

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. Tuberkulosis

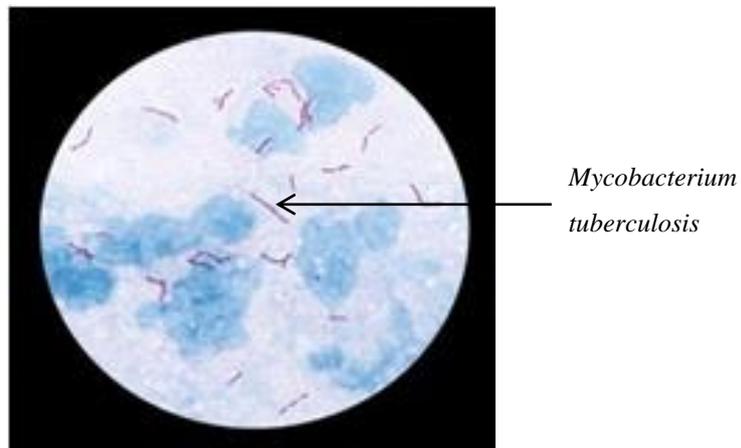
Tuberkulosis merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* dan dikenal sebagai Bakteri Tahan Asam (Kemenkes RI, 2018). Penyakit TB mudah menular melalui udara sehingga penyakit ini sering dikaitkan dengan penyakit paru walaupun sebenarnya bakteri ini tidak hanya menyerang paru-paru saja (Sembiring, 2019). Penularannya saat penderita TB batuk, bersin, bicara dan menyebarkan kuman dalam bentuk percikan dahak yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis* (Kemenkes RI, 2017).

a. *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis merupakan kuman penyebab infeksi menular tuberkulosis yang ditemukan pertama kali oleh ilmuwan Robert Koch pada tahun 1882 (Widoyono, 2011).

Klasifikasi bakteri *Mycobacterium tuberculosis* adalah sebagai berikut :

Ordo	: Actinomycetales
Familia	: Mycobacteriaceae
Genus	: Mycobacterium
Spesies	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Lehman, 1896).



Sumber: Kemenkes RI, 2017

Gambar 2.1. Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* dengan pewarnaan Ziehl Neelsen.

Mycobacterium tuberculosis memiliki beberapa sifat antara lain adalah sebagai berikut:

- 1) Berbentuk batang, panjang 1 μm -10 μm dan lebar 0,2 μm -0,8 μm .
- 2) Bersifat tahan asam dalam pewarnaan dengan metode Ziehl Neelsen, berbentuk batang berwarna merah dalam pemeriksaan dibawah mikroskop.
- 3) Memerlukan media khusus untuk biakan, antara lain Lowenstein Jensen, Ogawa.
- 4) Tahan terhadap suhu rendah sehingga dapat bertahan hidup dalam jangka waktu lama pada suhu antara 4°C sampai minus 70°C.
- 5) Kuman sangat peka terhadap panas, sinar matahari dan sinar ultra violet. Paparan langsung terhadap sinar ultra violet, sebagian besar kuman akan mati dalam waktu beberapa menit. Dalam dahak pada suhu antara 30°C-37°C akan mati dalam waktu lebih kurang 1 minggu. Kuman dapat bersifat dorman (Kemenkes RI, 2017).

b. Gejala Penyakit

Keluhan yang dirasakan oleh penderita dapat bermacam-macam, tetapi dapat pula tanpa keluhan sama sekali. Beberapa gejala infeksi tuberkulosis yang paling sering dirasakan sebagai berikut:

- 1) Demam, gejala menyerupai influenza, terkadang suhu tubuh dapat mencapai 40°C-41°C. Serangan demam pertama dapat sembuh sebentar, kemudian dapat timbul kembali. Keadaan ini sangat dipengaruhi oleh daya tahan tubuh penderita dan keparahan infeksi bakteri tuberkulosis.
- 2) Batuk/batuk darah, gejala ini disebabkan karena terjadinya iritasi pada bronkus. Batuk diperlukan untuk membuang produk radang dari saluran napas. Sifat batuk mulai dari batuk kering kemudian menjadi batuk produktif (menghasilkan dahak) setelah timbul peradangan. Keadaan lanjut adalah batuk yang bercampur darah karena adanya pembuluh darah yang pecah.
- 3) Sesak napas, gejala ini belum dirasakan pada penderita penyakit paru. Sesak napas akan dirasakan oleh penderita apabila infeksi sudah lanjut, yaitu infiltrasi sudah meliputi setengah bagian paru-paru.

- 4) Nyeri dada, gejala jarang ditemukan, tetapi gejala ini dapat timbul jika infiltrasi radang sudah sampai ke pluera sehingga menimbulkan plueritis. Kedua pluera bergesekan ketika penderita menarik atau melepaskan napas.
- 5) Malas, gejala sering ditemukan berupa anoreksia, tidak ada nafsu makan, badan makin kurus, sakit kepala, meriang, nyeri otot, dan berkeringat pada malam hari. Gejala malas makin lama makin berat dan hilang timbul secara tidak teratur (Radji, 2011).

c. Penularan Tuberkulosis

Sumber penularan adalah penderita TB, terutama penderita yang mengandung kuman TB dalam dahaknya. Pada waktu batuk atau bersin, penderita menyebarkan kuman ke udara dalam bentuk percikan dahak (*droplet nuclei*/percik renik). Akan terjadi infeksi apabila seseorang menghirup udara yang mengandung percikan dahak yang infeksius. Sekali batuk dapat menghasilkan sekitar 3000 percikan dahak yang mengandung kuman sebanyak 0-3500 (*Mycobacterium tuberculosis*). Sedangkan saat bersin dapat mengeluarkan sebanyak (*Mycobacterium tuberculosis*) 4.500–1.000.000 (Kemenkes RI, 2017).

d. Pencegahan Penularan Tuberkulosis

Pencegahan penularan penyakit tuberkulosis dapat dilakukan dengan menghindari kontak langsung dengan penderita, menjalankan pola hidup sehat, misalnya makan makanan yang bergizi dan seimbang, istirahat yang cukup dan jangan tidur larut malam, hindarkan menjadi perokok aktif maupun pasif. Selain itu sanitasi lingkungan yang baik perlu dipelihara, misalnya dengan menjemur kasur atau alas tidur secara teratur agar tidak lembap dan membuka jendela dari pagi hingga sore hari. Pemberian vaksin BCG (*Bacille calmette guerin*) segera setelah bayi lahir (0-1 bulan) dapat memberikan kekebalan aktif terhadap tuberkulosis. Tingkat efektivitas vaksin BCG berkisar 70%-80% (Radji, 2011).

e. Diagnosa Laboratorium Tuberkulosis

1) Pemeriksaan Mikroskopis

Pemeriksaan teknik ini membutuhkan pemeriksaan sampel dahak dengan menggunakan mikroskop untuk menentukan adanya bakteri. Pemeriksaan ini

direkomendasikan oleh WHO, karena diperlukan untuk diagnosis TB paru BTA-positif (WHO, 2017).

2) Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler

Tes cepat untuk mendiagnosa TB yang saat ini direkomendasikan juga oleh WHO dengan pengujian Xpert *Mycobacterium tuberculosis*/RIF. Alat ini dapat memberikan hasil kurang lebih 2 jam (WHO, 2017). Namun alat ini memiliki keterbatasan yaitu tidak ditunjukkan untuk menentukan keberhasilan atau pemantauan pengobatan. Hasil negatif tidak menyingkirkan kemungkinan TB. Sehingga pemeriksaan tersebut harus dilakukan sejalan dengan pemeriksaan mikroskopis untuk menghindari risiko hasil negatif palsu dan untuk mendapatkan isolat *Mycobacterium tuberculosis* sebagai bahan identifikasi dan uji kepekaan (Kemenkes RI, 2017).

3) Pemeriksaan biakan dan identifikasi kuman *Mycobacterium tuberculosis*

Pemeriksaan biakan dapat dilakukan dengan media padat (*Lowenstein-Jensen*) dan media cair (*Mycobacteria Growth Indicator Tube*) untuk identifikasi *Mycobacterium tuberculosis*. Masing-masing metode memiliki kelebihan dan kekurangan. Biakan menggunakan media padat relatif lebih murah dibanding media cair tetapi memerlukan waktu yang lebih lama yaitu 3 minggu-8 minggu. Sedangkan bila menggunakan media cair hasil biakan sudah dapat diketahui dalam waktu 1 minggu-2 minggu tetapi memerlukan biaya yang lebih mahal (Kemenkes RI, 2014).

2. Tuberkulosis Resistan Rifampisin

Tuberkulosis Resistan Rifampisin merupakan *Mycobacterium tuberculosis* resistan terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT) yaitu rifampisin (Kemenkes RI, 2017). Penyebab terjadinya resistan dibagi dua yaitu:

- 1) Resistan primer: terjadi akibat penularan organisme resistan obat dari penderita TB ke orang lain.
- 2) Resistan sekunder: resistan yang terjadi karena pengobatan TB tidak dilakukan sesuai dengan pedoman pengobatan atau penderita tidak mengikuti aturan pengobatan (Soedarto, 2015).

a. Faktor Yang Mempengaruhi Terjadinya Tuberkulosis Resistan Rifampisin

Faktor utama penyebab terjadinya resistansi kuman terhadap OAT adalah ulah manusia sebagai akibat tatalaksana pengobatan penderita TB yang tidak dilaksanakan dengan baik. Penatalaksanaan penderita TB yang tidak adekuat tersebut dapat ditinjau dari sisi:

1) Pemberi jasa/petugas kesehatan yaitu karena:

Karena diagnosis tidak tepat, pengobatan tidak menggunakan panduan yang tepat, dosis, jenis, jumlah obat dan jangka waktu pengobatan tidak adekuat, penyuluhan kepada penderita yang tidak adekuat (Kemenkes RI, 2014).

2) Penderita, yaitu karena:

Tidak mematuhi anjuran dokter/petugas kesehatan, tidak teratur menelan panduan OAT, ketidakjujuran penderita dalam melakukan pengobatan, menghentikan pengobatan secara sepihak sebelum waktunya, gangguan penyerapan obat (Kemenkes RI, 2014).

3) Program Pengendalian TB, yaitu karena:

Persediaan OAT yang kurang serta kualitas OAT yang disediakan rendah (Kemenkes RI, 2014).

b. Mekanisme Terjadinya Resistan Obat Anti Tuberkulosis

Berdasarkan molekuler biologi mikobakteria, mekanisme penyebab munculnya resistan OAT dapat dibagi menjadi 2 yaitu:

1) Mekanisme *acquired resistance*

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* mampu mengalami resistansi terhadap antibiotik umum dimana sebelumnya bakteri sensitif terhadap antibiotik tersebut. Konsep resistansi ini disebut *acquired antibiotic resistance*. Jenis resistansi ini dapat terjadi akibat mutasi maupun transfer gen horizontal. Pada *Mycobacterium tuberculosis*, transfer horizontal suatu gen resistan melalui plasmid atau elemen transposon belum dilaporkan. Namun, semua *acquired resistance* yang diketahui saat ini terjadi akibat adanya mutasi kromosomal (Smith, 2013).

2) Mekanisme *intrinsik resistance*

Mekanisme ini memungkinkan terjadinya netralisasi aktifitas antibiotik. Resistansi jenis ini menghasilkan tingginya background resistansi yang membatasi penggunaan antibiotik pada penderita TB dan menghambat perkembangan obat baru (Smith, 2013).

c. Kriteria Suspek Tuberkulosis Resistan Rifampisin

Pada dasarnya, suspek TB resistan rifampisin adalah penderita yang mempunyai gejala TB dengan satu atau lebih kriteria dibawah ini yaitu: penderita TB gagal pengobatan kategori 2. Penderita TB gagal pengobatan kategori 2 yang tidak konversi setelah 3 bulan pengobatan. Penderita TB yang mempunyai riwayat pengobatan TB yang tidak standar serta menggunakan kuinolon dan obat injeksi lini kedua paling sedikit selama 1 bulan. Penderita TB pengobatan kategori 1 yang gagal. Penderita TB pengobatan kategori 1 yang tidak konversi. Penderita TB kasus kambuh (*relaps*), kategori 1 dan kategori 2. Penderita TB yang kembali setelah *loss to follow-up* (lalai berobat/default). Suspek TB yang mempunyai riwayat kontak erat dengan penderita TB resistan rifampisin. Penderita ko-infeksi TB-HIV yang tidak respons secara klinis maupun bakteriologis terhadap pemberian OAT, bila pada penegakan diagnosis awal tidak menggunakan GeneXpert (Kemenkes RI, 2014).

d. Penularan Tuberkulosis Resistan Rifampisin

Pada umumnya penularan kuman TB resistan rifampisin sama seperti penularan kuman TB yang sensitif rifampisin. Jika seseorang yang tertular (terinfeksi) kuman TB resistan rifampisin maka dapat berkembang menjadi sakit TB dan akan mengalami sakit TB resistan rifampisin, hal tersebut dikarenakan terdapat kuman TB resistan rifampisin di dalam tubuh seseorang tersebut. Seseorang penderita TB resistan rifampisin tersebut dapat menularkan kuman TB yang resistan obat juga kepada masyarakat disekitarnya (Kemenkes RI, 2020).

e. Pencegahan Tuberkulosis Resistan Rifampisin

Kunci pencegahan TB resistan rifampisin adalah mendiagnosis secara dini setiap terduga TB yang resistan obat kemudian dilanjutkan dengan

pengobatan OAT lini kedua sesuai standar, harus dipantau kepatuhan dan ketuntasannya, serta harus dilaporkan kedalam sistem surveilans. Pengobatan dengan tatalaksana yang tidak standar baik dalam panduan, lama dan cara pemberian pengobatan dapat menjadi faktor pencetus untuk meningkatnya jumlah kasus TB resistan rifampisin. Selain itu untuk mencegah penularan TB resistan rifampisin, pencegahan dan pengendalian infeksi yang tepat harus dilakukan disetiap fasilitas pelayanan kesehatan yang memberikan pelayanan kesehatan pada penderita TB resistan rifampisin, termasuk menjaga lingkungan tempat tinggal penderita TB resistan rifampisin (Kemenkes RI, 2020).

f. Tahapan Pengobatan Tuberkulosis Resistan Rifampisin

Tahapan awal penderita disuntik obat (kanamisin atau kapreomisin) 5 hari seminggu (Senin-Jumat), obat oral ditelan 7 hari seminggu (Senin-Minggu). Pengobatan diberikan pada tahap ini sekurang-kurangnya selama 6 bulan atau 4 bulan setelah terjadi konversi biakan. Kemudian tahapan lanjutan dengan obat oral ditelan selama 6 hari dalam seminggu (Senin-Sabtu, hari Minggu penderita tidak minum obat) didepan PMO (Pengawas Minum Obat). Obat suntikan sudah tidak diberikan pada tahap ini (Kemenkes RI, 2014).

3. Tes Cepat Molekuler GeneXpert

Pada tahun 2010, WHO *Global Report* melakukan pengembangan GeneXpert *Mycobacterium tuberculosis*/RIF untuk meningkatkan langkah maju yang besar baik dalam diagnosis awal TB dan TB yang resistan terhadap rifampisin secara global (WHO, 2020).

Pemeriksaan TCM dengan Xpert *Mycobacterium tuberculosis*/RIF merupakan metode deteksi molekuler berbasis *nested real-time* PCR untuk diagnosis TB. Prinsip dari pemeriksaan Xpert *Mycobacterium tuberculosis*/RIF yaitu mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* kompleks dan resistansi terhadap rifampisin secara simultan dengan mengamplifikasi sekuen spesifik gen *rpoβ* dari *Mycobacterium tuberculosis* kompleks menggunakan lima *probe molecular beacons* (*probe A-E*) untuk mendeteksi mutasi pada daerah gen *rpoβ*. Sistem pada pemeriksaan ini atas alat GeneXpert, komputer, dan perangkat lunak (Kemenkes RI, 2017).

Kelebihan dari TCM GeneXpert diantaranya memiliki sensitivitas yang tinggi, hasil pemeriksaan dapat diketahui dalam waktu kurang lebih 2 jam, mengetahui resistansi terhadap rifampisin, tingkat *biosafety* yang rendah dengan menggunakan katrid sekali pakai yang dirancang untuk meminimalkan kontaminasi silang (Kemenkes RI, 2017).

Adapun keterbatasan yang dimiliki alat TCM ini yaitu pemeriksaan TCM dengan Xpert *Mycobacterium tuberculosis*/RIF tidak ditunjukkan untuk menentukan keberhasilan atau pemantauan pengobatan. Hasil negatif tidak menyingkirkan kemungkinan TB. Sehingga pemeriksaan tersebut harus dilakukan sejalan dengan pemeriksaan mikroskopis BTA dengan pewarnaan Ziehl Neelsen untuk menghindari risiko hasil negatif palsu dan untuk mendapatkan isolat *Mycobacterium tuberculosis* sebagai bahan identifikasi dan uji kepekaan. Pada hasil positif tidak selalu mengindikasikan keberadaan mikroorganisme hidup. Deteksi *Mycobacterium tuberculosis* kompleks dipengaruhi oleh jumlah mikroorganisme dalam spesimen. Hasil sangat dipengaruhi cara pengumpulan, pengolahan, dan penyimpanan spesimen. Kinerja pemeriksaan Xpert *Mycobacterium tuberculosis*/RIF tergantung dari kemampuan petugas lab dan kepatuhan terhadap instruksi kerja, sehingga seluruh petugas lab harus mendapatkan pelatihan terlebih dahulu (Kemenkes RI, 2017). Pemeriksaan mikroskopis BTA dengan pewarnaan Ziehl Neelsen dilanjutkan (*follow-up*) dalam waktu-waktu tertentu selama masa pengobatan, dan dilanjutkan dengan pemeriksaan biakan untuk memastikan bahwa *Mycobacterium tuberculosis* sudah tidak ada lagi (Kemenkes RI, 2014). Adapun hasil dan interpretasi pemeriksaan TCM GeneXpert sebagai berikut:

Tabel 2.1 Hasil dan Interpretasi Pemeriksaan TCM GeneXpert

Hasil	Interpretasi	Tindak Lanjut
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Detected; Rif Resistance Detected	1. DNA <i>Mycobacterium tuberculosis</i> terdeteksi 2. Mutasi gen <i>rpoβ</i> terdeteksi, kemungkinan besar resistan terhadap rifampisin	Lanjutkan sesuai dengan alur diagnosis TB resistan obat
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Detected; Rif Resistance Not Detected (sensitif)	1. DNA <i>Mycobacterium tuberculosis</i> terdeteksi 2. Mutasi gen <i>rpoβ</i> tidak terdeteksi, kemungkinan besar sensitif terhadap rifampisin	Lanjutkan sesuai dengan alur diagnosis TB biasa
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Detected; Rif Resistance Indeterminate	1. DNA <i>Mycobacterium tuberculosis</i> terdeteksi 2. Mutasi gen <i>rpoβ</i> / resistansi rifampisin tidak dapat ditentukan karena sinyal penanda resistansi tidak cukup terdeteksi	Ulangi pemeriksaan secepatnya menggunakan spesimen dahak baru dengan kualitas yang baik
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Not Detected Invalid	DNA <i>Mycobacterium tuberculosis</i> tidak terdeteksi Keberadaan DNA <i>Mycobacterium tuberculosis</i> tidak dapat ditentukan karena kurva SPC tidak menunjukkan kenaikan jumlah amplikon, proses sampel tidak benar, reaksi PCR terhambat	Lanjutkan sesuai dengan alur diagnosis TB Ulangi pemeriksaan dengan katrid dan spesimen dahak baru, pastikan spesimen tidak terdapat bahan-bahan yang dapat menghambat PCR
Error	Keberadaan DNA <i>Mycobacterium tuberculosis</i> tidak dapat ditentukan, <i>quality control internal</i> gagal atau terjadi kegagalan sistem	Ulangi pemeriksaan dengan katrid baru pastikan pengolahan spesimen sudah benar
No Result	Keberadaan DNA <i>Mycobacterium tuberculosis</i> tidak dapat ditentukan karena data reaksi PCR tidak mencukupi	Ulangi pemeriksaan dengan katrid baru

Sumber: Kemenkes RI, 2017

Keterangan:

Apabila terjadi *Indeterminate/Invalid/Error/No Result* maka hanya diperbolehkan untuk mengulang proses pemeriksaan sebanyak 1 kali

4. RSUD. Mayjend H.M. Ryacudu Kotabumi

Rumah sakit ini merupakan salah satu rumah sakit yang memiliki fasilitas pelayanan pemeriksaan GeneXpert di Provinsi Lampung sejak bulan Agustus 2017. Hasil uji coba pertama kali yang dilakukan pada alat tersebut di RSUD. Mayjend H.M. Ryacudu untuk pemeriksaan GeneXpert setiap bulan dari 30 sampel suspek TB resistan OAT, sekitar 1 sampel-2 sampel yang terdiagnosa positif resistan terhadap rifampisin.

B. Kerangka Konsep