sel darah putih, penanda infeksi (CRP), roentgen dada, dan sekuens genomik PCR bordatella pertussis. Komplikasi yang dicatat berupa kejang, atelektasis, pneumonia, serta luaran kasus baik hidup dan meninggal. Kriteria eksklusi adalah data resume pasien tidak lengkap.

Penelitian ini merupakan studi retrospektif untuk mendeskripsikan manifestasi klinis, komplikasi, dan profil laboratorium antara pasien pertussis klinis dan terkonfirmasi PCR.

Hasil

Penelitian ini dilakukan pada 15 pasien pertussis yang terdiri dari laki-laki dan perempuan masing-masing sebanyak 15 subyek dengan jumlah subyek terbanyak adalah perempuan sebanyak 9 orang. Rerata usia pasien pertussis adalah 2,3 tahun. Karakteristik subyek penelitian tertera pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik pasien pertussis

Karakteristik	Klinis (n=9)	Konfirmasi PCR (n=6)
Usia		
< 2 bulan	1	3
2-6 bulan	6	1
6ulan-1 tahun	2	2
Jenis Kelamin		
Laki-laki	4	2
Perempuan	5	4
Status Nutrisi		
Normal	9	6
Imunisasi pertussis		
Ya	1	1
Tidak	8	5
Manifestasi Klinis		
Demam ringan	9	6
Batuk paroksismal	9	6
Post-tussive vomiting	9	6
Sesak	2	2
Apnea	1	0
Durasi batuk		
<3 minggu	9	6
> 3 minggu	0	0
Laboratoris		
Anemia	4	4
Leukositosis		
Ringan	2	1
Sedang	3	2
Berat	1	6
Nilai CRP abnormal	5	1
Komplikasi		
Pneumonia	5	6
Atelektasis	0	2
Kejang	1	0
Gagal napas	2	0
Tata laksana		
Antibiotik		
Azitromisin	7	9
Eritromisin	2	0
Ampicilin	4	9
Gentamisin	2	5
Ceftriaxone	0	0
Meropenem	1	0
Ventilator	1	0
Luaran		
Meninggal	0	0

Diskusi

Pertussis adalah penyakit yang disebabkan *Bordetella pertussis* yang menyerang manusia. Penyakit ini mengalami penurunan insidens sejak vaksin pertussis dikenalkan sejak tahun 1940, dan kemudian mengalami peningkatan kembali (*resurgence*).⁶ *Resurgence* global penyakit pertussis telah dimulai sejak awal tahun 1990. Insidens di Brasil meningkat sejak tahun 2012, Amerika Serikat mencapai 25000 kasus dalam 1 tahun (2013-2014). Hal ini juga terjadi di negara-negara eropa seperti Belanda, Inggris, Denmark, dan Norwegia.⁷ Peningkatan insiden terjadi walaupun dengan cakupan vaksinasi yang tinggi. Kejadian *outbreak* pertussis terjadi siklik setiap 2-5 tahun. Beberapa teori tentang *resurgence* pertussis yaitu penurunan imunitas, efektivitas vaksin yang rendah, respons imunitas rendah atau perubahan genetik dari *B. Pertussis*.⁸ Angka insidens pertussis tidak diketahui secara pasti, dikarenakan terlambatnya diagnostik. WHO menyatakan angka insidens tertinggi pertussis berada di asia, amerika, dan amerika selatan, walau tidak ada data akibat kurangnya akses diagnosis, misdiagnosis, dan data yang tidak dilaporkan. Penegakan insidens pertussis dapat dilakukan dengan pemeriksaan polymerase chain (PCR) tetapi gold standar tetap ditemukannya *bordetella pertussis* pada kultur hapus tenggorok.⁶

Penelitian ini dilakukan pada 15 pasien pertussis dalam rentang penelitian 2 tahun yaitu 2015-17, dengan jumlah anak perempuan lebih banyak dibandingkan anak laki-laki dengan rentang usia terbanyak 1 bulan-2 bulan. Preziosi dkk, menyatakan insidens pertussis lebih tinggi pada wanita dengan rasio perbandingan 1.1⁹ Penelitian ini didukung oleh Helenbrand (2005) dari hasil surveilans sejak tahun 1995 menunjukkan insidens tertinggi pada perempuan sekitar 60% dari kasus dibandingkan laki-laki.¹⁰

Kejadian *resurgence* pertussis juga didapatkan pada negara maju dengan rentang usia diatas usia 5 tahun atau kurang dari usia 5 bulan. Jumlah kejadian pertussis tertinggi pada bayi kurang dari usia 1 tahun terutama usia kurang dari 6 bulan. Penurunan kejadian pertussis di Australia yaitu pada kelompok yang telah mendapatkan vaksin (5 bulan hingga 9 tahun) tetapi kejadian pertussis dibawah usia 5 bulan tidak menunjukkan perubahan. Di Amerika Serikat insidens pertussis pada anak usia kurang dari 4 bulan yaitu 63.4 kasus per 100000 di tahun 1980 dan 98.2 kasus per 100000 kasus anak usia kurang dari 6 bulan di tahun 2001-3. Angka insidens usia terbanyak kurang dari 6 bulan juga didapatkan di Eropa dan Kanada

tetapi tanpa peningkatan insiden.⁶ Penelitian oleh Masseria dkk menyatakan insiden pertussis terbanyak pada anak usia muda dengan kejadian terbanyak diusia 2-3 bulan dan mengalami penurunan setelah usia 12 bulan. Alasan peningkatan insiden pertussis belum sepenuhnya dapat dijelaskan, tetapi terdapat faktor-faktor yang berkontribusi potensial didalamnya yaitu peningkatan kewaspadaan dan pelaporan pertussis, peningkatan metode diagnostik, penurunan kekebalan tubuh setelah vaksinasi, perubahan genetik *B. Pertussis* dan penurunan durasi kekebalan vaksin aseluler dibandingkan dengan *whole cell vaccine*.²

Status nutrisi pada kedua kelompok baik klinis dan konfirmasi PCR positif dengan status gizi baik. Status gizi kurang memiliki peran dalam kematian pada anak dengan penyakit infeksi dengan usia kurang dari 5 tahun sekitar 45% di negara berkembang. Malnutrisi memiliki kaitan dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Menurut gabungan penelitian prospektif dari Asia, Afrika, dan Amerika selatan menyatakan gizi kurang dan perawakan pendek memiliki kaitan dengan peningkatan angka mortalitas terutama pada pneumonia dan diare.¹¹

Imunisasi pertussis hanya dilakukan hanya pada 13% pasien. Pertussis merupakan penyebab kematian bayi anak usia kurang dari 6 bulan sebelum vaksinasi pertussis diperkenalkan. Kematian bayi terbanyak yaitu pada bayi yang tidak divaksinasi yang berasal dari negara berkembang. Pertussis merupakan salah satu penyakit yang dapat dicegah penyebarannya dengan vaksinasi, tetapi sejak tahun 1990, kasus pertussis mulai meningkat kembali di negara dengan cakupan vaksinasi tinggi. Sejak tahun 1990 tidak didapatkan kematian akibat pertussis di Korea, tetapi angka kesakitan dilaporkan meningkat sejak tahun 2000.¹² Peningkatan insiden pertussis dilaporkan meningkat di beberapa negara dan menjadi perhatian masalah kesehatan global. Vaksin pertussis generasi pertama merupakan B. Pertussis yang dimatikan (*heat-killed whole B. Pertussis*). Tahun 2012, vaksin pentavalent mulai diperkenalkan (DTwP+H.influenzae type B+HBV). Vaksin diftheria-tetanus-acelular pertussis diberikan pada bayi dengan reksi berat terhadap wP. Resurgence menjadi masalah penting dalam beberapa tahun terakhir. Terdapat beberapa hipotesa penyebab terjadinya resurgence, termasuk penurunan imunogenitasvaksin aP, menyebabkan penurunan imunitas pertussis pada dewasa muda dan dewasa kemudian menyebarkan pada bayi yang belum mendapatkan imunisasi. Hipotesa lainnya, yaitu *B. Pertussis* mengalami evolusi genetik.⁷

Keseluruhan pasien pada kedua kelompok menunjukkan manifestasi klinis klasik dari pertussis yaitu demam, batuk paroksismal dan *posttussive vomiting*. Sesak didapatkan sebagai bagian dari komplikasi pertussis yaitu pneumonia. Manifestasi klinis penyakit pertussis dibagi menjadi 3 fase yaitu fase kataral atau prodromal, fase paroksismal dan fase konvalesens. Fase kataral menunjukkan gejala infeksi saluran napas bagian atas seperti coryza, bersin, low grade fever, dan batuk. Fase paroksismal berlangsung 1-2 minggu dengan frekuensi batuk meningkat dan bertambah berat. Batuk diawali dengan *high-pitched whoop*. Saat serangan pasien menjadi biru (sianosis), dan diakhiri dengan muntah. Pada fase ini diagnosis pertussis biasanya ditegakkan. Fase ini berlangsung 1-6 minggu, dan dapat bertahan hingga 10 minggu. Fase terakhir yaitu konvalesens yaitu fase pemulihan yang berlangsung bertahap. Batuk akan berkurang dibanding fase paroksismal dan menghilang di minggu ke 2 dan ke 3.¹³

Durasi batuk dari kedua kelompok dengan rentang 4 hari-2 minggu sebelum rawat inap di rumah sakit. Fase kataral dimulai setelah masa inkubasi selesai. Fase ini berlangsung selama 12 minggu dan merupakan fase paling menular dari fase pertussis. Gejala utama yang tampak adalah batuk, dimana frekuensi dan derajat keparahan meningkat bertahap. Fase paroksismal berlangsung 3-6 minggu ditandai dengan *whooping cough*, *post-tussive vomiting*, sianosis dan apnea. Gejala akan menurun di fase konvalesens yang berlangsung beberapa bulan.¹⁴ Penelitian oleh Bayhan (2012) di Turki memperlihatkan hasil yang sama dimana lebih dari separuh pasien dengan durasi batuk saat masuk rumah sakit < 14 hari.¹⁵

Leukositosis didapatkan pada kedua kelompok, baik klinis dan laboratoris. Leukositosis sedang dan leukositosis berat mendominasi pada kedua kelompok. Leukositosis dengan limfositosis sering didapatkan pada bayi dengan infeksi pertussis. Penelitian oleh Erin (2013) memperlihatkan peningkatan jumlah leukosit, dan memiliki korelasi dengan hipertensi pulmonal dan kematian, sehingga monitoring nilai leukosit diperlukan sebagai salah satu prediksi keparahan penyakit.¹⁶ Leukositosis merupakan salah satu prediktor luaran buruk pada bayi dengan pertussis dan diasosiasikan dengan luaran buruk terutama pada bayi.¹⁷

Pneumonia muncul sebagai komplikasi terbanyak dari kedua kelompok disusul atelektasis, kejang dan gagal napas. Komplikasi pertussis anak dibawah usia 2 tahun terbanyak adalah pneumonia dan diikuti oleh kejang. komplikasi lainnya yaitu bradikardi, apnea, dan konjungtivitis. Anak usia 6-24 bulan yang tidak mendapatkan

imunisasi memiliki resiko rawat inap di rumah sakit dibandingkan anak dengan imunisasi.¹⁸

Antibiotik diberikan pada keseluruhan pasien pada kedua kelompok. Antibiotik golongan makrolide (azitromisin dan eritromisin) dengan tambahan antibiotik intravena sebagai tatalaksana dari pneumonia. Pemberian antibiotik untuk mengurangi gejala klinis masih belum dapat dibuktikan.¹⁷ Sistematis review tatalaksana pertussis menyatakan tidak ada efek signifikan pemberian dipenhidramin (antihistamin), deksametason (antiinflamasi golongan steroid) atau salbutamol (brokhdilator). Pemberian antibiotik golongan makrolide bertujuan untuk mencegah transmisi lanjutan bukan untuk perbaikan klinis dari penderita.¹⁹ Beberapa penelitian melaporkan pemberian antibiotik dini pada anak usia < 3 bulan dengan pertussis berat dimana antibiotik diberikan setelah 6 hari onset batuk selama 2 minggu didapatkan penurunan resiko kematian²⁰ dan penundaan pemberian antibiotik akan meningkatkan risiko transmisi pertussis.²¹ Resistensi antibiotik belum menjadi perhatian utama dalam tatalaksana pertussis.¹⁷

Kematian tidak didapatkan pada penelitian ini. Penelitian sebelumnya di Tunisia dan Amerika Serikat memperlihatkan kematian terbanyak pertussis pada anak usia kurang dari 8 bulan dengan prediktor signifikan leukositosis, takikardia, kejang dan syok.¹⁷ Vaksinasi pertussis yang tidak dilakukan, kelahiran prematur, berat badan lahir rendah, onset batuk lebih dini dan leukositosis > 70400/ μ l merupakan prediktor buruk dari luaran pertussis.²²

Kesimpulan

Gambaran klinis klasik didapatkan pada keseluruhan pasien pertussis baik klinis maupun terkonfirmasi PCR dengan pneumonia sebagai komplikasi terbanyak dan leukositosis ditemukan pada keduanya.

DAFTAR PUSTAKA

1. Snyder J, Fisher D. Pertussis in childhood. *Pediatr Rev.* 2012;33:412-20; quiz 20-1.
2. Masseria C, Martin CK, Krishnarajah G, Becker LK, Buikema A, Tan TQ. Incidence and Burden of Pertussis Among Infants Less Than 1 Year of Age. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36:e54-e61.
3. EA M. Pertussis (Whooping Cough). In: Gershon AA HP KS, ed. *Krugman's Infectious Diseases of Children.* Philadelphia: Mosby; 2003. p. 1176.
4. Organization. *WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases.* Geneva, Switzerland: Vaccine Assessment and Monitoring team of the Department of Vaccines and Biologicals, 2003.
5. Tjahjowargo SG, H. Laporan kasus berbasis bukti Perbandingan Efektivitas dan Keamanan Vaksin Pertusis Aselular dan Whole-cell. *Sari Pediatri.* 2017;Vol. 18:403-8.
6. Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatr Respir Rev.* 2008;9:201-11; quiz 11-2.
7. Guimaraes LM, Carneiro EL, Carvalho-Costa FA. Increasing incidence of pertussis in Brazil: a retrospective study using surveillance data. *BMC Infect Dis.* 2015;15:442.
8. Liu XC, Bell CA, Simmonds KA, Svenson LW, Fathima S, Drews SJ, et al. Epidemiology of pertussis in Alberta, Canada 2004-2015. *BMC Public Health.* 2017;17:539.
9. Preziosi MP, Yam A, Wassilak SG, Chabirand L, Simaga A, Ndiaye M, et al. Epidemiology of pertussis in a West African community before and after introduction of a widespread vaccination program. *Am J Epidemiol.* 2002;155:891-6.
10. Hellenbrand W, Beier D, Jensen E, Littmann M, Meyer C, Oppermann H, et al. The epidemiology of pertussis in Germany: past and present. *BMC Infectious Diseases.* 2009;9:22.
11. Prendergast AJ. Malnutrition and vaccination in developing countries. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370.
12. Hong JY. Update on pertussis and pertussis immunization. *Korean J Pediatr.* 2010;53:629-33.
13. Waters V HS. *Bordetella pertussis.* In: Mandell, ed. *Douglas and Bennet's Principle and Practice of Infectious Disease.* 8 th ed. Canada: Saunders; 2015. p. 2619-28. .
14. Tozzi AE, Celentano LP, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S. Diagnosis and management of pertussis. *Cmaj.* 2005;172:509-15.
15. Bayhan GI, Tanir G, Nar-Otgun S, Aydin-Teke T, Metin-Timur O, Oz FN. The clinical characteristics and treatment of pertussis patients in a tertiary center over a four-year period. *Turk J Pediatr.* 2012;54:596-604.
16. Erin L. Murray DN, John S. Bradley, Jessie Gargas, Wilbert H. Mason, Deborah Lehman, Kathleen Harriman, and James D. Cherry. Characteristics of Severe *Bordetella pertussis* Infection Among Infants 90 Days of Age Admitted to Pediatric Intensive Care Units – Southern California, September 2009–June 2011. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 2013:1-6.
17. Carbonetti NH. *Bordetella pertussis: new concepts in pathogenesis and treatment.* *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29:287-94.
18. Stojanov S, Liese J, Belohradsky BH. Hospitalization and complications in children under 2 years of age with *Bordetella pertussis* infection. *Infection.* 2000;28:106-10.

19. Altunaiji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;Cd004404.
20. Carlsson RM, von Segebaden K, Bergstrom J, Kling AM, Nilsson L. Surveillance of infant pertussis in Sweden 1998-2012; severity of disease in relation to the national vaccination programme. *Euro Surveill.* 2015;20.
21. Terry JB, Flatley CJ, van den Berg DJ, Morgan GG, Trent M, Turahui JA, et al. A field study of household attack rates and the effectiveness of macrolide antibiotics in reducing household transmission of pertussis. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2015;39:E27-33.
22. Winter K, Zipprich J, Harriman K, Murray EL, Gornbein J, Hammer SJ, et al. Risk Factors Associated With Infant Deaths From Pertussis: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis.* 2015;61:1099-106.