

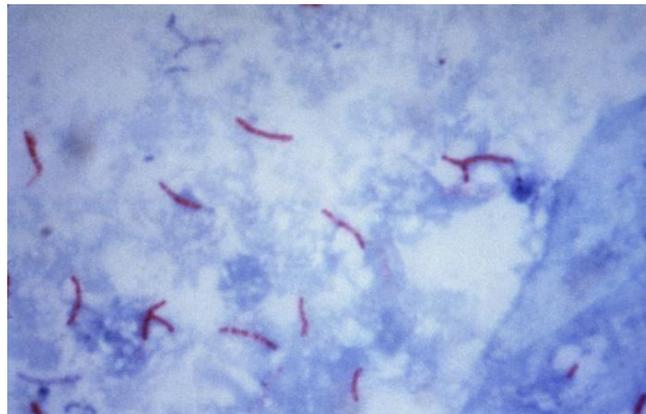
BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teori

1. *Mycobacterium tuberculosis*

M. tuberculosis pertama kali ditemukan oleh Robert Koch pada 24 Maret 1882 diidentifikasi sebagai bakteri basil tahan asam sebagai bakteri penyebab TB. Taksonomi dari bakteri ini adalah sebagai berikut:

Kingdom	: Bacteria,
Filum	: Actinobacteria,
Ordo	: Actinomycetales,
Sub Ordo	: Corynebacterinea,
Famili	: Mycobacteriaceae,
Genus	: <i>Mycobacterium</i> ,
Spesies	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Buntuan, 2014).



Sumber : <https://phil.cdc.gov/details.aspx?pid=5789>

Gambar 2.1 : *Mycobacterium tuberculosis*

a. Morfologi

M. tuberculosis memiliki morfologi berbentuk basil halus, memiliki panjang 1 - 4 μ dan lebar 0,3 - 0,6 μ , pada pembedahan berbentuk kokoid, berfilamen, tidak berspora, dan tidak bersimpai. Bakteri ini tahan terhadap asam etil alcohol 95% mengandung 3% asam hidroklorat (asam-alkohol) dengan cepat dapat menghilangkan warna semua bakteri kecuali *M. tuberculosis* (Buntuan, 2014).

Penyusun utama dinding sel *M. tuberculosis* adalah asam mikolat, lilin kompleks (complex-waxes), trehalosa dimikolat yang disebut cord factor , dan mycobacterial sulfolipids yang berperan dalam virulensi. Unsur lain yang terdapat pada dinding sel bakteri tersebut adalah polisakarida seperti arabinogalaktan dan arabinomanan. Struktur dinding sel yang kompleks tersebut menyebabkan bakteri *M. tuberculosis* bersifat tahan asam, yaitu apabila sekali diwarnai akan tetap tahan terhadap upaya penghilangan zat warna tersebut dengan larutan asam – alkohol (PDIP, 2006).

b. Sifat

Bakteri bersifat non motile, dan sedikit melengkung, tahan terhadap asam dan alkohol setelah pewarnaan dengan phenicated fuchsin (Ziehl-Neelsen). Acid-fastness menjadi karakteristik terpenting mikobakteri. Acid fast adalah kemampuan sel mikobakteri untuk tidak mengalami dekolorisasi (perusakan warna secara buatan) pada penggunaan asam. Sifat ini disebabkan karena kandungan lipid dalam kadar tinggi di dinding sel sehingga mikobakteri bersifat waxy, hidrofobik dan sulit terwarnai (Irianti dkk, 2016).

M. tuberculosis merupakan organisme obligate aerobe yang berarti membutuhkan oksigen untuk tumbuh. Oleh karena itu, kompleks MTB banyak ditemukan di lobus paru-paru bagian atas yang dialiri udara dengan baik. Selain itu, bakteri ini merupakan parasit intraseluler fakultatif, yaitu patogen yang dapat hidup dan memperbanyak diri di dalam sel hospes maupun diluar sel hospes (sel fagositik), khususnya makrofag dan monosit. Kemampuan MTB dalam bertahan di makrofag hospes dikendalikan oleh proses kompleks dan terkoordinir. Sistem ini dikontrol dengan baik ESX-1 sebagai sistem sekresi protein bakteri (Irianti dkk, 2016).

2. Tuberkulosis

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit infeksi yang disebabkan oleh infeksi bakteri berbentuk batang, *Mycobacterium tuberculosis* (M.TB) penyakit TB sebagian besar mengenai parenkim paru (TB paru) namun bakteri ini juga memiliki kemampuan untuk menginfeksi organ lain (TB ekstra paru) (Kemenkes RI, 2020).

Penyakit Tuberkulosis paru yang disebabkan terjadi ketika daya tahan tubuh menurun. Dalam perspektif epidemiologi yang melihat kejadian penyakit sebagai hasil interaksi antar tiga komponen pejamu (host), penyebab (agent), dan lingkungan (environment) dapat ditelaah faktor risiko dari simpul-simpul tersebut. Pada sisi pejamu, kerentanan terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* sangat dipengaruhi oleh daya tahan tubuh seseorang pada saat itu. (Infodatin Kemenkes, 2018).

Gejala utama pasien Tuberkulosis (TB) paru yaitu batuk berdahak selama 2 minggu atau lebih. Batuk dapat diikuti dengan gejala tambahan yaitu dahak bercampur darah, batuk darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, demam meriang lebih dari satu bulan. (Kemenkes, 2018).

Semua pasien terduga TB harus menjalani pemeriksaan bakteriologis untuk mengkonfirmasi penyakit TB. Dengan gejala batuk berdahak selama 2 minggu atau lebih. (Pemenkes RI, 2016) Pemeriksaan bakteriologis merujuk pada pemeriksaan apusan dari sediaan biologis (dahak atau spesimen lain), pemeriksaan biakan dan identifikasi *M. tuberculosis* atau metode diagnostik cepat yang telah mendapat rekomendasi WHO (Kemenkes, 2020).

3. Pemeriksaan Mikroskopis

Pemeriksaan Mikroskopis BTA dengan spesimen sputum telah banyak digunakan untuk menegakkan diagnosa Tuberkulosis. Pemeriksaan ini merupakan pemegang peran penting dalam mendiagnosis pasien dan saat melakukan evaluasi pengobatan. Mikroskop dapat mendeteksi *M. tuberculosis* dengan jumlah minimal 5000 kuman/ml sputum, sedangkan jumlah yang dapat menginfeksi hanya beberapa kuman. Oleh karena itu, orang dalam kontak dengan pasien TB paru BTA negatif tetap berada pada risiko infeksi akibat *M. tuberculosis* dan perkembangan selanjutnya menjadi aktif (Kurniawan dkk, 2017).

Pemeriksaan dahak selain berfungsi untuk menegakkan diagnosis, juga untuk menentukan potensi penularan dan menilai keberhasilan pengobatan. Pemeriksaan dahak untuk penegakan diagnosis dilakukan dengan

mengumpulkan 2 contoh uji dahak yang dikumpulkan berupa dahak Sewaktu-Pagi (SP):

- S (Sewaktu): dahak ditampung di fasyankes.
- P (Pagi): dahak ditampung pada pagi segera setelah bangun tidur. Dapat dilakukan dirumah pasien atau di bangsal rawat inap bilamana pasien menjalani rawat inap (Kemenkes, 2016).

Rangkaian kegiatan diperlukan untuk mendapatkan hasil yang akurat dalam pemeriksaan, dari cara pengumpulan sputum, pemilihan bahan sputum yang akan diperiksa dan pengolahan sediaan dibawah mikroskop. Teknik pewarnaan yang digunakan adalah ziehl neelsen yang dapat mendeteksi BTA dengan menggunakan mikroskop (Susanti, 2013).

Jumlah contoh uji dahak untuk pemeriksaan mikroskop sebanyak 2 (dua) dengan kualitas yang bagus. Contoh uji dapat berasal dari dahak sewaktu-sewaktu atau sewaktu-Pagi. Dengan interpretasi :

Tabel 2.1 Interpretasi Hasil Mikroskopis Berdasarkan Skala IUATLD

Apa yang terlihat	Apa yang dilaporkan
Tidak ditemukan BTA minimal dalam 100 lapang pandang	BTA Negatif
Ditemukan 1 – 9 BTA dalam 100 lapang pandang	Scanty (Tulis jumlah BTA yang ditemukan)
Ditemukan 10 – 99 BTA dalam 100 lapang pandang	1+
Ditemukan 1 – 10 BTA dalam 1 lapang pandang (periksa minimal 50 lapang pandang)	2+
Ditemukan > 10 BTA dalam 1 lapang pandang (periksa minimal 20 lapang pandang)	3+

Sumber: Kemenkes, 2012

Pada pemeriksaan mikroskopis BTA terdapat kesalahan – kesalahan yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan diantaranya adalah:

- Kesalahan dalam pengambilan sputum untuk pemeriksaan, tidak tahu bagian tepat yang harus diambil,
- Cara melakukan smear pada slide tidak melakukan secara circle pada permukaan slide,

- Sputum yang diambil untuk pemeriksaan tidak cukup, terlalu sedikit sehingga tidak dapat terbaca oleh mikroskop,
- Waktu pemanasan yang terlalu lama yang menyebabkan hangus dan tidak dapat dibaca hasilnya,
- Waktu pemberian larutan pewarna terlalu cepat atau terlalu lama,
- Terlalu banyak partikel/serat makanan yang terbawa saat pengambilan sputum sehingga dapat menyebabkan hasil false negatif atau false positif (Girsang, 1999).

Dari kesalahan – kesalahan tersebut, apabila dilakukan terus menerus tanpa dilakukannya cross – check, akan mengakibatkan kerugian pada penderita yang seharusnya positif dikatakan negatif dan yang negatif dikatakan positif (Girsang, 1999).

4. Pemeriksaan Tes Cepat Molekuler *GeneXpert* MTB/RIF

Pemeriksaan tes cepat molekuler dengan metode Xpert MTB/RIF. TCM merupakan sarana untuk penegakan diagnosis, namun tidak dapat dimanfaatkan untuk evaluasi hasil pengobatan. (Kemenkes, 2016).

Pemeriksaan TCM dengan Xpert MTB/RIF merupakan metode deteksi molekuler berbasis nested real-time PCR untuk diagnosis TB. Primer PCR yang digunakan mampu mengamplifikasi sekitar 81 bp daerah inti gen *rpoB* MTB kompleks, sedangkan probe dirancang untuk membedakan sekuen wild type dan mutasi pada daerah inti yang berhubungan dengan resistansi terhadap rifampisin (Kemenkes, 2017). Pemeriksaan ini dapat mendeteksi *M. tuberculosis* dan gen pengkode resistan rifampisin (*rpoB*) pada sputum kurang lebih dalam waktu 2 jam (Kemenkes, 2020)

Pemeriksaan molekuler untuk mendeteksi DNA *M. tuberculosis* saat ini merupakan metode pemeriksaan tercepat yang sudah dapat dilakukan di Indonesia. Selain itu metode molekuler dapat mendeteksi mutasi pada gen yang berperan dalam mekanisme kerja obat antituberkulosis lini 1 dan lini 2. WHO merekomendasikan penggunaan Xpert MTB/RIF untuk deteksi resistan rifampisin (Kemenkes, 2020).

Pemeriksaan Xpert MTB/RIF dapat mendeteksi MTB kompleks dan resistansi terhadap rifampisin secara simultan dengan mengamplifikasi

sekuen spesifik gen *rpoB* dari MTB kompleks menggunakan lima probe molecular beacons (probe A – E) untuk mendeteksi mutasi pada daerah gen *rpoB*. Setiap molecular beacon dilabel dengan dye fluorofor yang berbeda. Cycle threshold (Ct) maksimal yang valid untuk analisis hasil pada probe A, B dan C adalah 39 siklus, sedangkan pada probe D dan E adalah 36 siklus (Kemenkes, 2017).

Sistem *GeneXpert* memberikan hasil pemeriksaan melalui pengukuran sinyal fluoresensi dan algoritme perhitungan otomatis. Hasil pemeriksaan TCM akan menunjukkan ada tidaknya DNA *Mycobacterium tuberculosis* kompleks dan ada tidaknya mutasi penyandi resistansi rifampisin, serta perhitungan semi kuantitatif jumlah basil pada spesimen berdasarkan nilai Ct (*high*, <16; *medium*, 16-22; *low*, 22-28; *very low*, >28). Hasil yang didapatkan dari pemeriksaan sebagai berikut:

Tabel 2.2 Hasil dan Interpretasi *GeneXpert*

Hasil	Interpretasi	Tindak Lanjut
MTB DETECTED; Rif Resistance DETECTED	DNA MTB terdeteksi Mutasi gen <i>rpoB</i> terdeteksi, kemungkinan besar resisten terhadap rifampisin.	Lanjutkan sesuai dengan alur diagnosis TB resisten obat
MTB DETECTED; Rif Resistance NOT DETECTED	DNA MTB terdeteksi Mutasi gen <i>rpoB</i> tidak terdeteksi. Kemungkinan besar sensitif terhadap rifampisin	Lanjutkan sesuai dengan alur diagnosis TB biasa
MTB DETECTED; Rif Resistance INDETERMINATE	DNA MTB terdeteksi Mutasi <i>rpoB</i> /resistansi rifampisin tidak dapat ditentukan karena sinyal penanda resistansi tidak cukup terdeteksi	Ulangi pemeriksaan secepatnya menggunakan spesimen dahak baru dengan kualitas yang baik
MTB Not Detected	DNA MTB tidak terdeteksi	Lanjutkan sesuai alur diagnosis TB
INVALID	Keberadaan DNA MTB tidak dapat ditentukan karena kurva SPC tidak menunjukkan kenaikan jumlah amplikon, proses sampel tidak benar, reaksi PCR terhambat	Ulangi pemeriksaan dengan katrid dan spesimen dahak baru, pastikan pastikan spesimen spesimen tidak terdapat bahan- bahan yang dapat menghambat PCR

ERROR	Keberadaan DNA MTB tidak dapat ditentukan, quality control internal gagal atau terjadi kegagalan sistem	Ulangi pemeriksaan dengan katrid baru, pastikan pengolahan spesimen spesimen sudah benar
NO RESULT	Keberadaan DNA MTB tidak dapat ditentukan karena data reaksi PCR tidak mencukupi	Ulangi pemeriksaan dengan katrid baru

Sumber: Kemenkes, 2017

Pada pemeriksaan *GeneXpert* ada beberapa faktor yang dapat menyebabkan positif palsu dan negatif palsu saat dilakukan pemeriksaan yaitu:

- Ada penghambat pada proses RT-PCR yang dapat mengakibatkan probe tidak menempel secara cepat atau bahkan tidak menempel sama sekali,
- Kondisi dan penambahan buffer terhadap spesimen sputum,
- Homogenisasi yang kurang tepat,
- Waktu inkubasi saat penambahan sampel sputum,
- Dan adanya aerosol pada cartridge (Kesuma, 2020)

5. Validitas

Banyak tes klinis digunakan untuk mengkonfirmasi suatu penyakit. Idealnya tes dapat dengan benar mengidentifikasi semua pasien yang sedang sakit, dan mengidentifikasi dengan benar semua pasien yang tidak sakit (Lalkhen dkk, 2008). Validitas merupakan salah satu kemampuan tes untuk menunjukkan pasien mana yang menderita sakit dan yang tidak sakit, validitas dicerminkan dengan sensitivitas dan spesifisitas (Siswosudarmo, 2017).

Validitas sebuah tes dapat diketahui dengan membandingkan satu tes dengan gold standard test agar dapat menyatakan seseorang adalah benar – benar sakit atau tidak sakit (Siswosudarmo, 2017).

Baku emas (gold standard) merupakan standar untuk pembuktian ada atau tidaknya penyakit pada pasien, dan merupakan sarana diagnostik terbaik yang ada (meskipun bukan yang termurah atau termudah). Baku emas yang ideal selalu memberikan nilai positif pada semua subyek dengan penyakit, dan selalu memberikan hasil negatif pada semua subyek tanpa penyakit, sehingga harus memakai uji diagnostik terbaik yang ada, dengan asumsi

bahwa uji diagnostik tersebut dapat menetapkan diagnosis secara akurat. Baku emas merupakan suatu hal yang mutlak dalam setiap penelitian uji diagnostik. Telah disebut bahwa baku emas merupakan uji diagnostik terbaik yang tersedia. Disisi lain seringkali baku emas yang memadai tidak tersedia, sehingga harus disepakati cara tertentu untuk dipakai sebagai baku emas. (Sastroasmoro, 2014).

Dalam penelitian uji diagnostik dan skrining dimana test uji berskala data nominal 2 kategori maka hasil pengamatan disajikan dalam bentuk tabulasi silang 2 sebagai berikut:

Tabel 2.3 Hasil Tabulasi Silang

		Baku Emas		
		Sakit	Tidak Sakit	
Tes yang dinilai	Positif	TP	FP	TP+FP
	Negatif	FN	TN	FN+TN
	Total	TP+FN	FP+TN	Total

Sumber: Putra dkk, 2016

Ket : TP = True Positive

FP = False Positive

TN = True Negative

FN = False Negative

Dalam menampilkan tabulasi silang, lazimnya hasil test yang dinilai berada pada baris (row) sedangkan baku emas berada di kolom (colomn). Berdasarkan tabulasi silang tersebut maka dapat didefinisikan terlebih dahulu arti dari tiap sel sebagai berikut:

1. TP (True Positive) adalah jumlah yang dinyatakan positif oleh test dan baku emas menyatakan sakit.
2. TN (True Negative) adalah jumlah yang dinyatakan negatif oleh test dan baku emas juga menyatakan tidak sakit.
3. FP (False Positive) adalah jumlah yang dinyatakan positif oleh test tetapi baku emas menyatakan tidak sakit.
4. FN (False Negative) adalah jumlah yang dinyatakan negatif oleh test tetapi baku emas menyatakan sakit (Putra dkk, 2016).

a. Sensitivitas dan Spesifisitas

Sensitivitas mengacu pada kemampuan tes untuk mengidentifikasi dengan benar pasien yang sakit. Sensitivitas yang tinggi sangat penting jika

tes tersebut digunakan untuk mengidentifikasi penyakit yang serius dan dapat diobati (Lalkhen dkk, 2008).

Sensitivitas dapat diterjemahkan dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{Sensitivitas} = \text{TP} : (\text{TP} + \text{FN}) \times 100\% \text{ (Putra dkk, 2016)}$$

Spesifisitas mengacu pada kemampuan tes untuk mengidentifikasi dengan benar pasien yang tidak sakit. Suatu tes dengan spesifisitas yang rendah maka akan menghasilkan banyak pasien yang tidak memiliki penyakit akan menyebabkan salah identifikasi sebagai tes positif (positif palsu) (Lalkhen dkk, 2008).

Spesifisitas dapat diterjemahkan dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{Spesifisitas} = \text{TN} : (\text{FP} + \text{TN}) \times 100\% \text{ (Putra dkk, 2016)}$$

Sensitivitas dan spesifisitas disebut sebagai nilai uji diagnostik yang stabil, karena nilainya (dianggap) tidak berubah pada proporsi subyek sehat dan sakit yang berbeda pada prevalens penyakit yang rendah maupun yang tinggi (Sastroasmoro, 2014).

b. Nilai Duga (Predictive Value)

Setelah hasil uji diagnostik diketahui normal atau tidak normal, maka selanjutnya adalah menentukan ada atau tidak nya penyakit. Nilai duga terdiri dari dua jenis yaitu nilai duga positif dan nilai duga negatif (Sastroasmoro, 2014).

Nilai duga positif (NDP) disebut pula sebagai *Positive Predictive Value* (PPV) adalah probabilitas seseorang benar – benar menderita penyakit bila hasil uji diagnostiknya positif. Dalam tabel 2x2, NDP adalah perbandingan antara subyek dengan hasil uji positif benar dengan positif benar + positif semu (Sastroasmoro, 2014).

NDP dapat diterjemahkan dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{NDP} = \text{TP} : (\text{TP} + \text{FP}) \times 100\% \text{ (Putra dkk, 2016)}$$

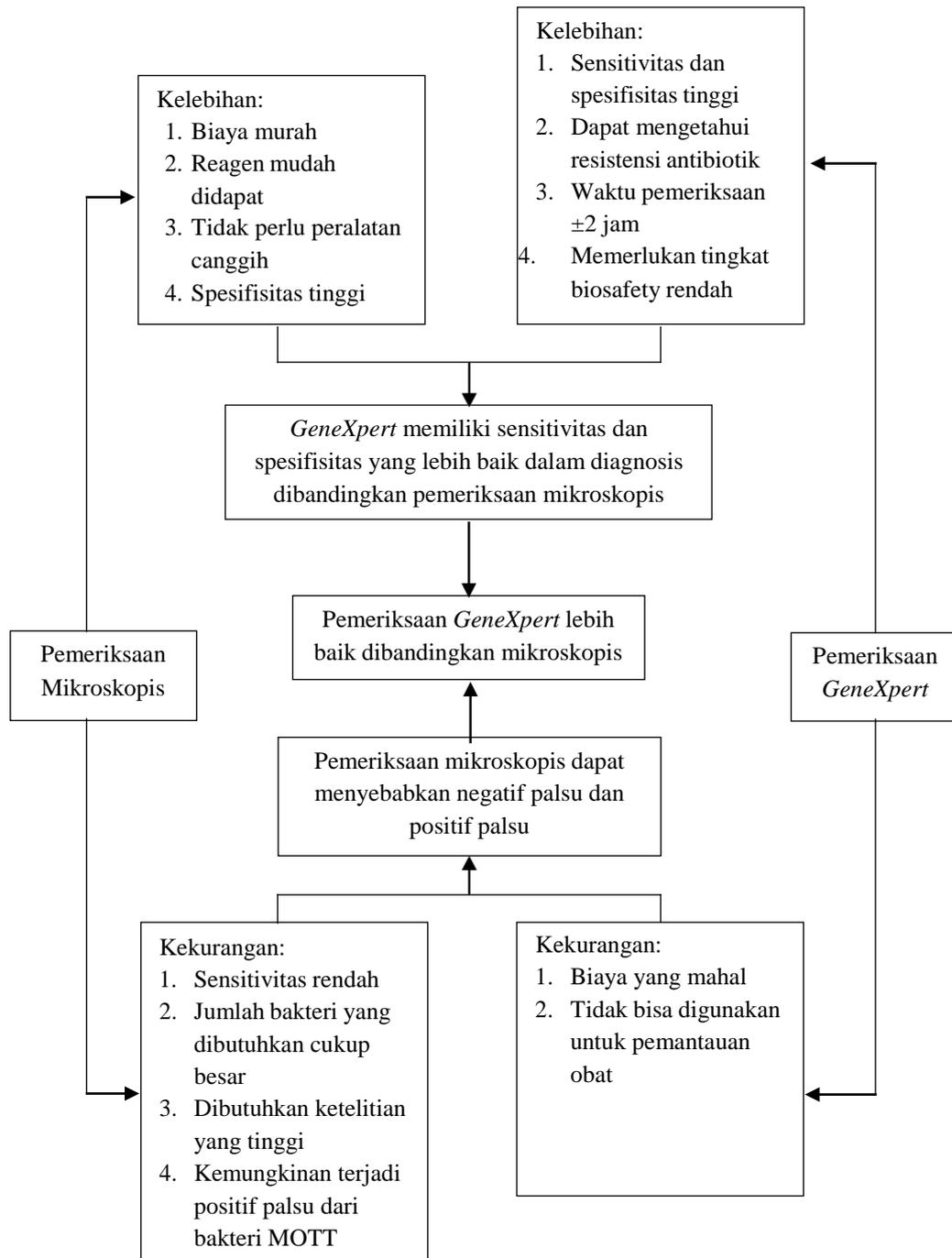
Nilai duga negatif (NDN) disebut pula *Negative Predictive Value* (NPV) adalah probabilitas seseorang tidak menderita penyakit bila hasil ujinya negatif. Nilai duga ini disebut juga sebagai *posterior probability* karena ditetapkan setelah hasil uji diagnostik diketahui. Nilai ini sangat berfluktuasi,

tergantung pada prevalens penyakit, sehingga disebut sebagai bagian yang tidak stabil dari uji diagnostik (*vide infra*) (Sastroasmoro, 2014).

NDN dapat diterjemahkan dengan rumus sebagai berikut:

$$\text{NDN} = \text{TN} : (\text{FN} + \text{TN}) \times 100\% \text{ (Putra dkk, 2016).}$$

B. Kerangka Teori



Sumber : Rasool dkk, 2019 dan Kemenkes, 2017

C. Kerangka Konsep