BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis

Penyakit Tuberkulosis (TB) adalah suatu penyakit infeksi yang terjadi pada saluran pernafasan manusia yang disebabkan oleh bakteri. Bakteri penyebab TBC ini merupakan jenis basil yang sangat kuat sehingga memerlukan waktu yang cukup lama untuk mengobati penyakit TBC ini. Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang menyebabkan masalah kesehatan terbesar kedua di dunia setelah HIV (Poeloengan *et al*, 2014).

Gejala penyakit Tuberkulosis utamanya batuk, berupa batuk berdahak yang berlangsung selama lebih dari dua minggu, nyeri dada, sesak nafas disertai gejala sistemik (demam, malaise, keringat malam, dan anoreksia). Batuk juga terkadang dapat mengeluarkan darah. Selain mengalami batuk pengidap TB biasanya juga akan kehilangan nafsu makan sehingga mengalami penurunan berat badan dan kelelahan. Bakteri TB ketika masuk ke dalam tubuh manusia bersifat tidak aktif untuk beberapa waktu sebelum kemudian menyebabkan gejala-gejala TB. Pada kasus ini kondisi tersebut dikenal dengan Tuberkulosis laten. Akan tetapi, TB yang langsung memicu gejala dikenal dengan istilah Tuberkulosis aktif. Menurut *World Health Organization (WHO)* dalam laporan Perkumpulan Pemberantasan Tuberkulosis Indonesia (PPTI), Indonesia merupakan

negara dengan jumlah penderita TB terbanyak ke lima di dunia setelah negara India, Cina, Afrika Selatan dan Nigeria (Saptawati *et al.*, 2012).

TB disebabkan oleh baktri *M. tuberculosis* yang ditemukan oleh Robert Koch pada tanggal 24 Maret 1882. Salah satu faktor yang menyebabkan jumlah kasus TB di Indonesia masih tinggi adalah karena banyak penderita TB tidak melanjutkan pengobatan sampai benar-benar dinyatakan sembuh oleh dokter. Apalagi setelah 2 bulan menjalani pengobatan, kondisi pasien tampak sudah sehat seperti biasanya, dan pasien tidak lagi merasakan gejala TB. Mereka merasa percaya diri untuk meninggalkan pengobatan, padahal pengobatan TB yang tidak tuntas, akan menyebabkan penyakit TB kambuh kembali. Selain itu, kuman bisa menyebar ke orang-orang disekitar sehingga berpotensi menambah jumlah penderita (Nawas, 2010).

2.1.1 Cara Penularan Tuberkulosis

Penyakit TBC dapat ditularkan dari pasien TB yang mempunyai BTA positif. Pada waktu batuk atau bersin, pasien menyebarkan kuman ke udara dalam percikan sputum (*droplet nuclei*). Sekali batuk dapat menghasilkan 3000 percikan sputum. Umumnya penularan terjadi dalam ruangan dimana percikan sputum berada pada waktu yang lama. Percikan dapat bertahan selama beberapa jam dalam keadaan yang gelap dan lembab. Ventilasi dapat mengurangi jumlah percikan, sementara sinar matahari langsung dapat membunuh kuman (Sugianto, 2015).

Perumahan yang rapat dan kumuh adalah tempat yang sangat rentan terhadap penularan TB ini. Selain karena ventilasi yang minimal, sinar matahari juga tidak bisa menembus langsung sehingga kuman yang ada pada percikan dapat lebih lama dan lebih mudah tertular pada orang lain. Daya penularan seorang pasien ditentukan oleh banyaknya kuman yang dikeluarkan dari parunya. Makin tinggi derajat kepositifan hasil pemeriksaan sputum, semakin banyak resiko menularkan dari pasien tersebut. Faktor yang memungkinkan seseorang terserang kuman TB ditentukan oleh konsentrasi percikan dalam udara dan lamanya menghirup udara (Musadad, 2006).

Penyebab Tuberkulosis adalah bakteri yang menyebar di udara melalui semburan air liur dari batuk atau bersin pengidap TB. Beberapa kelompok orang yang memiliki resiko tinggi tertular TB antara lain yaitu: orang dengan sistem kekebalan tubuh yang menurun misalnya pengidap HIV/AIDS, diabetes atau orang yang sedang menjalani kemoterapi, orang yang mengalami malnutrisi atau kekurangan gizi, pecandu narkoba, perokok, dan para petugas medis yang sering berhubungan dengan pengidap TB (Asimov *et al.*, 2009).

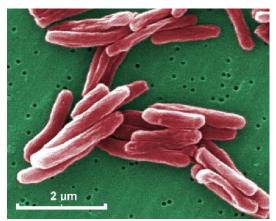
2.2 Bakteri Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis)

Bakteri merupakan mikroorganisme. Mikroorganisme atau mikroba adalah organisme hidup yang berukuran sangat kecil dan hanya dapat diamati dengan menggunakan mikroskop. Peran bakteri ada yang menguntungkan dan ada pula yang merugikan. Bakteri yang bersifat

merugikan bagi manusia disebut bakteri patogen. Salah satunya adalah bakteri *M. tuberculosis*.

Bakteri *M. tuberculosis* adalah patogen manusia yang intrasel fakultatif dan menyebabkan tuberculosis (TB). Bakteri *M. tuberculosis* adalah masalah utama diantara kaum miskin dan pengidap HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) yang tinggal di lingkungan urban padat, karena meningkatnya kemungkinan penyebaran melalui pernapasan dan adanya pasien-pasien yang tidak diobati. Karena menyebar melalui pernapasan, maka mudah sekali bakteri *M. tuberculosis* berpindah kepada orang lain. Hanya melalui hembusan nafas atau batuk saja bakteri ini dapat dengan mudah berpindah. (Poeloengan *et al.*, 2014).

Bakteri *M. tuberculosis* (basil tuberkel) bakteri batang lurus dengan ukuran sekitar 0,4-3 µm (Gambar 1). Pada media buatan, bentuk kokoid dan filamentous tampak bervariasi dari satu spesies ke spesies lain. Basil ini tidak bergerak dan tidak membentuk spora, tidak membentuk kapsul dan apabila diwarnai sering nampak bermanik atau berbutir-butir. Satu karakteristik basil tuberkel yang menonjol adalah penampilannya yang berlilin. Zat lilin ini berperan dalam terbentuknya fase atau formasi granuloma/bintil/nodul yang terlihat pada hasil foto rontgen paru-paru penderita TBC (Gambar 2) (Kaihena, 2013).



Gambar 1. Bakteri *M. tuberculosis* dengan menggunakan mikroskop elektron (www.micrbiologyinpictures.com)



Gambar 2. Foto *rontgen* dada penderita TB (www.learningradiology.com)

M. tuberculosis bisa mati jika terkena cahaya matahari langsung selama 2 jam. Karena kuman ini tidak tahan terhadap sinar ultra violet. Bakteri M. tuberculosis mudah menular, mempunyai daya tahan tinggi dan mampu bertahan hidup beberapa jam di tempat gelap dan lembab. Oleh karena itu, dalam jaringan tubuh kuman ini dapat dormant (tidur), tertidur lama selama beberapa tahun. Basil yang ada dalam percikan dahak dapat bertahan hidup 8-10 hari (Depkes, 2008).

2.2.1 Patogenitas dan virulensi *M. tuberculosis*

Virulensi atau patogenitas didefenisikan sebagai kemampuan suatu mikroba untuk menyebabkan penyakit. Dasar sifat virulensi kuman ini belum diketahui. Kuman ini tidak membuat toksin, namun keanekaragaman komponen dari kuman ini memiliki keaktifan biologis yang berbeda-beda yang dapat mempengaruhi patogenesis, alergi, dan kekebalan pada penyakit ini. Virulensi tergantung pada dua senyawa di selubung sel *M. tubercolosis* yang berminyak. Faktor genjel (*cord factor, trehalosa mikrolet*) menghambat respirasi mitokondria. Sulfolipid/sulfatida menghambat fusi fagosom-lisosom, sehingga *M. tubercolosis* dapat bertahan hidup dalam sel.

Saat bakteri *M. tuberculosis* berhasil menginfeksi paru-paru, maka dengan segera akan tumbuh koloni bakteri yang berbentuk globular (bulat). Biasanya melalui serangkaian reaksi imunologis bakteri TBC ini akan berusaha dihambat melalui pembentukan dinding di sekeliling bakteri itu oleh sel-sel paru. Mekanisme pembentukan dinding itu membuat jaringan di sekitarnya menjadi jaringan parut dan bakteri TBC akan menjadi *dormant* (istirahat). Bentuk-bentuk *dormant* inilah yang sebenarnya terlihat sebagai tuberkel pada pemeriksaan foto *rontgen* (Kaihena, 2013).

Pada sebagian orang dengan sistem imun yang baik, bentuk ini akan tetap *dormant* sepanjang hidupnya. Sedangkan pada orang-orang dengan sistem kekebalan tubuh yang kurang, bakteri ini akan mengalami perkembangbiakan sehingga tuberkel bertambah banyak. Tuberkel yang

banyak ini membentuk sebuah ruang di dalam paru-paru. Ruang inilah yang nantinya menjadi sumber produksi sputum (dahak). Seseorang yang telah memproduksi sputum dapat diperkirakan sedang mengalami pertumbuhan tuberkel berlebih dan positif terinfeksi TBC (Asimov *et al.*, 2009).

2.3 Pencegahan penyakit Tuberkulosis

Penyakit TBC dapat dicegah dengan memutuskan rantai penularan yaitu dengan mengobati penderita TBC sampai benar-benar sembuh serta dengan melaksanakan pola hidup bersih dan sehat, sedangkan untuk penyembuhan dengan jalan minum obat yang diberikan secara teratur, sampai dinyatakan sembuh. Seseorang yang positif menderita penyakit TBC bila berobat di unit pelayanan kesehatan akan mendapat obat TBC.

Pada tahun 1995, program nasional pengendalian TB mulai menerapkan strategi DOTS dan dilaksanakan secara nasional di seluruh Fasilitas Layanan Kesehatan (Fasyankes) terutama Puskesmas yang diintegrasikan dalam pelayanan kesehatan dasar. *Directly Observed Treatment Shortcourse chemotherapy* (DOTS) adalah strategi pengobatan pasien TB dengan menggunakan paduan obat jangka pendek dan diawasi langsung oleh seorang pengawas yang dikenal sebagai Pengawas Menelan Obat (PMO). Pengobatan TBC dengan strategi DOTS ini merupakan satu-satunya pengobatan TBC yang saat ini direkomendasikan oleh oraganisasi kesehatan sedunia (WHO) karena terbukti paling efektif (Dirjen P2&PL Kementerian Kesehatan RI, 2011).

Obat TBC harus diminum secara teratur sampai penderita dinyatakan sembuh. Lama pengobatan berkisar 6 sampai dengan 8 bulan. Jika tidak teratur minum obat akan menimbulkan beberapa akibat, seperti : penyakit akan lebih sukar diobati, kuman TBC dalam tubuh akan berkembang semakin banyak dan menyerang organ tubuh lain, dibutuhkan waktu lebih lama untuk dapat sembuh, dan biaya pengobatan akan sangat besar.

Pencegahan terhadap kemungkinan terjangkitnya penyakit ini merupakan langkah yang paling efektif dan efisien. Adapun yang dapat dilakukan sebagai upaya pencegahan adalah sebagai berikut :

a. Konsumsi makanan bergizi

Makanan yang mengandung protein tinggi akan memberikan asupan gizi lebih banyak dan akan mempengaruhi daya tahan tubuh meningkat, produksi leukosit pun tidak akan mengalami gangguan, sehingga daya tahan tubuh siap melawan bakteri TBC yang kemungkinan terhirup. Selain itu, konsumsi makanan bergizi juga menghindarkan terjadinya komplikasi berat akibat TBC (Intiyati *et al*, 2012).

b. Vaksinasi

Pemberian vaksinasi BCG (*Bacille Calmette Guerin*) yang benar dan di usia yang tepat, sel-sel darah putih menjadi cukup matang dan memiliki kemampuan melawan bakteri TBC. Meski begitu, vaksinasi ini tidak menjamin penderita bebas sama sekali dari penyakit TBC, khususnya TBC paru. Hanya saja kuman TBC yang masuk ke paru-paru tidak akan berkembang dan menimbulkan komplikasi. Bakteri juga tidak bisa menembus aliran darah dan komplikasi pun bisa dihindarkan, dengan kata lain, karena sudah divaksin BCG, anak hanya menderita TBC ringan. (Poeloengan *et al*, 2014).

c. Lingkungan

Lingkungan yang kumuh dan padat akan membuat penularan TBC berlangsung cepat, untuk itulah mengapa lingkungan yang sehat dan kebersihan makanan dan minuman sangat perlu untuk dijaga, diantaranya yaitu: tidak meludah di sembarang tempat, menggunakan tempat yang tertutup untuk menampung dahak, tidak membuang dahak di sembarang tempat, dan menerapkan perilaku hidup bersih dan sehat (tidak merokok, menjemur kasur dan tikar secara teratur, ventilasi udara serta sinar matahari yang baik, dan sebagainya) (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2010).

2.4 Penatalaksanaan Tuberkulosis

2.4.1 Penemuan kasus Tuberkulosis

Penemuan kasus bertujuan untuk mendapatkan kasus TB melalui serangkaian kegiatan mulai dari penjaringan terhadap suspek TB, pemeriksaan fisik,laboratoris,pemeriksaan foto *rontgen*, mantok tes yang dilakukan di rumah sakit untuk menentukan diagnosis dan menentukan klasifikasi penyakit TB, sehingga dapat dilakukan pengobatan agar sembuh dan tidak menularkan penyakitnya kepada orang lain. (Dirjen P2&PL Kementerian Kesehatan RI, 2011). Diagnosis TB resisten obat dipastikan berdasarkan uji kepekaan bakteri *M. Tuberculosis* baik secara metode konvensional maupun rapid test atau metode cepat dan semua metode mempunyai keunggulan dan kelemahan (Kementrian Kesehatan, 2012).

2.4.2 Diagnosis laboratorium

Pemeriksaan dahak di laboratorium klinik dapat dilakukan untuk mengetahui secara pasti seseorang menderita penyakit TBC atau tidak. Pemeriksaan ini harus dilakukan sebanyak 3 kali selama 2 hari. Jika hasilnya positif ada kuman berarti orang tersebut menderita penyakit TBC. Pemeriksaan TBC dapat dilakukan dengan cara:

a. Pemeriksaan sputum mikroskopis

Sputum adalah bahan yang disekresi dalam *traktus trakheo* bronchial yang dikeluarkan dengan cara membatukkan. Walaupun kelenjar submukosa dan sel sekretorik lapisan mukosa dalam

keadaan normal dapat mensekresi cairan viskoelastis sampai 100 ml per hari, orang sehat biasanya tidak memproduksi sputum. Pada infeksi bakterial volume sputum meningkat, pH menjadi lebih asam dan susunan kimia berubah. pH asam hingga kurang dari 6,5 mempengaruhi viskositas sputum sehingga viskositas bertambah, dan mengurangi aliran sputum yang normal dan jumlah lekositnya meningkat (Kementrian Kesehatan, 2012).

Pemeriksaan sputum berfungsi untuk menegakkan diagnosis, menilai keberhasilan pengobatan dan menentukan potensi penularan. Pemeriksaan sputum untuk penegakan diagnosis dilakukan dengan mengumpulkan 3 spesimen sputum yang dikumpulkan dalam dua hari kunjungan yang berurutan berupa Sewaktu-Pagi-Sewaktu (SPS). Pengambilan 3 spesimen sputum masih diutamakan dibanding dengan 2 spesimen sputum mengingat masih belum optimalnya fungsi sistem dan hasil jaminan mutu eksternal pemeriksaan laboratorium. (Dirjen P2&PL Kementerian Kesehatan RI, 2011).

Pemeriksaan mikroskopis sputum diawali dengan pembuatan sediaan pada obyek glass yang diberi label. Selanjutnya Ose dipanaskan di atas api spirtus sampai merah dan didinginkan. Kemudian sputum disiapkan secara hati-hati, dan hindari droplet atau percikan sputum, diambil sedikit dari bagian yang kental dan berwarna kuning kehijauan (purulen) menggunakan ose. Setelah itu, sputum

dioleskan secara merata pada objek glass (dengan ukuran 2×3 cm). Ose yang telah digunakan dimasukkan ke dalam alkohol sambil digoyanggoyangkan sampai sisa-sisa sputum bersih, kemudian dibakar. Sediaan yang telah dibuat dikeringkan di udara terbuka sekitar 15-30 detik, jangan sampai terkena matahari langsung. Terakhir, sediaan diambil dengan pinset dan difiksasi selama 3-5 menit (Pleura *et al.*, 2007).

Pembacaan sediaan sputum menggunakan mikroskop dengan lensa obyektif 10x untuk menentukan fokus, kemudian pada lensa objektif 100x dilakukan pembacaan di sepanjang garis horisontal terpanjang dari ujung kiri ke ujung kanan atau sebaliknya. BTA akan tampak sebagai kuman berwarna merah baik sendiri maupun bergerombol. Pelaporan hasil pemeriksaan mikroskopis dengan mengacu kepada skala *Union Against Tuberculosis and Lung Diseases* (IUATLD) memiliki 5 kriteria yang terdiri dari : pertama adalah negatif, yaitu tidak ditemukan BTA dalam 100 lapang pandang; kedua adalah *scanty*, yaitu ditemukan 1-9 BTA dalam 100 lapang pandang; ketiga adalah 1+, yaitu ditemukan 10-99 BTA dalam 100 lapang pandang; ketiga adalah 1+, yaitu ditemukan 1-10 BTA setiap 1 lapang pandang (pemeriksaan minimal 50 lapang pandang), dan kelima adalah 3+, yaitu ditemukan lebih dari atau sama dengan 10 BTA dalam 1 lapang pandang (pemeriksaan minimal 20 lapang pandang) (Departemen Kesehatan, 2011).

b. Pemeriksaan biakan

Peran biakan dan identifikasi bakteri *M. tuberculosis* pada pengendalian TB adalah untuk menegakkan diagnosis TB pada pasien tertentu, yaitu pasien TB Ekstra Paru, pasien TB Anak, dan pasien TB BTA Negatif. Pemeriksaan tersebut dilakukan jika keadaan memungkinkan dan tersedia laboratorium yang telah memenuhi standar. (Dirjen P2&PL Kementerian Kesehatan RI, 2011). Pemeriksaan biakan terdiri dari:

1. Metode konvensional

Uji kepekaan obat pada kultur spesimen merupakan metode konvensional yang digunakan untuk mendeteksi resistensi obat lini pertama dan lini kedua. Metode konvensional menggunakan media padat (Lowenstein Jensen/ LJ) atau media cair *Mycobacteria Growth Indicator Tube Products* (MGIT) untuk membiakkan bakteri tuberculosa. Secara konvensional, pada awalnya dilakukan pengembangbiakan terhadap bakteri tersebut dengan cara diberi makanan, dijaga suhu dan kelembabannya. Proses tersebut memakan waktu sekitar 2 bulan. Jika proses pengembangbiakkan tersebut berhasil barulah dilakukan uji resistensi obat terhadap *rifampicin*, namun, cara tersebut belum tentu berhasil untuk mengembangbiakkan bakteri MTB (Syahrini, 2008).

2. Tes Cepat *GeneXpert* MTB/RIF

GeneXpert MTB/RIF adalah suatu alat uji yang menggunakan catridge berdasarkan Nucleic Acid Amplification Test (NAAT) secara automatis untuk mendeteksi kasus TB dan resistensi rifampisin. Alat ini cocok untuk negara endemis dan dapat dilakukan walaupun sampel sputum hanya 1 ml (Ibrahim and akeem, 2013). GeneXpert MTB/RIF dirancang menggunakan sistem tertutup dengan tujuan untuk mengurangi atau mengeliminasi resiko kontaminasi amplikon. Sekali tertutup, catridge tidak boleh dibuka kembali. Oleh karenanya tidak dianjurkan untuk membuka catridge jika belum siap untuk memulai pemeriksaan dengan GeneXpert MTB/RIF (Susanty et al., 2015).

2.4.3 Waktu pemeriksaan SPS (Sewaktu Pagi Sewaktu)

Pemeriksaan dahak berfungsi untuk menegakkan diagnosis, menilai keberhasilan pengobatan dan menentukan potensi penularan. Pemeriksaan dahak untuk penegakan diagnosis pada semua suspek TB dilakukan dengan mengumpulkan 3 spesimen dahak yang dikumpulkan dalam dua hari kunjungan yang berurutan berupa dahak Sewaktu-Pagi-Sewaktu (SPS), yang terdiri dari tiga tahapan : S(sewaktu) yaitu dahak dikumpulkan pada saat suspek TB datang berkunjung pertama kali kemudian pada saat pulang, suspek membawa sebuah pot dahak untuk mengumpulkan dahak pagi pada hari kedua; P(Pagi) yaitu dahak dikumpulkan di rumah pada pagi hari kedua

secara segera setelah bangun tidur, kemudian pot dibawa dan diserahkan sendiri kepada petugas di UPK; dan S(sewaktu) yaitu dahak dikumpulkan di UPK pada hari kedua, saat menyerahkan dahak pagi (Asimov *et al.*, 2009).

Sewaktu (Hari I): dahak diperiksa di laboratorium sewaktu penderita datang dengan gejala penyakit TB. Sewaktu (Hari II): sehabis bangun tidur keesokan harinya, keluarkan dahak, tampung dalam pot (wadah) yang diberi petugas, tutup rapat, bawa ke rumah sakit atau puskesmas. Sewaktu (hari ke III) pada saat suspek datang ke puskesmas atau rumah sakit (Asimov *et al.*, 2009).

Diagnosis TB Paru pada orang remaja dan dewasa ditegakkan dengan ditemukannya kuman TB (BTA). Pada program TB nasional, penemuan BTA melalui pemeriksaan dahak mikroskopis merupakan diagnosis utama. Pemeriksaan lain seperti foto toraks, biakan dan uji kepekaan dapat digunakan sebagai penunjang diagnosis sepanjang sesuai dengan indikasinya. Diagnosis TB tidak dibenarkan hanya berdasarkan pemeriksaan foto toraks saja. Foto toraks tidak selalu memberikan gambaran yang khas pada penyakit TB paru, sehingga sering terjadi *over* diagnosis (Asimov *et al.*, 2009).

2.5 Pemeriksaan Ziehl Neelsen

Ziehl Neelsen adalah reagen yang digunakan dalam pemeriksaan mikroskopis bakteri tahan asam dari jenis Mikobakterium. Pewarnaan Ziehl Neelson atau pewarnaan tahan asam untuk memilahkan antara kelompok bakteri tahan asam dan bakteri yang tidak tahan asam. Kelompok bakteri tahan asam dapat mempertahankan zat warna pertama (carbol fuchsin) sewaktu dicuci dengan larutan alkohol asam. Larutan asam terlihat berwarna merah, sebaliknya pada bakteri yang tidak tahan asam karena larutan pemucat akan melakukan fuksin karbol dengan cepat, sehingga sel bakteri tidak berwarna. Setelah penambahan cat warna kedua bakteri tidak tahan asam berwarna biru (Saptawati et al., 2012).

2.5.1 Standar Reagen Ziehl-Neelsen

Pewarnaan pada sputum di laboratorium akan mempengaruhi hasil pemeriksaan mikroskopis yang bermutu, beberapa factor yang mempengaruhi antara lain sumber daya manusia, peralatan terutama mikroskop, serta reagensia larutan perwanaan Ziehl-Neelsen (ZN). Reagen ZN saat ini banyak yang beredar dengan kualitas bervariasi, terlebih lagi dengan adanya kebijakan otonomi daerah menyebabkan kabupaten/kota dan propinsi mempunyai wewenang untuk melakukan pengadaan reagen sendiri. Standarisasi reagen ZN perlu dilakukan agar hasil pemeriksaan mikroskopis TB di semua unit pelayanan kesehatan terjamin mutunya (Dirjen P2&PL Kementerian Kesehatan RI, 2012).

Standar Reagen Ziehl-Neelsen meliputi : kompetensi pembuat (tenaga teknis/ahli/supervisor, fasilitas laboratorium), komposisi bahan baku, kadar bahan, langkah-langkah pembuatan, pengemasan, cara uji mutu. Penegakan diagnosis melalui pemeriksaan mikroskopis TB merupakan kunci utama untuk menentukan awal pengobatan. Pemeriksaan mikroskopis TB dengan menggunakan pewarnaan Ziehl-Neelsen telah disepakati secara global yang berguna untuk standarisasi mutu dan pemantauan kualitas pemeriksaan mikroskopis TB sehingga hasil dari satu negara akan sama dan dapat dibandingkan dengan pemeriksaan di negara lain (Dirjen P2&PL Kementerian Kesehatan RI, 2012).

2.6 Pemeriksaan GeneXpert

GeneXpert MTB/RIF adalah suatu alat uji yang menggunakan catridge berdasarkan Nucleic Acid Amplification Test (NAAT) secara automatis untuk mendeteksi kasus TB dan resistensi rifampisin. Alat ini cocok untuk negara endemis, dan dapat dilakukan walaupun sampel sputum hanya 1 ml (Ibrahim & Hakeem, 2013). Uji konvensional untuk mendiagnosa TB resisten OAT yang mengandalkan kultur bakteri dan uji kepekaan obat yang sudah cukup lama digunakan merupakan proses yang membutuhkan waktu panjang dan tidak praktis. Pada saat ada kemungkinan pasien menerima pengobatan yang tidak tepat, strain bakteri M. tuberculosis yang resisten obat dapat menyebar dan resistensi dapat menjadi lebih luas (Khilnani, et al., 2006).

GeneXpert, suatu perangkat platform, yang diluncurkan oleh Cepheid pada tahun 2004 dan menyederhanakan uji molekuler yang terintegrasi dan automatis dengan 3 proses (persiapan sampel, amplifikasi, dan deteksi) berdasarkan real time PCR (Kurniawan & Arsyad, 2016). Uji GeneXpert MTB/RIF dikembangkan oleh Foundation for Inovative New Diagnostic (FIND), Chepeid, University of Medicine and Dentistry of New Jersey yang dipimpin oleh David Alland (Boulware, 2013) dengan pembiayaan dari National Institutes of Health (NIH) Amerika Serikat dan The Bill and Melinda Gates Foundation. GeneXpert sebagai alat uji diagnostik TB dan resistensi rifampisin terus mengalami perkembangan diantaranya yaitu:

- a. Pada Mei 2006: FIND berkerjasama dengan Chepeid untuk mengembangkan suatu alat uji diagnostik cepat serta praktis dilakukan yang dapat mendeteksi bakteri *M. tuberculosis* dan resistensi rifampisin dari sampel sputum.
- b. Pada April 2009: uji cepat baru, GeneXpert MTB/RIF, diterima

 Conformite Europeene In Vitro Diagnostic (CE IVD) marking.
- c. Pada Mei 2009: berlangsungnya penelitian yang dilakukan oleh FIND.
- d. Pada September 2010: New England Journal of Medicine mempublikasi data; Expert Group merekomendasikan kepada WHO berdasarkan bukti ilmiah; WHO's Strategic and Technical Advisory

Group untuk TB melakukan penelaahan bukti lebih lanjut dan membuat rekomendasi kebijakan politik.

- e. Pada Desember 2010: WHO merekomendasikan Xpert MTB/RIF.
- f. Pada Desember 2012: Sejak awal WHO merekomendasikan Xpert MTB/RIF, 77 negara telah tersedia 966 alat *GeneXpert* dan 1.891.970 catridge Xpert MTB/RIF pada sektor publik dengan harga yang lebih murah (Pandey et al., 2017).

World Health Organization (WHO) merekomendasikan pemakaian GeneXpert (Cepheid) untuk mengevaluasi pasien tersangka TB MDR (Multi Drug Resistance) dan pasien dengan BTA negatif. Tuberkulosis paru BTA negatif dihubungkan dengan rendahnya hasil pengobatan, termasuk kematian yang disebabkan lamanya diagnosa atau tidak terdiagnosa. GeneXpert dinilai mampu memberikan keuntungan untuk diagnosa awal TB dan penggunaan sistem diagnostik ini dapat meningkatkan kepastian diagnosa secara cepat untuk semua pasien (Lawn & Nicol, 2011).

Sistem *GeneXpert* terdiri dari alat *GeneXpert*, komputer dan *disposable catridge*. Alat ini membersihkan, mengkonsentrasi dan mengamplifikasi (dengan cepat, *real time* PCR) dan mengidentifikasi target asam nukleat dalam gen bakteri *M. tuberculosis* dan memberikan hasil dari sampel sputum yang tidak perlu diproses hanya dalam waktu kurang lebih 2 jam, dengan minimal penggunaan tangan. *GeneXpert*

MTB/RIF menggunakan *catridge* yang berisi semua elemen yang dibutuhkan untuk reaksi, meliputi *liquid buffer, reagen lyophilized*, dan *wash solution*. Alat ini bekerja dengan cara menangkap bakteri setelah proses pencucian kemudian DNA bebas dan masuk ke tempat pembuangan (Boehme, 2009).

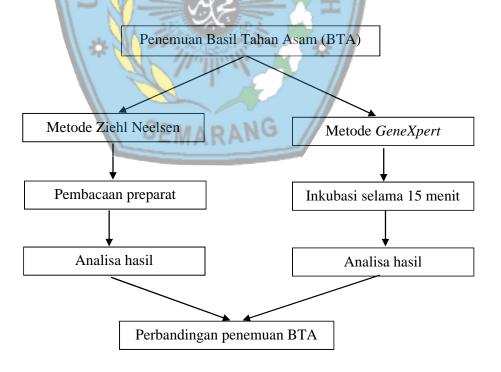
GeneXpert MTB/RIF dirancang menggunakan sistem tertutup dengan tujuan untuk mengurangi atau mengeliminasi resiko kontaminasi amplikon. Sekali tertutup, catridge tidak boleh dibuka kembali. Oleh karenanya tidak dianjurkan untuk membuka catridge jika belum siap untuk memulai pemeriksaan dengan GeneXpert MTB/RIF (Susanty et al., 2015).

Masing-masing instrumen *GeneXpert* berisi 4 modul yang dapat diakses secara individu. Ukuran instrumen yang lain berisi antara 1-72 modul. Masing-masing modul terdiri dari jarum suntik untuk mengambil atau mengeluarkan cairan, sebuah ultrasonik untuk melisiskan sel, sebuah thermocycler, dan optical sign untuk mendeteksi komponen. Single use catridge berisi chamber untuk menyimpan sampel dan reagen, valve body berisi sebuah plunger dan syringe barrel, sebuah sistem rotary valve untuk mengendalikan pergerakan diantara chamber, sebuah ruang untuk menangkap, menyatukan, mencuci, dan melisis sel, reagen lyophilized realtime PCR dan buffer pencuci, serta tabung reaksi PCR yang terintegrasi yang secara otomatis diisi instrumen (Boehme, 2009).

Uji GeneXpert MTB/RIF berdasarkan prinsip multipleks, semi-nested quantitative real-time PCR dengan amplifikasi gen target rpoB. GeneXpert MTB/RIF juga menggunakan molecular beacon dengan target gen rpoB untuk meningkatkan sensitivitas. GeneXpert mendeteksi 81 bp core region dari gen rpoB yang dikode oleh lokasi aktif enzim. Core region rpoB terletak di samping bakteri M. tuberculosis-urutan DNA spesifik. Oleh karena itu, sangat memungkinkan untuk mendeteksi bakteri M. tuberculosis dan resistensi rifampisin secara bersamaan dengan menggunakan teknologi PCR (Lawn & Nicol, 2011).

2.7 Kerangka teori

Kerangka teori penelitian terlihat seperti pada Gambar 3 dibawah ini :



Gambar 3. Kerangka teori

2.8 Kerangka konsep

Kerangka konsep penelitian terlihat seperti pada Gambar 4 dibawah ini :

Penemuan Basil Tahan Asam (BTA) dari pewarnaan metode Ziehl Neelsen dan *GeneXpert*



Penilaian tingkat kepositifan dari kedua metode (Ziehl Neelsen dan *GeneXpert*)

Gambar 4. Kerangka konsep

2.9 Hipotesis

Terdapat perbedaan pembacaan hasil pemeriksaan BTA dengan metode Ziehl Neelsen dan *GeneXpert* di Rumah Sakit Paru dr. Ario Wirawan

