

GAMBARAN DARAH KUCING YANG DIINFEKSI
Mycobacterium tuberculosis

BLOOD PROFILE OF CATS WHICH WERE INFECTED WITH
Mycobacterium tuberculosis

Ida Tjahajati¹, Widya Asmara², dan Bambang Hariono³

¹Bagian Ilmu Penyakit Dalam, FKH UGM, ²Bagian Mikrobiologi, FKH UGM,
³Bagian Patologi Klinik, , FKH UGM

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian yang bertujuan untuk mengetahui gambaran darah kucing yang diinfeksi dengan *M.tuberculosis*. Penelitian menggunakan 20 ekor kucing sehat (jantan, umur 1-2 tahun, berat badan 1-2 kg) dibagi dalam 4 kelompok secara acak, masing-masing kelompok 5 ekor. Kelompok I adalah kelompok yang diinfeksi secara per oral (PO) *M.tuberculosis* dengan dosis 1×10^5 cfu, kelompok II diinfeksi secara intraperitoneal (IP), kelompok III diinfeksi secara intramuskular (IM), dan kelompok IV sebagai kelompok kontrol tidak diinfeksi. Setelah dilakukan infeksi, secara periodik 5 ml darah diambil untuk dilakukan pemeriksaan darah rutin, yaitu pada minggu ke-0, 1, 2, 4, 12, dan 24 setelah infeksi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa gambaran lekosit kucing yang diinfeksi *M.tuberculosis* pada awal infeksi mengalami leukositosis dengan neutrofilia, kemudian gambaran bergeser ke monositosis pada petengahan (minggu ke-12) sampai akhir penelitian (minggu ke-24). Jumlah eritrosit, nilai PCV, kadar Hb dan TPP masih dalam batas kisaran normal namun ada kecenderungan terus menurun pada akhir penelitian.

Kata kunci : gambaran darah, kucing, *M.tuberculosis*

ABSTRACT

The aim of study want to know blood profile of cats which were infected with *M.tuberculosis*. Twenty healthy cats (male, 1-2 years old, 1-2 kg body weight) were divided randomize into 4 groups based on route of *M. tuberculosis* infection and control group, each group consisted of 5 cats. Group I was given 1×10^5 cfu *M. tuberculosis* orally (PO), group II using intraperitoneal injection (IP), and group III with intramuscular injection (IM). Group 4 was the control group, without treatment. Five ml of venous blood were drawn from the cats for routine blood examination in 1, 2, 4, 12, and 24 weeks after infection. The results showed that the leukocyte profile of cats which were infected with *M.tuberculosis* increased during first week after infection (leukocytosis) with neutrophilia, then replaced with monocytosis in the middle (week-12) until to the end of experiment (week-24). The values of erythrocyte, PCV, Hb, and TPP still in normal level but trend gradually decreased at the end of experiment.

Key words : blood profile, cats, *M.tuberculosis*

PENDAHULUAN

Mycobacterium tuberculosis merupakan kuman tahan asam penyebab kematian hampir 3 juta manusia, dan terdapat 8-12 juta kasus baru setiap tahunnya (Raviglione *et al.*, 1995). Penyakit yang berlangsung secara menahun (kronik) tersebut, oleh *World Health Organization* (WHO) diperkirakan telah menyerang sepertiga penduduk dunia, dan mempunyai potensi berkembang ke arah penyakit reaktif (Dolin, 1994). Dengan berkembangnya *human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome* (HIV/AIDS) serta adanya masalah kekebalan kuman terhadap berbagai obat tuberkulosis (*multi-drugs resistant M.tuberculosis*, MDR-TB), menyebabkan tuberkulosis menjadi masalah kesehatan dunia. Di Indonesia, menurut Survei Kesehatan Rumah Tangga Departemen Kesehatan Republik Indonesia pada tahun 1992, diperkirakan 175.000 orang meninggal setiap tahunnya, dan terdapat sekitar 500.000 kasus baru. Tuberkulosis merupakan penyebab kematian nomor dua terbesar di Indonesia setelah penyakit kardiovaskuler, dan merupakan penyebab kematian nomor satu dari kelompok penyakit infeksi (Manaf, 1997).

Mycobacterium tuberculosis yang ditemukan oleh Robert Koch (1882) telah diketahui selain menyerang manusia juga dapat menyerang berbagai spesies hewan piaraan termasuk kucing. Pada spesies kucing bentuk penyakit ini juga mirip dengan spesies lain, yaitu bentuk pulmoner, gastrointestinal, atau menyebar (Snider; 1971; Bennet dan Gaskell, 1996; Anonim, 1998). Kucing dapat tertular oleh mikobakterium karena ada hubungan dekat dengan manusia atau sapi penderita tuberkulosis aktif (Acha and Szyfres, 1989; Gunn-Moore, 2005). Infeksi pada hewan tersebut dapat terjadi secara aerogen melalui saluran pernafasan, saluran pencernaan, dan kulit. Infeksi pada kucing biasanya melalui lesi yang terbuka, sehingga memungkinkan untuk dapat menularkan kuman ke lingkungan sekitarnya. Kucing dapat mengekskresi kuman melalui sputum, urin atau feses (Aranaz *et al.*, 1996). Atas alasan tersebut, tuberkulosis pada kucing perlu diwaspadai karena mampu menularkan ke manusia (*zoonotic disease*) (Acha dan Szyfres, 1989; Aranaz *et al.*, 1996).

Beberapa sumber menyebutkan bahwa kucing lebih resisten terhadap infeksi *M.tuberculosis* (Francis, 1978; Acha dan Szyfres, 1989; Francis *cit* Thoen, 1994), meskipun ada juga yang melaporkan bahwa kucing sama sensitifnya terhadap infeksi kuman *M.tuberculosis* dan *M. bovis* (Rowold *cit* Francis, 1978). Mikobakterium dapat

menyerang kucing meliputi *M.bovis*, *M.avium*, *M.microti*, *M.lepraemurium*, *M.tuberculosis*, dan beberapa atipikal mycobacterium (Schiefer dan Middleton *cit* Gunn-Moore *et al.*, 1996). Isaac *et al.*, (1983) melaporkan bahwa kasus tuberkulosis pada kucing lebih banyak disebabkan oleh *M.bovis* dibanding dengan *M.tuberculosis*. Akhir-akhir ini beberapa kasus tuberkulosis yang disebabkan oleh *M.tuberculosis* pada kucing dilaporkan (Acha dan Szyfres, 1989; Wilesmith, 1994; Aranaz *et al.*, 1996; Janz, 1996), *M.bovis* (Monies *et al.*, 2000), dan galur basil dengan karakteristik di antara *human M.tuberculosis* dan *M.bovis* juga telah ditemukan sebagai penyebab tuberkulosis pada sejumlah penderita (Gunn-Moore *et al.*, 1996; Bluden dan Smith, 1996).

Berdasarkan pertimbangan bahwa tuberkulosis merupakan penyakit zoonosis penting di dunia yang perlu diberantas dan ditangani secara serius. Kucing dapat bertindak sebagai sumber penularan, dan adanya berbagai kontroversi infeksi tuberkulosis pada kucing yang belum terjawab, maka penelitian yang bertujuan menguak penyakit tuberkulosis pada kucing masih sangat diperlukan. Perubahan gambaran darah selama infeksi tuberkulosis belum pernah dilaporkan secara rinci, karena gambaran darah penyakit yang dilaporkan biasanya hanya bersifat lintas seksional (*cross sectional*) dan sorot balik kasus (*retrospective*). Hal ini karena tuberkulosis tidak memberikan gejala klinis yang nyata pada kucing dan diagnosis biasanya hanya dapat ditegakkan setelah hewan diautopsi, berdasar perubahan histopatologik yang didukung dengan isolasi kuman pada biakan kultur (Aranaz *et al.*, 1996). Meskipun kasus tuberkulosis pada kucing telah dilaporkan namun manifestasi gambaran darah lengkap secara periodik akibat infeksi kuman tersebut belum pernah dilaporkan. Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari gambaran darah kucing yang diinfeksi dengan *M.tuberculosis* secara bertahap sampai periode waktu 6 bulan setelah infeksi.

MATERI DAN METODE

Penelitian menggunakan 20 ekor kucing sehat (jenis kelamin jantan, umur 1-2 tahun, berat badan 1-2 kg) yang dibagi secara acak dalam 4 kelompok (masing-masing kelompok 5 ekor) berdasar rute infeksi. Kelompok I adalah kelompok yang diinfeksi *M.tuberculosis* dosis 1×10^5 secara oral (PO), kelompok II secara intraperitoneal (IP) dengan dosis sama, kelompok III secara intramuskular (IM) dengan dosis

sama, dan kelompok IV sebagai kelompok kontrol tidak diinfeksi namun diinjeksi dengan plasebo (NaCl fisiologis). Setelah dilakukan infeksi, secara periodik kucing diambil sampel darahnya untuk pemeriksaan darah rutin. Pengambilan sampel darah dilakukan pada minggu ke-0, 1, 2, 4, 12, dan 24 setelah infeksi.

Pemeriksaan darah rutin yang meliputi jumlah total eritrosit, leukosit, kadar haemoglobin (Hb), nilai *packed cell volume* (PCV), *total protein plasma* (TPP), dan deferensial leukosit dilakukan sesuai dengan prosedur yang dianjurkan (Benjamin, 1961).

Perbandingan nilai parameter gambaran antar perlakuan dianalisis secara komputerisasi dengan menggunakan SPSS *univariate analysis of variance*, dan apabila terdapat perbedaan yang bermakna analisis dilanjutkan dengan uji Duncan (Kinnear dan Gray, 1999).

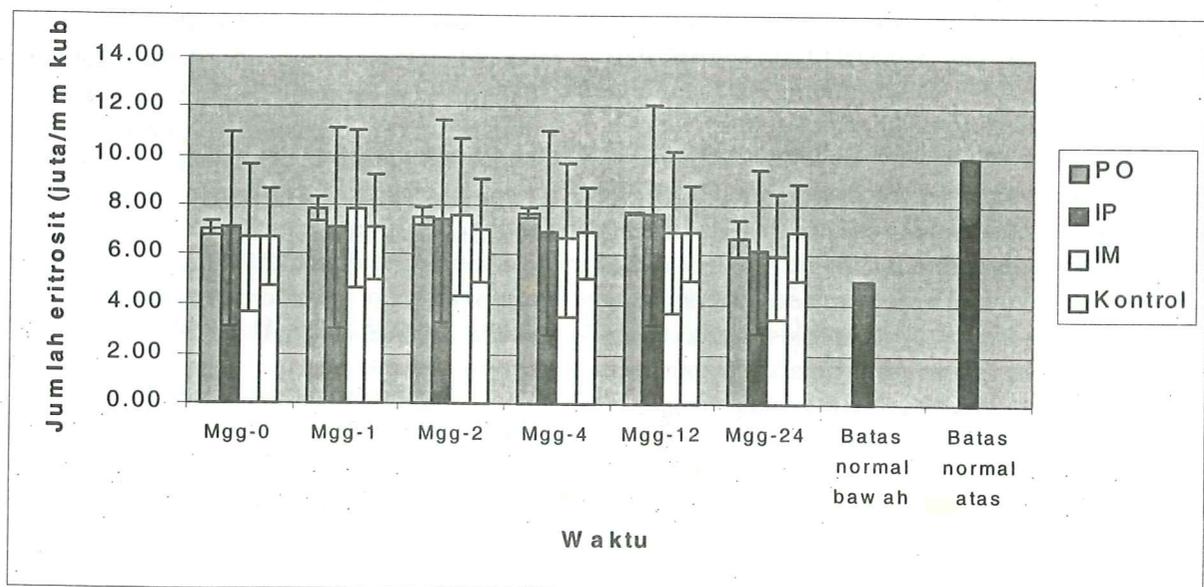
HASIL DAN PEMBAHASAN

Setelah kucing diinfeksi *M.tuberculosis* dengan dosis 1×10^5 cfu, pada minggu ke-0, 1, 2, 4, 12, dan 24 setelah infeksi sampel darah diambil untuk dilakukan pemeriksaan darah rutin. Hasil pemeriksaan darah rutin kucing kelompok yang diinfeksi dan kelompok kontrol disajikan pada Gambar 1-5. Pada Gambar 1, jumlah total eritrosit dari awal infeksi sampai akhir penelitian (minggu ke-24) pada kelompok kucing yang diinfeksi *M.tuberculosis* menunjukkan jumlah yang bervariasi antar perlakuan dan antar waktu. Pada akhir penelitian

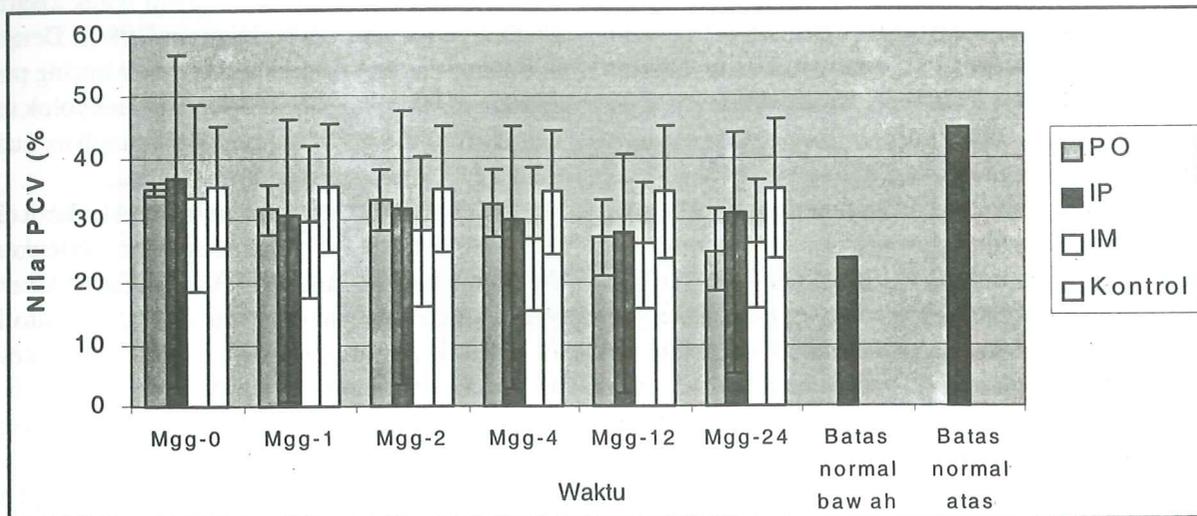
(minggu ke-24) nampak jumlah total eritrosit pada semua kelompok perlakuan lebih rendah dibanding dengan kelompok kontrol.

Hasil analisis dengan *univariate analysis of variance* menunjukkan bahwa rata-rata jumlah eritrosit antar perlakuan terdapat perbedaan yang signifikan ($P < 0,01$) dipengaruhi oleh rute infeksi dan tidak oleh periode waktu pengambilan sampel darah. Hasil analisis dengan uji Duncan urutan dari rata-rata jumlah eritrosit yang tertinggi ke rendah adalah kelompok IM, kontrol, IP, dan diikuti dengan PO, sedangkan urutan waktu yang menunjukkan urutan dari jumlah eritrosit dari yang tertinggi adalah minggu ke-0, 1, 12, 4, dan 24. Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa adanya infeksi *M.tuberculosis* tidak mempengaruhi jumlah total eritrosit secara menyolok, sehingga meskipun jumlah nampak bervariasi antar perlakuan, namun semua masih dalam batas jumlah kisaran normal yaitu antara 5-10 juta/ mm^3 (Jain, 1986). Dari hasil tersebut juga dapat terlihat bahwa ada kecenderungan jumlah eritrosit terus menurun sesuai berjalannya waktu, dan nilai terendah adalah pada akhir penelitian minggu ke-24.

Hasil penghitungan nilai PCV disajikan pada Gambar 2. Nilai PCV semua kelompok kucing yang diinfeksi dengan *M.tuberculosis* menunjukkan hasil yang sangat bervariasi antar kelompok dan antar waktu, dan nilai PCV cenderung terus menurun sesuai dengan berjalannya waktu sampai pada akhir penelitian. Nilai PCV kelompok kontrol nampak relatif tidak berubah dari waktu ke waktu.



Gambar 1. Rata-rata dan standar deviasi jumlah eritrosit kucing yang diinfeksi *M.tuberculosis* dosis 1×10^5 cfu dengan aplikasi PO, IP, IM, dan kelompok kontrol selama 24 minggu



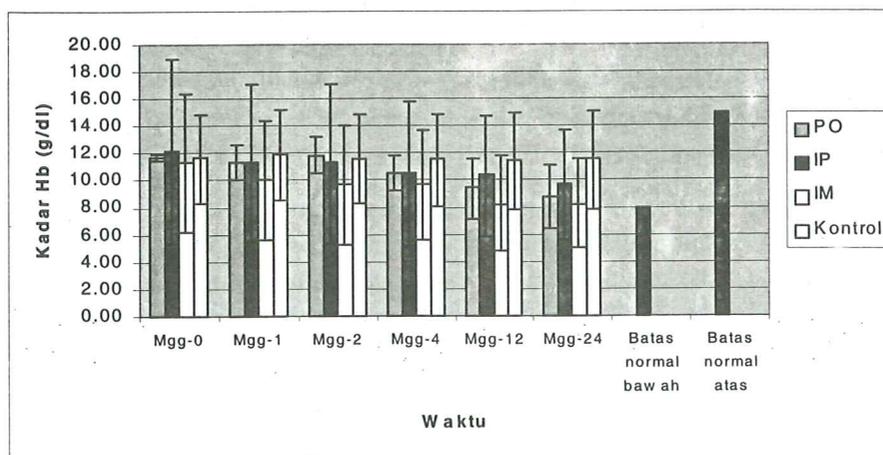
Gambar 2. Rata-rata dan standar deviasi nilai PCV (%) kelompok kucing yang diinfeksi *M.tuberculosis* dosis 1×10^5 cfu dengan aplikasi PO, IP, IM, dan kelompok kontrol selama 24 minggu

Hasil analisis terhadap nilai PCV dengan *univariate analysis of variance* menunjukkan bahwa rata-rata nilai PCV antar perlakuan berbeda secara signifikan ($P < 0,01$) dipengaruhi oleh rute infeksi dan waktu pengambilan sampel darah. Analisis dengan uji Duncan menunjukkan urutan nilai PCV dari yang terendah adalah kelompok IM, PO, IP, dan kontrol, sedangkan urutan berdasarkan waktu pengambilan sampel dari yang terendah adalah sebagai berikut minggu ke-24, 12, 4, 1, 2, 0. Meskipun nilai PCV nampak bervariasi antar perlakuan, dan antar waktu, namun semua masih dalam batas kisaran nilai normal yaitu antara 24-45% (Jain, 1986). Dengan kata lain adanya infeksi *M.tuberculosis* pada kucing tidak menyebabkan perubahan yang menyolok terhadap nilai PCV seperti halnya jumlah total eritrosit, sehingga semua kelompok

masih menunjukkan nilai PCV dalam batas kisaran normal. Walaupun demikian nilai PCV cenderung menurun sesuai dengan berjalannya waktu, nilai terendah pada akhir penelitian (minggu ke-24).

Pada Gambar 3 rata-rata kadar Hb antar kelompok menunjukkan nilai yang bervariasi antar perlakuan (pada semua kelompok perlakuan) dari waktu ke waktu. Pada kelompok kucing yang diinfeksi *M.tuberculosis* angka kadar Hb terlihat terus menurun setelah infeksi sampai pada akhir penelitian. Pada kelompok kucing kontrol walaupun ada variasi angka namun nampak kadar Hb relatif stabil dari waktu ke waktu sampai akhir penelitian.

Hasil analisis dengan *univariate analysis of variance* menunjukkan bahwa rata-rata kadar Hb antar perlakuan berbeda secara signifikan ($P < 0,01$)



Gambar 3. Rata-rata dan standar deviasi kadar Hb (g/dl) kelompok kucing yang diinfeksi *M.tuberculosis* dosis 1×10^5 cfu dengan aplikasi PO, IP, IM, dan kontrol selama 24 minggu

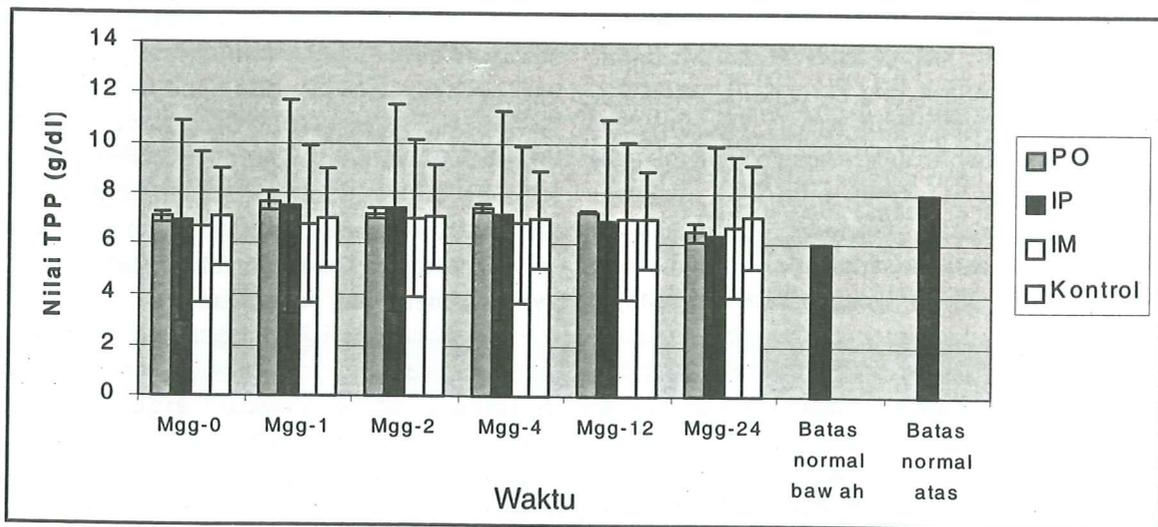
dipengaruhi oleh rute infeksi dan waktu pengambilan sampel darah. Analisis dengan uji Duncan menunjukkan bahwa urutan kadar Hb dari yang tertinggi adalah kelompok kontrol, IP, PO, dan IM, sedangkan urutan berdasarkan waktu pengambilan sampel dari yang terendah adalah sebagai berikut minggu ke-24, 12, 4, 2, 1, 0. Dari hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa meskipun kadar Hb nampak bervariasi antar perlakuan, dan antar waktu, namun semua masih dalam batas kisaran kadar normal yaitu antara 8-15 g/dl (Jain, 1986). Dengan kata lain adanya infeksi *M. tuberculosis* pada kucing tidak menyebabkan perubahan yang menyolok terhadap kadar Hb, sehingga semua kelompok masih menunjukkan kadar Hb dalam batas kisaran normal. Walaupun demikian semua kelompok perlakuan cenderung menurun sesuai berjalannya waktu, dengan kadar Hb terendah pada akhir penelitian (minggu ke-24).

Hasil pemeriksaan nilai TPP disajikan pada Gambar 4. Nilai TPP kucing kelompok yang diinfeksi dengan *M. tuberculosis* dan kelompok kontrol menunjukkan hasil yang bervariasi antar kelompok dan antar waktu.

waktu, namun semua masih dalam batas kisaran nilai normal yaitu antara 6-8 g/dl (Jain, 1986). Dengan kata lain adanya infeksi *M. tuberculosis* pada kucing penelitian tidak menyebabkan perubahan yang menyolok terhadap nilai TPP, sehingga semua kelompok masih menunjukkan nilai TPP dalam batas kisaran normal.

Hasil penghitungan jumlah total leukosit disajikan pada Gambar 5. Hasil penghitungan jumlah leukosit pada kelompok kucing yang diinfeksi dengan *M. tuberculosis* menunjukkan adanya peningkatan pesat (leukositosis) pada awal infeksi (minggu ke-1) untuk semua kelompok perlakuan. Pada minggu ke-2 dan ke-4 setelah infeksi jumlah leukosit masih nampak melebihi batas normal dan kemudian diikuti dengan penurunan sampai akhir penelitian (minggu ke-24). Peningkatan dan penurunan jumlah leukosit tidak ditemukan pada kelompok kucing kontrol, jumlah leukosit pada kelompok yang tidak diinfeksi menunjukkan angka yang relatif tidak berubah secara bermakna dari waktu ke waktu sampai akhir penelitian.

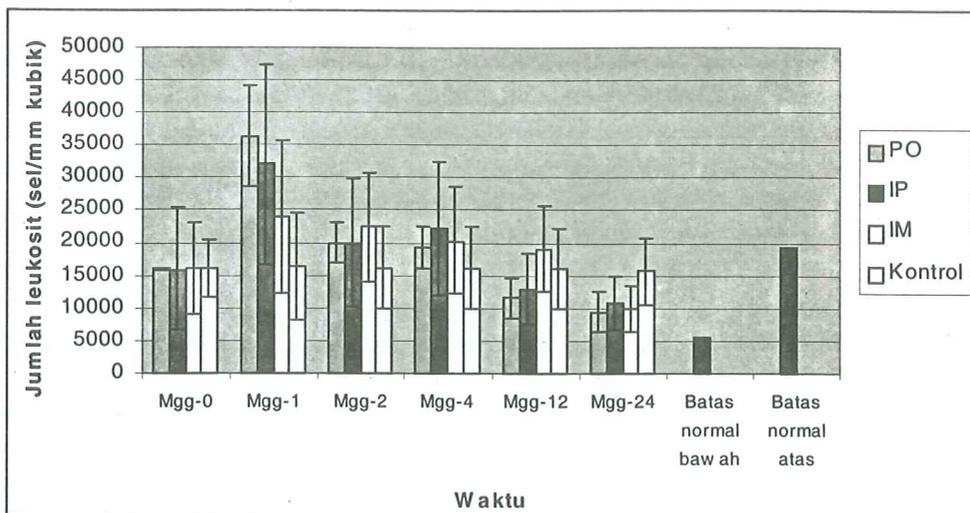
Hasil analisis terhadap jumlah leukosit dengan *univariate analysis of variance* menunjukkan bahwa rata-rata jumlah leukosit antar perlakuan meningkat



Gambar 4. Rata-rata dan standar deviasi nilai TPP (g/dl) kelompok kucing yang diinfeksi *M. tuberculosis* dosis 1×10^5 cfu dengan aplikasi PO, IP, IM, dan kontrol selama 24 minggu

Hasil analisis terhadap nilai TPP dengan *univariate analysis of variance* menunjukkan bahwa rata-rata nilai TPP antar perlakuan tidak ada perbedaan yang signifikan pada $P < 0,05$. Analisis dengan uji Duncan menunjukkan urutan nilai TPP dari yang terendah adalah kelompok IM, IP, kontrol, dan PO, sedangkan urutan berdasarkan waktu pengambilan sampel dari yang terendah adalah sebagai berikut minggu ke-24, 12, 0, 2, 4, 1. Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa meskipun nilai TPP nampak bervariasi antar perlakuan, dan antar

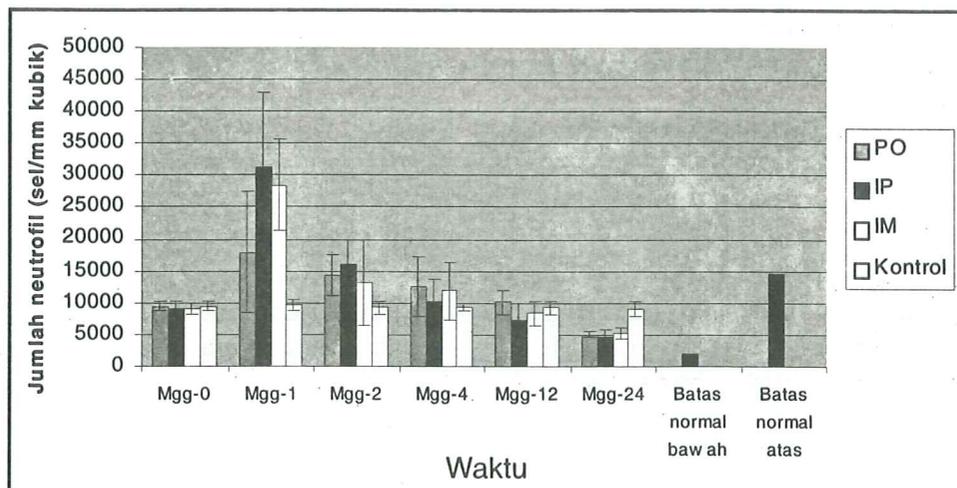
secara signifikan ($P < 0,05$) dipengaruhi oleh rute infeksi dan periode waktu pengambilan sampel darah. Analisis dengan uji Duncan menunjukkan urutan jumlah leukosit dari yang tertinggi adalah kelompok IP, PO, IM, dan kontrol, sedangkan urutan berdasarkan waktu pengambilan sampel dari yang tertinggi adalah sebagai berikut minggu ke-1, 2, 4, 12, 24. Dari hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa adanya infeksi *M. tuberculosis* meningkatkan jumlah total leukosit secara signifikan hingga melebihi batas kisaran normal yaitu 5.500-19.500



Gambar 5. Rata-rata dan standar deviasi jumlah total leukosit (sel/mm³) kelompok kucing yang diinfeksi *M.tuberculosis* dosis 1x10⁵ cfu dengan aplikasi PO, IP, IM dan kontrol selama 24 minggu

sel/mm³ (Jain, 1986), dan mencapai puncak tertinggi pada minggu pertama. Dari minggu ke-12 sampai ke-24 jumlah

yang yang berperan berupa sel fagosit mononuklear dan sel neutrofil (Lewis dan McGee, 1992). Infeksi



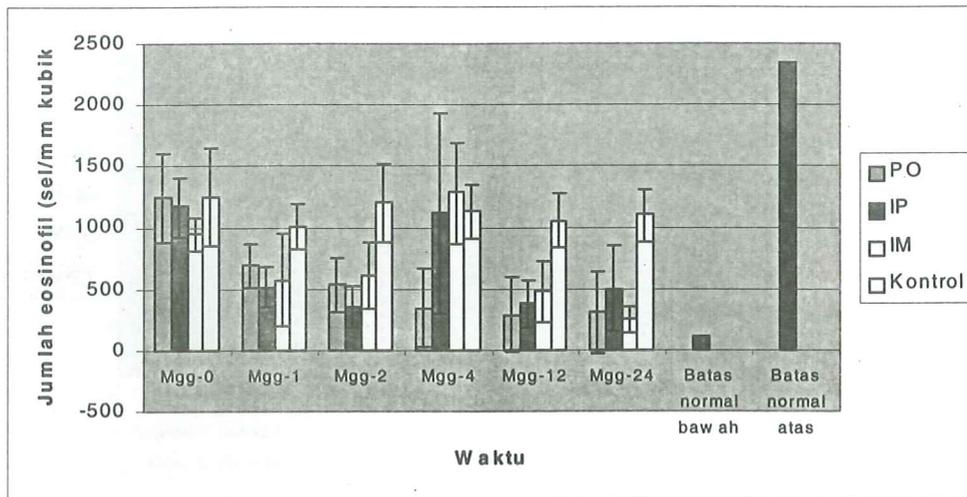
Gambar 6. Rata-rata dan standar deviasi jumlah neutrofil (sel/mm³) kelompok kucing yang diinfeksi *M.tuberculosis* dosis 1x10⁵ cfu dengan aplikasi PO, IP, IM, dan kontrol selama 24 minggu

leukosit terus menurun namun masih dalam jumlah kisaran normal. Infeksi secara PO, IP, dan IM menunjukkan respon peningkatan jumlah sel neutrofil cukup tinggi, hal ini berhubungan dengan sistem pertahanan tubuh terhadap serangan/infeksi kuman.

Seperti yang dijelaskan oleh Leijh *et al.*, (1986) bahwa mekanisme pertahanan hospes yang paling penting terhadap invasi mikroorganisme adalah proses fagositosis yang diikuti dengan kematian mikroorganisme intraseluler dan digesti mikroorganisme oleh sel fagosit

M.tuberculosis pada kucing akan merangsang leukosit untuk memusnahkan kuman tersebut, sehingga terjadilah peningkatan jumlah leukosit pada kucing kelompok perlakuan dan tidak pada kelompok kontrol.

Hasil penghitungan rata-rata deferensial leukosit kelompok kucing yang diinfeksi *M.tuberculosis* dan kelompok kontrol yang meliputi jumlah sel neutrofil, eosinofil, basofil, monosit, dan limfosit disajikan pada Gambar 6-10. Gambar 6 menunjukkan bahwa pada kelompok kucing yang diinfeksi dengan *M.tuberculosis*



Gambar 7. Rata-rata dan standar deviasi jumlah eosinofil (sel/mm³) kelompok kucing yang diinfeksi *M.tuberculosis* dosis 1x10⁵ cfu dengan aplikasi PO, IP, IM dan kontrol selama 24 minggu

jumlah sel neutrofil meningkat pesat pada awal infeksi yaitu pada minggu pertama dan minggu ke-2, kemudian diikuti dengan penurunan sampai akhir penelitian (minggu ke-24). Penurunan jumlah sel neutrofil tidak ditemukan pada kelompok kucing kontrol, jumlah sel neutrofil pada kelompok yang tidak diinfeksi menunjukkan angka yang relatif tidak berubah (stabil) dari waktu ke waktu sampai akhir penelitian.

Hasil analisis terhadap jumlah sel neutrofil dengan *univariate analysis of variance* menunjukkan bahwa rata-rata jumlah sel neutrofil antar kelompok perlakuan meningkat signifikan pada $P < 0,01$ yang dipengaruhi oleh rute infeksi dan waktu pengambilan sampel darah. Analisis dengan uji Duncan menunjukkan urutan jumlah sel neutrofil dari yang tertinggi adalah kelompok IP, IM, PO dan kontrol, sedangkan urutan berdasarkan waktu pengambilan sampel dari yang tertinggi adalah minggu ke-1, 2, 4, 12, 24. Dari hasil tersebut di atas menunjukkan bahwa adanya infeksi *M.tuberculosis* pada kucing meningkatkan jumlah sel neutrofil secara signifikan. Peningkatan jumlah sel neutrofil dihubungkan dengan adanya kuman *M.tuberculosis* yang diinfeksi pada kucing. Dijelaskan oleh Leijh *et al.*, (1986) dan Lewis dan McGee (1992) bahwa pada umumnya sel neutrofil merupakan sel fagosit yang paling efisien kecuali jika partikelnya jauh lebih besar daripada sel dan dalam jumlah yang banyak. Pada keadaan demikian fagosit mononuklear lebih efektif daripada sel neutrofil, sehingga makrofag merupakan sel pertahanan utama dalam invasi berbagai macam mikroorganisme. Walaupun makrofag merupakan sel yang berperan penting pada infeksi *M.tuberculosis*, diduga sel neutrofil juga punya peran

dalam pemusnahan kuman pada awal infeksi. Hal ini juga didukung oleh hasil penelitian Sugawara (2004) yang melaporkan bahwa sel neutrofil berperan penting pada awal infeksi *M.tuberculosis* pada tikus percobaan. Infeksi IP menunjukkan respon peningkatan jumlah sel neutrofil yang paling tinggi dibanding dengan kelompok yang diinfeksi secara PO dan IM, mungkin disebabkan karena pada infeksi IP kuman cepat dan mudah kontak dengan sistem imun sehingga memberikan respon yang paling menyolok.

Hasil penghitungan jumlah sel eosinofil disajikan pada Gambar 7. Pada kelompok kucing yang diinfeksi *M.tuberculosis*, jumlah sel eosinofil bervariasi antar perlakuan dan antar waktu. Dapat terlihat adanya kecenderungan jumlahnya terus menurun dari awal infeksi sampai akhir penelitian dibanding dengan kelompok kontrol, meskipun semua masih dalam kisaran jumlah normal. Jumlah sel eosinofil pada kelompok tikus kontrol atau yang tidak diinfeksi menunjukkan jumlah kisaran yang relatif stabil dari waktu ke waktu sampai akhir penelitian.

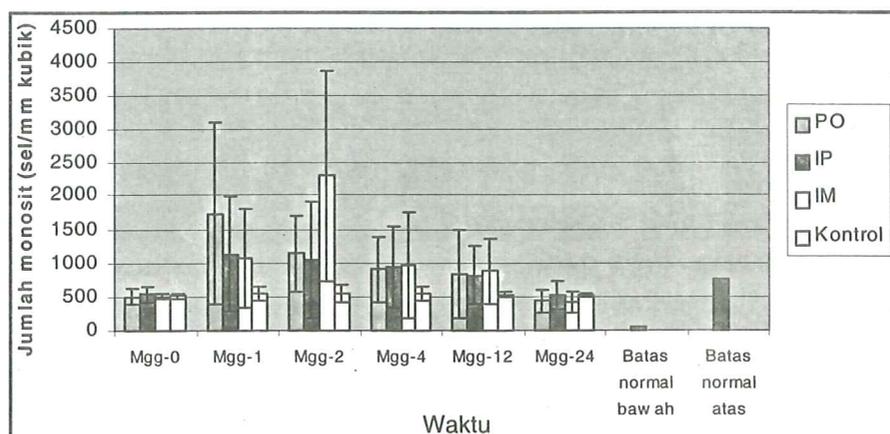
Hasil analisis terhadap jumlah sel eosinofil dengan *univariate analysis of variance* menunjukkan bahwa rata-rata jumlah sel eosinofil antar perlakuan meningkat signifikan pada $P < 0,01$ yang dipengaruhi oleh rute infeksi dan waktu pengambilan sampel darah. Analisis dengan uji Duncan menunjukkan urutan jumlah sel eosinofil dari yang tinggi adalah kelompok kontrol, IM, IP, PO, sedangkan urutan berdasarkan waktu pengambilan sampel dari yang tertinggi adalah minggu ke-1, 4, 2, 12, dan 24. Dari hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa meskipun jumlah sel eosinofil nampak bervariasi antar

perlakuan, dan antar waktu, namun semua masih dalam batas jumlah kisaran normal yaitu antara 110-2.340 sel/mm³ (Jain, 1986). Dengan kata lain adanya infeksi *M.tuberculosis* pada kucing tidak menyebabkan perubahan yang menyolok terhadap jumlah sel eosinofil, sehingga semua kelompok masih menunjukkan jumlah sel eosinofil dalam batas kisaran normal. Meskipun jumlah sel eosinofil semua kelompok perlakuan masih dalam batas normal, namun terlihat bahwa jumlah sel eosinofil ada kecenderungan menurun sesuai berjalannya waktu, dengan nilai terendah pada akhir penelitian (minggu ke-24). Kecenderungan adanya penurunan tidak terlihat pada kelompok kontrol, jumlah sel eosinofil kelompok kucing yang tidak diinfeksi menunjukkan nilai yang relatif stabil dari waktu ke waktu.

Hasil penghitungan jumlah monosit disajikan pada Gambar 8. Jumlah monosit pada kucing yang diinfeksi dengan *M.tuberculosis* menunjukkan adanya peningkatan yang menyolok melebihi jumlah batas atas (monositosis) pada awal infeksi sampai pada minggu ke-12 (P<0,01), dan kemudian diikuti penurunan sampai akhir penelitian. Pada minggu ke-24 nampak monosit jumlahnya menurun, meskipun masih dalam jumlah batas kisaran normal. Pada kelompok kucing kontrol jumlah monosit menunjukkan jumlah kisaran yang relatif stabil dari waktu ke waktu sampai akhir penelitian.

berdasarkan waktu pengambilan sampel dari yang tertinggi adalah minggu ke-1, 2, 4, 12, 24. Dari hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa adanya infeksi *M.tuberculosis* meningkatkan jumlah monosit secara signifikan hingga melebihi batas kisaran normal yaitu 55-780 sel/mm³ (Jain, 1986), dan mencapai puncak tertinggi pada minggu ke-2. Respon leukositosis pada kelompok IP dan IM nampaknya memberikan peningkatan jumlah yang menyolok dibanding dengan kelompok yang PO dan kontrol, dan jumlahnya menurun pada minggu ke-24 namun masih dalam kisaran normal. Infeksi secara IP dan IM menunjukkan respon peningkatan jumlah monosit yang tinggi dibanding dengan kelompok yang diinfeksi secara PO, mungkin disebabkan karena pada infeksi IP dan IM kuman lebih mudah dan cepat kontak dengan sistem imun sehingga memberikan respon yang lebih menyolok.

Peningkatan jumlah monosit pada infeksi *M.tuberculosis* dihubungkan dengan peningkatan aktivitas monosit dalam menanggulangi infeksi yang sedang berlangsung dalam tubuh kucing. Seperti dijelaskan oleh Jain (1986) bahwa sel-sel monosit dapat tertarik oleh adanya lipid dan bahan-bahan lain yang mengandung lipid seperti pada kasus tuberkulosis (liposakarida). Dijelaskan oleh Leijh *et al.*, (1986) sel fagositik yang berperan penting pada tuberkulosis



Gambar 8. Rata-rata dan standar deviasi jumlah monosit (sel/mm³) kelompok kucing yang diinfeksi *M.tuberculosis* dosis 1x10⁵ cfu dengan aplikasi PO, IP, IM, dan kontrol selama 24 minggu

Hasil analisis terhadap jumlah monosit dengan *univariate analysis of variance* menunjukkan bahwa rata-rata jumlah monosit antar perlakuan meningkat signifikan pada P<0,01 yang dipengaruhi oleh rute infeksi dan waktu pengambilan sampel darah. Analisis dengan uji Duncan menunjukkan urutan jumlah monosit dari yang tertinggi adalah IM, PO, IP, dan kontrol, sedangkan urutan

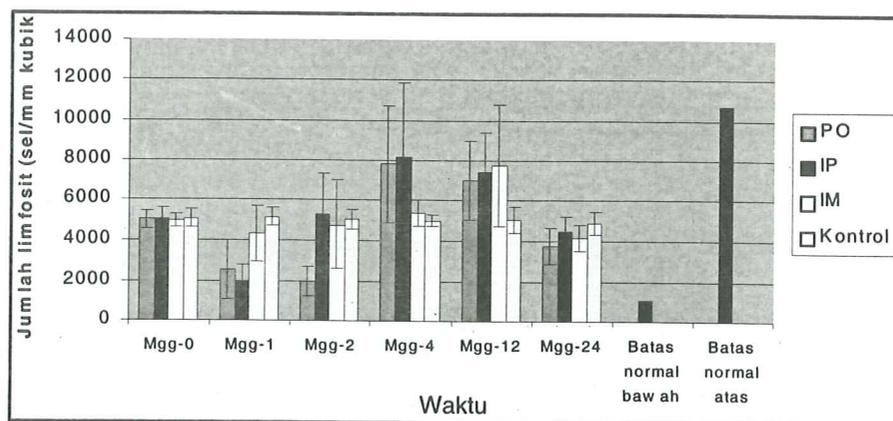
adalah fagosit mononuklear seperti monosit, makrofag, dan sel neutrofil (Lewis dan McGee, 1992). Dijelaskan oleh Abbas *et al.*, (2000) dan Furth (1986) bahwa semua sel dalam sistem fagosit mononuklear berasal dari sumsum tulang, yang setelah mengalami pemasakan dan aktivasi dapat menjadi berbagai macam bentuk morfologis. Di dalam sumsum tulang terdapat makrofag

dan prekursor makrofag seperti monosit, promonosit dan monoblast, dan adanya kebutuhan yang meningkatnya seperti pada infeksi bakteri kronis akan memacu sel-sel tersebut masuk dalam sirkulasi (Furth, 1986). Dijelaskan oleh Jawetz *et al.*, (1989) bahwa adanya infeksi bakteri akan meningkatkan fagosit mononuklear dalam sirkulasi. Jain (1986) juga menjelaskan bahwa adanya penyakit kronis yang membutuhkan proses penyingkiran sel-sel yang rusak atau mati seperti pada radang granulomatus akan memperlihatkan gambaran monositosis.

Hasil penghitungan jumlah limfosit disajikan pada Gambar 9. Pada kelompok kucing yang diinfeksi *M.tuberculosis* jumlah limfosit nampak bervariasi antar perlakuan dan antar waktu. Pada awal infeksi nampak jumlah limfosit mendekati batas bawah, kemudian diikuti adanya peningkatan (limfositosis) pada minggu ke-2, 4, 12, dan selanjutnya diikuti dengan penurunan pada minggu ke 24. Meskipun ada peningkatan dan penurunan jumlah limfosit namun masih dalam kisaran normal yaitu 1.100-10.725 sel/mm³ (Jain, 1986). Peningkatan jumlah limfosit tidak nampak pada kelompok kucing kontrol, jumlah limfosit pada kelompok yang tidak diinfeksi menunjukkan angka yang relatif stabil dari waktu ke waktu sampai akhir penelitian.

menunjukkan bahwa adanya infeksi *M.tuberculosis* pada kucing meningkatkan jumlah limfosit secara bertahap dan mencapai puncaknya pada minggu ke-12 dan ke-4.

Pada sistem imun manusia dan berbagai hewan percobaan, telah diketahui bahwa imunitas seluler memainkan peranan penting dalam mengatasi infeksi *M.tuberculosis*. Imunitas seluler (CMI, cell mediated immunity) diperantarai oleh limfosit T dan makrofag (Flynn dan Chan, 2001). Demikian juga pada tuberkulosis kucing melibatkan aktivitas kedua sel tersebut (Tjahajati *et al.*, 2003; Tjahajati *et al.*, 2004^a; Tjahajati *et al.*, 2004^b). Semua subset limfosit T berperan dalam pertahanan terhadap *M.tuberculosis*, dengan limfosit *Cluster of differentiation 4+* (CD4+) sebagai sel efektor utama (Ho dan Riley, 1997). Sel T CD4+ yang mengekspresi reseptor T á/â, berperan dalam pengenalan (*recognition*) antigen yang telah diproses di dalam fagosom dan disajikan sebagai fragmen peptide kecil yang berhubungan dengan molekul *Major histocompatibility complex II* (MHC II) pada permukaan *antigen presenting cell* (APC) seperti monosit, makrofag atau sel dendritik. Sel T CD8+ sebaliknya mengenali antigen yang telah diproses di dalam sitosol dan disajikan dalam hubungannya dengan molekul



Gambar 9. Rata-rata dan standar deviasi jumlah limfosit (sel/mm³) kelompok kucing yang diinfeksi *M.tuberculosis* dosis 1x10⁵ cfu dengan aplikasi PO, IP, IM, dan kontrol selama 24 minggu

Hasil analisis terhadap jumlah limfosit dengan *univariate analysis of variance* menunjukkan bahwa rata-rata jumlah limfosit antar perlakuan meningkat signifikan pada P<0,01 yang dipengaruhi oleh waktu pengambilan sampel darah, tetapi tidak dipengaruhi oleh rute infeksi. Analisis dengan uji Duncan menunjukkan urutan jumlah limfosit dari yang tertinggi adalah kelompok IP, IM, PO, dan kontrol, sedangkan urutan berdasarkan waktu pengambilan sampel dari yang tertinggi adalah minggu ke-12, 4, 24, 1, 2. Dari hasil tersebut diatas

MHC I pada permukaan APC. Pada umumnya sel CD4+ membantu amplifikasi respon imun hospes dengan mengaktifkan sel efektor dan merekrut sel imun ke lokasi penyakit, sedangkan sel CD8+ lebih berfungsi sebagai sel sitotoksik secara langsung terhadap sel target. Pada sel T CD4 terdapat polarisasi sel berdasarkan profil sitokin yang dihasilkannya. yaitu kelompok sel T helper-1 (Th1) dan sel T helper-2 (Th2). Sel Th1 memproduksi interleukin-2 (IL-2) dan interferon-gamma (IFN-g) yang mempunyai sifat protektif karena mengaktifkan makrofag

untuk membunuh dan mencerna kuman yang telah difagositosis. Profil sitokin yang dihasilkan oleh kelompok Th2 yaitu beberapa macam interleukin seperti IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 bertindak sebagai penghambat aktivitas fungsi makrofag sehingga peranannya merugikan tubuh (Mosmann dan Sad, 1996).

Seperti dijelaskan di atas bahwa limfosit memegang peranan penting dalam pertahanan infeksi *M.tuberculosis*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa walaupun ditemukan adanya *trend* (kecenderungan) peningkatan jumlah limfosit setelah infeksi kuman, namun jumlah limfosit kucing masih dalam kisaran jumlah normal. Hal ini mungkin disebabkan karena limfosit banyak yang menuju ke lokasi infeksi sehingga dalam sirkulasi tidak nampak adanya limfositosis yang menyolok. Hal ini sesuai dengan pendapat Berman *et al.*, (1990) yang menyatakan bahwa produk dinding sel mikobakteria terutama komponen lipoarabinomannan (LAM) merupakan kemotaktik kuat terhadap sel T sehingga sel T akan banyak bermigrasi ke lokasi infeksi. Penelitian pada cairan *bronchoalveolar lavage* (BAL) penderita tuberkulosis menunjukkan adanya peningkatan sel T CD4+ pada lokasi penyakit, yang berkurang pada penderita *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS) (Law *et al.*, 1996).

Dari hasil dan diskusi di atas dapat disimpulkan bahwa selama proses infeksi *M.tuberculosis* pada kucing memberikan gambaran darah yang berupa leukositosis, neutrofilia, monositosis dan eosinopenia, sedangkan jumlah eritrosit, nilai PCV, kadar Hb, dan TPP menunjukkan dalam batas kisaran normal dan adanya kecenderungan menurun sesuai dengan berjalannya waktu.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada yang terhormat drh. Wilati, MS., selaku Kepala Bagian Mikrobiologi, Balai Laboratorium Kesehatan Daerah, Daerah Istimewa Yogyakarta, yang telah memberikan bantuan untuk memperoleh isolat dan fasilitas selama penelitian. Terimakasih juga penulis sampaikan kepada dr. Yanri Wijayanti Subronto, Ph.D. yang telah banyak memberikan masukan, saran, dan dorongan, sehingga selesainya penelitian, dan berbagai pihak yang telah membantu dalam kelancaran penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H. and Pober, J.S., 2000. Cellular and Molecular Immunology, 4th ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia. Hal. 291-302.
- Acha, P.N. dan Szyfres, B., 1989. Zoonoses and Communicable Diseases Common to Man and Animal. Pan American Health Organization, Washington DC, USA. Hal. 7-19.
- Anonim, 1998. The Merck Veterinary Manual A Handbook of Diagnosis, Therapy, and Disease Prevention and Control for the Veterinarian. 8th ed. Merck & Co., Inc. Rahway, N.J., USA. Hal. 492.
- Aranaz, A., Liebana, E., Pickering, X., Novoa, C., Mateos, A., and Dominguez, L., 1996. Use of Polymerase Chain Reaction in the Diagnosis of Tuberculosis in Cat and Dogs. *Vet. Rec.* 138, 53-58.
- Benjamin, M.M., 1961. Outline of Veterinary Clinical Pathology. The Iowa State University Press. 2nd Ed., Ames, Iowa, USA. Hal. 35-99.
- Bennet, M. and Gaskell, R.M., 1996. Feline and Canine Infectious Diseases. Blackwell Wissenschaftsverlag GmbH Kurfurstendamm, Berlin, Germany. Hal. 130-132.
- Berman, J.S., Beer, D.J., Theodore, A.C., Kornfeld, H., Bernado, J and Center, D.M., 1990. Lymphocyte Recruitment to the Lung. *Am.Rev.Respir.Dis.* 142:238-257.
- Blunden, A.S. and Smith, K.C., 1996. A Pathological Study of Mycobacterial Infection in a cat caused by Variant with Cultural Characteristics between *Mycobacterium tuberculosis* and *M.bovis*. *Vet. Rec.* 138: 87-88.
- Dolin, J.P., 1994. Global Tuberculosis Incidence and Mortality During 1990-2000. *Bulletin of World Health Organization*, 72(2): 213-220.
- Furth, R.V., 1986. Overview: The Mononuclear Phagocyte System in Weir, D.M. Cellular Immunology. Volume 2. Blackwell Scientific Publication, London. Hal. 72-83.
- Flyn, J.L., and Chan, J., 2001. Immunology of Tuberculosis. *Annu.Rev.Immunol.* 19:93-129.

- Francis, J., 1978. Tuberculosis in Animal and Man. A Study Comparative Pathology. Cassel and company Limited, London. Hal. 55-72.
- Gunn-Moore, D.A, Jenkins, P.A. and Lucke, V.M., 1996. Feline Tuberculosis: A Literature Review and Discussion of 19 cases by Unusual Mycobacterial Variant. *Vet. Rec.* 138, 276-280.
- Gunn-Moore, D., 2005. Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases in Cats. Feline Advisory Bureau. <http://www.fabcats.org/info-veterinary.htm>.
- Ho, J.L and Riley, L.W., 1997. Defenses Against Tuberculosis. In Crystal, R.G, West, J.B., Barnes, P.J. dan Cherniack, N.S. Ed. The Lung – Scientific Foundations. Volume 1, 2nd ed. Raven Press, Hal. 499-510.
- Isaac, J, Whitehead, J, Adams, J.W., Barton, MD, and Coloe, P, 1983. An Outbreak of *Mycobacterium bovis* Infection in Cats in An Animal House. *Aust. Vet. J.* 60:243-245
- Janz, R., 1996. Tuberculosis in Cat. *Vet.Rec.* 134:395.
- Jain, N.C., 1986. Schalm's Veterinary Hematology. 4th ed. Lea and Febiger, Philadelphia. Pp. 126-139.
- Jawetz, E., Melnick, J.L., Adelberg, E.A., Brooks, G.F., Butel, J.S. and Orston, L.N., 1989. Medical Microbiology, 19th ed. pp 135-136. Prentice-Hall International Inc., London.
- Kinney, P.R. and Gray, C.D., 1999. SPSS for Window Made Simple 3rd ed. Lawrence Erlbaum. ISBN 0-86377-827-5.
- Law, K.F, Jagirdar, J., Weiden, M.D., Bodkin, M. and Rom, W.N., 1996. Tuberculosis in HIV-positive patients : Cellular Response and Immune Activation in the Lung. *Am.J.Respir.Crit. Care Med.* 153: 1377-1384.
- Leijh, P.C.J., Furh, R.V. and Zwet, T.L.V., 1986. In Vitro Determination of Phagocyte and Intracellular Killing by Polymorphonuclear and Mononuclear Phagocyte. In Weir, D.M. Ed., Cellular Immunology, Blackwell Scientific Publication, London. Hal.46.1-46.21.
- Lewis, C.E. and McGee, J.O.D., 1992. The Natural Immune System, the Macrophage. Oxford University Press, New York. Hal. 53.
- Manaf, A., 1997. Permasalahan Pemberantasan Tuberculosis di Indonesia. Seminar Nasional Tuberculosis dan Lepra. Pusat Kedokteran Tropis Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.
- Monies, R.J., Cranwell, M.P., Palmer, Inwald, J., Hewinson, R.G. and Rule, B., 2000. Bovine tuberculosis in Domestic Cats. *Vet. Rec.* 146: 407-408.
- Mosmann, T.R., and Sad, S., 1996. The Expanding Universe of T-cell subset: Th1, Th2 and more. *Immunol today* 17: 138-146.
- Raviglione, M. C., Snider Jr, D. E. and Kochi, A., 1995. Global Epidemiology of Tuberculosis: Morbidity and Mortality of a Worldwide Epidemic (see comments). *J.A.M.A.* 273: 220-226.
- Snider, W.R., 1971. Tuberculosis in Canine and Feline: Review of the Literature. *Am. Rev. Respir.* 104: 877-887.
- Sugawara, I., H., 2004. Neutrophil is required for defense against mycobacterial infection. The Research Institute of Tuberculosis, JATA, Japan.
- Thoen, C.O., 1994. Tuberculosis in Wild and Domestic Mammals. In : Tuberculosis Pathogenesis and Control. Bloom, B.R. Editor. American Society for Microbiology, Washington, DC. Hal.157-162.
- Tjahajati, I., Projoharjono, S., Soebono, H., Asmara, W., Subronto, Y.W., and Harada, N., 2003. Type-1 and Type-2 Cytokine Pattern Production by Peripheral Blood Mononuclear Cell from Cats Infected with *M.tuberculosis*. *I J Biotech.* 31-38.
- Tjahajati, I., Projoharjono, S., Soebono, H., Asmara, W., Subronto, Y.,W. dan Harada, N., 2004^a. Profil sitokin Th1-Th2 terhadap infeksi *M.tuberculosis* pada kucing. *Media Medika Indonesiana*. Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang. 39(3):137-145.
- Tjahajati, I., Projoharjono, S., Soebono, H., Asmara, W., dan Harada, N., 2004^b. Aktivitas sekresi *reactive oxygen intermediate* (ROI) pada makrofag peritoneum kucing yang diinfeksi dengan *M.tuberculosis*. *Journal Sain Veteriner*, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Vol XXII (1): 46-53.
- Wilesmith, J.W., 1994. Tuberculosis in Cat. *Vet.Rec.* 134:359.