

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tuberkulosis Paru

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit menular yang di sebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Sebagian besar bakteri *M. tuberculosis* menyerang organ paru-paru (80%), sedangkan 20% lainnya menyerang organ diluar paru (Dotulong dkk, 2015). Bakteri *M. tuberculosis* pertama ditemukan oleh Robert Koch pada tahun 1882 memiliki bentuk batang lurus atau sedikit melengkung, panjang 1-4 μm dan lebar 0,3-0,6 μm (Hutapea , 2009).

M. tuberculosis memiliki keunikan tersendiri karena bakteri ini tahan terhadap pencucian alkohol dan asam sehingga sering disebut dengan basil tahan asam (BTA). *M. tuberculosis* dapat bertahan hidup beberapa minggu dalam sputum kering dan dapat bertahan hidup pada rumah atau lingkungan yang lembab dan gelap bisa sampai berbulan-bulan, bakteri ini juga mempunyai resistensi yang tinggi terhadap antiseptik, tetapi dapat dinaktifasi oleh cahaya matahari, sinar ultraviolet atau suhu tinggi lebih dari 60°C (Fatimah S, 2008).

2.1.1. Cara Penularan Tuberkulosis

Sumber penularan TB Paru melalui penderita TB BTA positif pada waktu bicara, batuk, dan bersin sehingga menyebarkan bakteri ke udara dalam bentuk percikan dahak (*droplet nuclei*) (Kemenkes RI, 2014). Beberapa faktor yang mengakibatkan menularnya penyakit itu adalah kebiasaan buruk pasien TB paru yang meludah sembarangan. Selain itu, kebersihan lingkungan juga dapat

mempengaruhi penyebaran virus. Misalnya, rumah yang kurang baik dalam pengaturan ventilasi. Kondisi lembab akibat kurang lancarnya pergantian udara dan sinar matahari dapat membantu berkembangbiaknya bakteri ini (Suharyo, 2013). Menurut Kurniasari dkk (2012) *M. tuberculosis* dapat bertahan di tempat yang lembab dan gelap tanpa sinar matahari sampai bertahun-tahun lamanya, dan akan mati dalam waktu 2 jam oleh sinar matahari.

Daya penularan seorang penderita TB Paru ditentukan oleh banyaknya BTA yang dikeluarkan dari parunya. Makin tinggi derajat kepositifan hasil pemeriksaan sputum, semakin tinggi risiko penularannya. Faktor yang memungkinkan seseorang terpajan bakteri TB ditentukan oleh konsentrasi *droplet nuclei* dalam udara dan lamanya menghirup udara tersebut (Werdhani, 2002). Setiap satu penderita BTA positif akan berpotensi menularkan kepada 10-15 orang lainnya, sehingga kemungkinan setiap *suspect* untuk tertular TB adalah 17%. *Suspect* terdekat (misalnya keluarga serumah) akan dua kali lebih berisiko dibandingkan *suspect* biasa (tidak serumah) (Fitriani, 2014).

2.1.2. Respon Imun Terhadap TB Paru

Sistem imun merupakan sistem respon biologik untuk melindungi integritas dan identitas individu serta mencegah invasi organisme dan zat yang berbahaya di lingkungan yang dapat merusak. Sistem imun memiliki 3 fungsi utama, yang pertama berfungsi sangat spesifik untuk mengenal dan membedakan berbagai molekul, target sasaran dan juga mempunyai respons yang spesifik. Fungsi kedua dapat membedakan antara antigen diri dan antigen asing. Fungsi ketiga dapat mengingat/ memiliki memori melalui pengalaman kontak dengan antigen

sebelumnya sehingga dapat bereaksi lebih cepat dan lebih kuat daripada kontak pertama (Munasir Z, 2016).

M. tuberculosis menyebar melalui proses inhalasi dari *droplet nuclei* yang banyak mengandung *M. tuberculosis* sehingga menyebabkan bakteri tersebut hidup di alveoli paru. *M. tuberculosis* masuk ke alveoli paru sehingga akan menimbulkan aktivasi makrofag. Rangsangan kuman ini mengaktifkan *innate immunity system* sehingga didatangkan beberapa sitokin untuk memerangi bakteri ini. Dalam prosesnya, sistem imun kita akan membentuk granuloma di paru sebagai fokus primer, yang salah satu bahan pembentuknya adalah sitokin TNF- α . Penyebaran secara hematogen akan menyebabkan penyebarannya ini, terutama pada organ tubuh yang kaya oksigen seperti Paru (Santoso dkk, 2017).

M. tuberculosis memiliki kemampuan untuk mempertahankan dirinya dari makrofag karena memiliki dinding yang tebal, sehingga kuman ini menggunakan makrofag untuk media berkembang biak sampai makrofag tersebut lisis. TNF- α adalah sitokin pro-inflamatori yang dihasilkan paling banyak oleh makrofag melalui beberapa mekanisme. Secara imunologi, TNF- α dihasilkan melalui presentasi makrofag kepada *Antigen-Presenting Cell* (APC) yang kemudian APC akan memerintahkan *T-helper1* berproliferasi menjadi *IL-12* dan *IFN- γ* dimana *IFN- γ* akan menghasilkan TNF- α sebagai antimikobakterium (Coppack, 2001).

2.1.3. Suspect TB Paru

Suspect TB atau tersangka berarti orang yang dicurigai menderita tuberkulosis (Kemenkes, 2014). *Suspect TB Paru* terbagi dalam *Suspect TB Paru* yang diobati dan yang tidak diobati. *Suspect TB Paru* sputum BTA negatif, tapi

tanda-tanda lain positif. Tersangka TB Paru yang tidak diobati sputum BTA negatif, tapi tanda-tanda lain meragukan (Suharyo, 2013). Klasifikasi tipe penderita tuberkulosis berdasarkan definisi kasusterdapat empat hal yaitu:

a) Lokasi atau organ tubuh yang sakit: paru atau ekstra paru. b) Bakteriologi (hasil pemeriksaan dahak secara mikroskopis): BTA positif atau BTA negatif. c) Riwayat pengobatan TB sebelumnya, pasien baru atau sudah pernah diobati. d) Status HIV pasien. Tingkat keparahan penyakit penderita ringan atau berat, saat ini sudah tidak dimasukkan dalam klasifikasi tipe penderita berdasarkan definisi kasus (Kemenkes RI, 2014).

2.1.4. Upaya Pengendalian TB

Tuberkulosis menjadi perhatian khusus di berbagai negara karena 10,4 juta jiwa menderita penyakit TB dengan jumlah kematian 1,7 juta jiwa (WHO, 2017). *World Health Organization (WHO)* merekomendasikan *Directly Observed Treatment Short-course (DOTS)* dan *Global Stop TB Strategy* sebagai upaya pengendalian TB (WHO, 2015). Strategi DOTS terdiri dari 5 komponen kunci, yaitu: 1) Komitmen politis, dengan peningkatan dan kesinambungan pendanaan. 2) Penemuan kasus melalui pemeriksaan dahak mikroskopis yang terjamin mutunya. 3) Pengobatan yang standar, dengan supervisi dan dukungan bagi pasien. 4) Sistem pengelolaan dan ketersediaan OAT yang efektif. 5) Sistem monitoring pencatatan dan pelaporan yang mampu memberikan penilaian terhadap hasil pengobatan pasien dan kinerja program (Kemenkes RI, 2014).

Sejak pertama dilaporkannya kasus TB Paru di Indonesia berbagai upaya telah dilakukan pemerintah melalui kementerian kesehatan. Upaya tersebut dimulai

dari proses penjarangan *suspect*, deteksi dan pencatatan kasus, pengobatan pasien, dan data laksana *Multi Drug Resistance* (MDR) (Kemenkes RI, 2016). *Suspect* TB yang telah terjarang oleh pelayanan kesehatan menjalani pemeriksaan laboratorium. Tahap ini ditetapkan indikator pasien baru TB Paru terkonfirmasi bakteriologis di antara *suspect* TB. Indikator ini merupakan persentase pasien baru TB Paru terkonfirmasi bakteriologis (BTA positif dan MTB positif) yang ditemukan diantara seluruh *suspect* yang diperiksa sputumnya. Angka ini menggambarkan mutu dari proses penemuan sampai diagnosis pasien, serta kepekaan menetapkan kriteria *suspect* TB (Kemenkes RI, 2016).

Puskesmas sebagai salah satu tempat pelayanan kesehatan, telah melakukan upaya penanggulangan penyakit TB Paru melalui berbagai program kesehatan, berupa pengembangan strategi penanggulangan TB yang dikenal sebagai strategi DOTS (*Directly Observed Treatment Short-course* = pengawasan langsung menelan obat jangka pendek), yang telah terbukti dapat menekan penularan, juga mencegah perkembangannya MDR (*Multi Drugs Resistance* = kekebalan ganda terhadap obat) TB, tetapi hasilnya masih dirasakan belum sesuai dengan yang diharapkan (Kemenkes RI, 2014).

2.2. Morfologi dan Klasifikasi *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*)

M. tuberculosis bakteri penyebab penyakit menular *Tuberculosis* berbentuk batang panjang 1-4 μm dan lebar 0,3-0,6 μm mempunyai sifat khusus yaitu tahan terhadap asam pada pewarnaan, oleh karena itu disebut pula sebagai Basil Tahan Asam (BTA), *M. tuberculosis* cepat mati dengan sinar matahari langsung, tetapi dapat bertahan hidup beberapa minggu di tempat yang gelap dan lembab. Bakteri

ini dalam jaringan tubuh dapat dormant, tertidur lama selama beberapa tahun (Poeloengan dkk, 2014).

Klasifikasi *Mycobacterium tuberculosis* :

Kingdom : *Bacteria*

Filum : *Actinobacteria*

Ordo : *Actinomycetales*

Sub Ordo : *Corynebacterinea*

Famili : *Mycobacteriaceae*

Genus : *Mycobacterium*

Spesies : *Mycobacterium tuberculosis* (Buntuan, 2014).

2.2.1. Patogenitas

M. tuberculosis masuk ke dalam organ paru-paru melalui inhalasi menyebabkan infeksi pada organ paru-paru, kemudian segera terjadi pertumbuhan koloni yang berbentuk bulat (globular), dengan reaksi imunologis, sel-sel pada dinding paru berusaha menghambat bakteri tuberkulosis melalui mekanisme alami sehingga membentuk jaringan parut, akibatnya bakteri tuberkulosis tersebut akan berdiam (dortman) dan tampak sebagai tuberkel pada pemeriksaan *X-ray* atau *photorontgen* (Aminah, 2013). Orang dengan daya tahan tubuh (imun) yang baik bentuk tuberkel ini akan tetap *dortman* (tidur) sepanjang hidupnya. Lain hal pada seseorang yang memiliki sistem kekebalan tubuh rendah atau kurang, bakteri ini akan berkembangbiak sehingga tuberkel bertambah banyak dan membentuk sebuah ruang di dalam rongga paru. Ruang inilah yang nantinya menjadi sumber produksi dahak yang mengandung *M. tuberculosis*. Orang yang rongga paru-

parunya memproduksi dahak dan didapati *M. tuberculosis* disebut sedang mengalami pertumbuhan tuberkel dan positif terinfeksi tuberkulosis paru (Handoko dkk, 2017).

2.3. Diagnosis

Pemeriksaan sputum berfungsi untuk menegakkan diagnosis TB Paru secara cepat, menilai keberhasilan pengobatan dan menentukan potensi penularan. Cara ini juga lebih murah dibandingkan dengan cara kultur. Diagnosis TB Paru pada orang dewasa ditegakkan dengan menemukan kuman TB (BTA) dalam sputumnya melalui pemeriksaan mikroskopis (Kemenkes RI, 2014). Pemeriksaan TB Paru terus berkembang, sehingga hasil pemeriksaan didapatkan lebih cepat yaitu pemeriksaan menggunakan alat *GeneXpert* MTB/RIF (Ibrahim dan Hakeem, 2013).

2.3.1. Pemeriksaan *GeneXpert* MTB/RIF

GeneXpert merupakan pemeriksaan molekuler secara otomatis untuk mendeteksi *M. tuberculosis*. Pemeriksaan ini menggunakan *cartridge* berdasarkan *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) untuk mendeteksi kasus TB dan resistensi terhadap antibiotik rifampisin. Pengujian dilakukan pada plat form *GeneXpert* MTB/RIF, mengintegrasikan sampel yang akan diolah dalam *cartridge* plastik sekali pakai. *Cartridge* ini berisi semua reagen yang diperlukan untuk dapat melisis bakteri, ekstraksi asam nukleat, amplifikasi, dan deteksi gen yang sudah diamplifikasi. Hasil pemeriksaan dapat diperoleh dalam waktu 2 jam. (Boehme C, 2010). Alat ini cocok digunakan di Indonesia sebagai negara endemis

dan dapat dilakukan walaupun sampel sputum hanya 1 ml (Ibrahim and Hakeem, 2013).

GeneXpert MTB/RIF dirancang menggunakan sistem tertutup dengan tujuan untuk mengurangi atau mengeleminasi risiko terkontaminasi ampikon. Sekali tertutup, *catridge* tidak boleh dibuka kembali. Membuka *catridge* juga tidak diperbolehkan sampai dengan siap untuk memulai pemeriksaan dengan *GeneXpert* MTB/RIF (Susanty dkk, 2015).

Uji *GeneXpert* MTB/RIF dikembangkan oleh *Foundation for Inovative New Diagnostic (FIND) Cepheid* (Boulware, 2013). Pengembangan dibiayai oleh *National Institutes of Health (NIH)* Amerika Serikat dan *The Bill and Melinda Gates Foundation*. *GeneXpert* MTB/RIF sebagai alat uji diagnostik TB dan resistensi rifampisin terus mengalami perkembangan di antaranya yaitu:

1. Mei 2006: FIND bekerjasama dengan *Chepeid* untuk mengembangkan suatu alat uji diagnostik cepat serta praktis dilakukan yang dapat mendeteksi bakteri *M. tuberculosis* dan resistensi rifampisin dari sampel sputum.
2. April 2009: uji cepat baru, *GeneXpert* MTB/RIF, diterima *Conformite Europeene In Viro Diagnostic (CE IVD) marking*.
3. Mei 2009: berlangsungnya penelitian yang dilakukan oleh FIND.
4. September 2010: *New England Journal of Medicine* mempublikasikan data; *Expert Group* merekomendasikan kepada WHO berdasarkan bukti ilmiah; WHO's *Strategic and Technical Advisory group* untuk melakukan penelaahan bukti lebih lanjut dan membuat rekomendasi kebijakan politik.
5. Desember 2010: WHO merekomendasikan *GeneXpert* MTB/RIF.

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

WHO merekomendasikan penggunaan *GeneXpert* (*Chepeid*) untuk mendeteksi pasien *suspect* TB MDR (*Multi Drug Resistance*) dan pasien dengan BTA negatif. Tuberkulosis Paru BTA negatif berhubungan dengan rendahnya hasil pengobatan, terdiagnosa. *GeneXpert* dinilai mampu memberikan keuntungan untuk diagnosa awal TB dan penggunaan sistem diagnostik ini dapat meningkatkan kepastian diagnosa secara cepat (Lawn *and* Nicol, 2011).

Komponen *GeneXpert* MTB/RIF terdiri dari alat *GeneXpert*, komputer dan *disposable cartridge*. 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. *GeneXpert* MTB/RIF menggunakan *catridge* yang digunakan pada saat pemeriksaan dan 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 ketempat pembuangan (Boehme, 2009).

Alat *GeneXpert* ada yang memiliki 4 modul yang dapat diakses secara individu. 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 cartridge*

berisi chamber untuk menyimpan sampel dan reagen, *valve body* berisi sebuah *plunger* dan *syringe barrel*, sebuah sistem *rotary valve* untuk mengendalikan pergerakan. Chamber untuk menangkap, menyatukan, mencuci, dan melisiskan sel, sedangkan reagen *lyophilized real time PCR* dan *buffer* pencuci, serta tabung reaksi PCR yang terintegrasi secara otomatis diisi instrumen (Boehme, 2009).

Uji *GeneXpert* MTB/RIF memiliki prinsip multipleks, *semi-nested quantitative real-time PCR* dengan amplifikasi gen target *rpoB*. *GeneXpert* MTB/RIF juga menggunakan molekul 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 and Nicole, 2011).

2.4. Spesimen

Dahak atau sputum adalah hasil mekanisme pembersihan tulang tenggorok (trakhea) dan saluran nafas (*bronchi*) yang dikeluarkan melalui mekanisme batuk. Sputum yang memenuhi syarat pemeriksaan harus benar-benar keluar dari trakhea, bukan air liur dari mulut atau ingus (Handoko dkk, 2017).

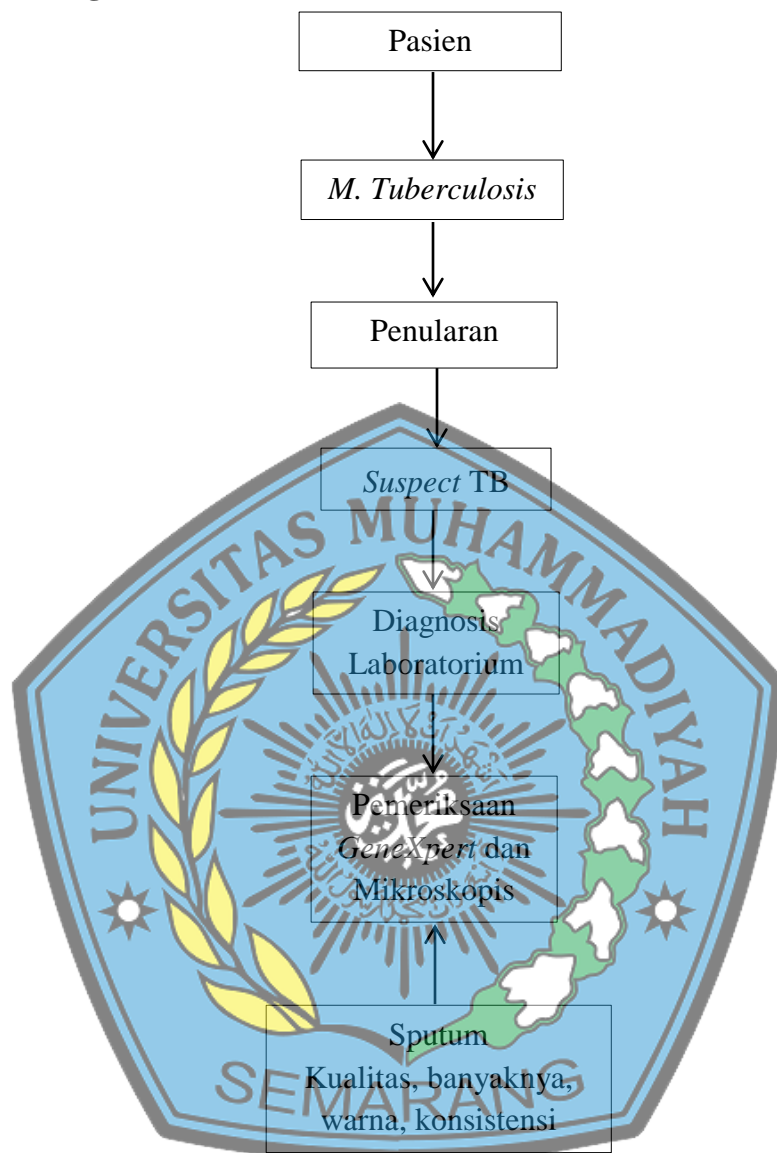
Spesimen yang berkualitas didapatkan dengan cara memberi petunjuk pada penderita, untuk berkumur dengan air sebelum mengeluarkan sputum, bila memakai gigi palsu dilepaskan terlebih dahulu. Penderita diberitahu untuk menarik nafas dalam 2 – 3 kali dan setiap kali hembuskan napas dengan kuat. Pot yang sudah dibuka diletakkan dekat dengan mulut dan sputum dikeluarkan ke

dalam pot, dengan cara dibatukkan dengan keras dari dalam dada kemudian pot ditutup dengan rapat (Kemenkes RI, 2014).

Penderita yang telah mengeluarkan dahak segera membersihkan mulut dengan tisu, kemudian tisu dibuang di tempat sampah yang bertutup, setelah itu barulah mencuci tangan. Diulang kembali sampai mendapatkan sputum yang berkualitas baik dan volume yang cukup (3-5 ml). Kesulitan dalam mengeluarkan sputum, dapat dilakukan hal sebagai berikut lakukan olah raga ringan kemudian menarik nafas dalam beberapa kali, bila terasa akan batuk nafas ditahan selama mungkin lalu di batukkan. Malam hari sebelum tidur, banyak minum air atau menelan 1 tablet gliseril guayakolat 200 mg untuk mempermudah dalam mengeluarkan sputum (Kemenkes RI, 2014).



2.5. Kerangka Teori



Gambar 1. Kerangka Teori