

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis paru adalah penyakit menular yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis*. Gejala utama adalah batuk selama 2 minggu atau lebih, batuk disertai dengan gejala tambahan yaitu sputum, bercampur darah, sesak nafas, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, *malaise*, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik dan demam lebih dari 1 bulan.<sup>1</sup>

Tuberkulosis paru merupakan suatu penyakit infeksi kronik yang sudah sangat lama dikenal pada manusia, dibuktikan dengan adanya penemuan kerusakan tulang vertebra toraks yang khas tuberkulosis (TB) dari kerangka yang digali di Heidelberg dari kuburan zaman neolitikum, begitu juga penemuan yang berasal dari mumi dan ukiran dinding piramid di Mesir kuno pada tahun 2000-4000 SM.<sup>2</sup>

Walaupun pengobatan TB yang efektif sudah tersedia, tapi sampai saat ini TB masih tetap menjadi masalah kesehatan dunia yang utama. Tuberkulosis dianggap sebagai masalah kesehatan dunia yang penting karena lebih kurang satu pertiga penduduk dunia terinfeksi oleh *M. tuberculosis*.<sup>2</sup>

Laporan *World Health Organisation* (WHO) tahun 2012 didapatkan 8,6 juta orang jumlah kasus TB paru dengan 1,3 juta meninggal karena TB (termasuk

320.000 kematian dengan *human immunodeficiency virus* (HIV))<sup>3</sup>, sedangkan tahun 2013 dilaporkan jumlah kasus TB paru mencapai 9 juta orang dan 1,5 juta orang meninggal karena TB (termasuk 360.000 yang positif menderita HIV).<sup>4</sup>

Berdasarkan data WHO, Indonesia adalah negara dengan insidensi TB ke-5 di dunia pada tahun 2013 yakni 410.000 – 520.000 kasus. Empat negara dengan insidensi TB tertinggi yaitu India (2 – 2,3 juta kasus), China (0,9 – 1,1 juta kasus), Nigeria (340.000 – 880.000 kasus), Pakistan (370.000 – 650.000 kasus).<sup>4</sup>

Sebagian besar dari kasus TB (95%) dan kematiannya (98%) terjadi di negara-negara yang sedang berkembang. Diantara mereka 75% berada pada usia produktif yaitu 20-49% dan karena penduduk yang padat serta tingginya prevalensi maka lebih dari 65% dari kasus-kasus TB yang baru dan kematian yang muncul terjadi di Asia.<sup>2</sup>

Menurut riset kesehatan dasar (Riskesdas) tahun 2013, prevalensi penduduk Indonesia yang didiagnosis TB paru oleh tenaga kesehatan tahun 2013 adalah 0,4%, tidak berbeda dengan tahun 2007. Lima provinsi dengan TB paru tertinggi adalah Jawa Barat (0,7%), Papua (0,6%), DKI Jakarta (0,6%), Gorontalo (0,5%), Banten (0,4%) dan Papua Barat (0,4%). Sementara provinsi Sumatera Barat berada pada posisi ke-20 dari seluruh provinsi dengan prevalensi 0,2%.<sup>1</sup>

Diagnosis TB paru cukup mudah dikenal mulai dari keluhan-keluhan klinis, gejala-gejala, kelainan fisis, kelainan radiologis sampai dengan kelainan

bakteriologis. Tetapi dalam prakteknya tidaklah selalu mudah menegakkan diagnosisnya.<sup>2</sup>

Menurut *American Thoracic Society* (ATS) dan WHO 1964 diagnosis pasti tuberkulosis paru adalah dengan menemukan kuman *M. tuberculosis* dalam sputum atau jaringan paru secara biakan, namun tidak semua pasien memberikan sediaan atau biakan sputum yang positif karena kelainan paru yang belum berhubungan dengan bronkus atau pasien tidak bisa membatukkan sputumnya dengan baik sehingga diagnosis tuberkulosis paru banyak ditegakkan berdasarkan kelainan klinis dan radiologis saja. Kesalahan diagnosis dengan cara ini cukup banyak sehingga memberikan efek terhadap pengobatan yang sebenarnya tidak diperlukan.<sup>2</sup>

Sumber penularan TB paru adalah pasien TB dengan basil tahan asam (BTA) positif melalui percikan sputum yang dikeluarkannya, namun bukan berarti bahwa pasien TB dengan hasil pemeriksaan negatif tidak mengandung kuman dalam sputumnya. Hal tersebut bisa terjadi oleh karena jumlah kuman yang terkandung dalam contoh uji < 5000 kuman/ml sputum sehingga sulit dideteksi melalui pemeriksaan mikroskopis langsung.<sup>5</sup>

Pemeriksaan BTA pada spesimen sputum telah digunakan di seluruh dunia untuk menegakkan diagnosa TB. Pasien dengan BTA sputum negatif kurang infeksius dibandingkan dengan BTA sputum positif tetapi tetap menjadi sumber penularan kuman TB. Mikroskop dapat mendeteksi kuman mikobakterium

dengan jumlah minimal 5000 kuman/ml sputum, sedangkan jumlah yang dapat menginfeksi hanya beberapa kuman. Oleh karena itu, orang-orang dalam kontak dengan pasien TB paru BTA negatif tetap berada pada risiko infeksi akibat *M. tuberculosis* dan perkembangan selanjutnya menjadi aktif.<sup>6</sup>

Secara global, kasus TB tetap tinggi dengan 8,6 juta kasus TB baru pada tahun 2012. Sebagian besar kasus TB baru (80%) terjadi di 22 negara dan sebagian besar (35%) TB paru dengan BTA negatif. Di negara-negara ini diagnosis TB bergantung pada pemeriksaan mikroskopis yang memiliki sensitivitas yang bervariasi mulai dari 20%-60%.<sup>7</sup>

Sedangkan di Indonesia, proporsi kasus TB dengan BTA negatif mengalami peningkatan dari 56% pada tahun 2008 menjadi 59% pada tahun 2009. Peningkatan jumlah kasus TB dengan BTA negatif yang terjadi selama beberapa tahun terakhir sangat mungkin disebabkan oleh karena meningkatnya pelaporan kasus TB dari rumah sakit yang telah terlibat dalam program TB nasional.<sup>8</sup>

Pasien TB dengan BTA negatif dengan kultur positif memiliki kemungkinan menularkan penyakit TB sebesar 26%, sedangkan pasien TB dengan hasil kultur negatif dan foto torak positif adalah 17%.<sup>5</sup> Totsmann *et al* (2008) di Belanda mendapatkan pasien dengan BTA negatif dan kultur positif akan menjadi sumber penularan TB sebesar 13%.<sup>6</sup>

Meskipun metode tercepat, termudah dan termurah yang tersedia adalah pewarnaan BTA namun sensitivitasnya yang rendah telah membatasi

penggunaannya terutama di daerah dengan insiden TB rendah, TB ekstrapulmoner serta pada pasien terinfeksi HIV.<sup>9,10</sup> Pulasan BTA sputum juga mempunyai sensitivitas yang rendah terutama TB nonkavitas yang memberikan kepositifan 10%. Pada pasien dengan gambaran klinis TB paru diperkirakan 40% mempunyai hasil negatif pada pulasan sputumnya. Foto polos toraks memberi hasil dengan sensitivitas tak lebih 30% pada negara berkembang. Bila terdapat gambaran infiltrat di lobus atas dan kavitas pada foto polos toraks, maka kemungkinan TB paru 80–85%.<sup>11</sup>

Dhingra VK *et al* (2003) menilai validitas dan reliabilitas pemeriksaan BTA sputum dibandingkan dengan kultur pada media Lowenstein Jensen terhadap 5776 pasien tuberkulosis paru. Didapatkan sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan BTA sputum sebesar 62% dan 99% dengan nilai prediksi positif 96,4% dan nilai prediksi negatif 84,2%.<sup>12</sup>

Sesuai dengan alur diagnosis dan tindak lanjut TB paru pada dewasa, pasien dengan pemeriksaan klinis dan BTA negatif pada fasilitas yang tidak bisa dirujuk, terlebih dahulu diberikan terapi antibiotik non obat anti tuberkulosis (OAT). Pada fasilitas rujukan apabila pada foto toraks mendukung kearah TB, berdasarkan pertimbangan dokter dapat didiagnosis TB. Namun bila tidak mendukung kearah TB, pertimbangan dokter dapat menganggap bukan TB.<sup>5</sup> Sehingga hal yang demikian dapat menimbulkan *under* atau *over diagnosis* TB.



Tamhane A *et al* (2009) meneliti pasien dengan HIV yang sudah dilakukan pemeriksaan BTA, kultur sputum dan foto torak. Didapatkan dari penelitian ini, bila hasil BTA negatif dan kultur sputum tidak tersedia maka foto torak diperlukan untuk menunjang diagnosis sehingga interpretasi foto torak yang tidak tepat dapat mempengaruhi deteksi kasus.<sup>13</sup>

Teknik kultur masih dianggap sebagai pemeriksaan baku emas karena identifikasi dan sensitivitas yang lebih baik dibanding pemeriksaan BTA, namun pertumbuhan lambat bakteri *M. tuberculosis* merupakan hambatan besar untuk diagnosis cepat penyakit ini. Kelemahan lainnya adalah fasilitas pemeriksaan kultur yang hanya ada di laboratorium tertentu.<sup>14</sup>

Oleh karena terdapat beberapa kekurangan dan membutuhkan waktu yang lama dalam menentukan diagnosis pasti TB paru, maka dibutuhkan alat diagnostik yang cepat dan mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi untuk memperbaiki metoda diagnostik yang konvensional seperti pewarnaan BTA dan kultur. Berbagai metoda baru telah dikembangkan saat ini untuk diagnosis cepat TB aktif dengan teknik terbaik seperti pemeriksaan genotip atau molekuler.<sup>14</sup>

GeneXpert merupakan penemuan terobosan untuk diagnosis TB berdasarkan pemeriksaan molekuler yang menggunakan metode *real time polymerase chain reaction assay* (RT-PCR) semi kuantitatif yang menargetkan wilayah *hotspot* gen *rpoB* pada *M. tuberculosis*, yang terintegrasi dan secara

otomatis mengolah sediaan dengan ekstraksi *deoxyribo nucleic acid* (DNA) dalam *cartridge* sekali pakai. Penelitian *invitro* menunjukkan batas deteksi kuman TB dengan metode RT-PCR GeneXpert minimal 131 kuman/ml sputum. Waktu hingga didapatkannya hasil kurang dari 2 jam dan hanya membutuhkan pelatihan yang simpel untuk dapat menggunakan alat ini.<sup>15,16,43</sup>

Teknik pemeriksaan dengan metode RT-PCR GeneXpert didasarkan pada amplifikasi berulang dari target DNA dan kemudian dideteksi secara fluorimetrik. Teknik ini dapat mengidentifikasi gen *rpoB* *M. tuberculosis* dan urutannya secara lebih mudah, cepat dan akurat. Gen ini berkaitan erat dengan ketahanan sel dan merupakan target obat rifampisin yang bersifat bakterisidal pada *M. tuberculosis* dan *M. leprae*. Penelitian pendahuluan menyatakan sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi pada sampel saluran pernapasan untuk mendeteksi *M. tuberculosis* dan sekaligus mendeteksi resistensi *M. tuberculosis* terhadap rifampisin.<sup>15,16,43</sup>

Penelitian Boehme CC *et al* (2010) meneliti 171 kasus TB BTA negatif/kultur positif didapatkan 72,5% positif dengan sekali pengujian dengan metode RT-PCR GeneXpert. Jika dilakukan pengujian sampel sampai 3 kali, sensitivitas meningkat menjadi 90,2%.<sup>17</sup>

Menurut WHO tahun 2011, dari hasil *controlled clinical validation trials* yang melibatkan 1730 penderita suspek TB atau *multi drug resistant* (MDR) TB didapatkan dengan uji satu sampel, sensitivitas pemeriksaan dengan metode

RT-PCR GeneXpert pada BTA negatif/kultur positif 72,5% dan meningkat menjadi 90,2% bila ketiga sampel diuji, dengan spesifisitas 99%.<sup>18</sup>

Dari *field demonstration studies* tahun 2011 yang melibatkan 6673 penderita, didapatkan akurasi pemeriksaan dengan metode RT-PCR GeneXpert > 80% pada penderita dengan BTA negatif. Median waktu deteksi TB dengan metode RT-PCR GeneXpert < 1 hari, dengan mikroskop 1 hari, dengan kultur cair selama 17 hari dan dengan kultur padat > 30 hari.<sup>18</sup>

Sedangkan Van Rie A *et al* (2013) meneliti kasus suspek TB dengan BTA negatif, didapatkan sensitivitas dan spesifisitas pewarnaan BTA adalah 27% dan 99%, sedangkan pemeriksaan dengan metode RT-PCR GeneXpert didapatkan sensitivitas 67% dan spesifisitas 99%. Semua kasus yang diidentifikasi oleh RT-PCR GeneXpert mendapatkan terapi pada hari yang sama atau pada hari berikutnya.<sup>19</sup>

Indonesia merupakan salah satu negara berkembang dengan jumlah penyakit infeksi TB yang tinggi didunia, maka sangat diperlukan diagnosis dan pengobatan yang cepat dan tepat sehingga dapat menekan penularannya. Mengingat cukup banyaknya kasus BTA negatif pada pasien yang diduga menderita tuberkulosis, maka sangat diperlukan pemeriksaan diagnostik yang cepat untuk membuktikan ada tidaknya kuman *M. tuberculosis* tersebut.

Untuk itu perlu dilakukan penelitian tentang pemeriksaan dengan metode RT-PCR GeneXpert ini pada kasus suspek tuberkulosis paru dengan BTA sputum



negatif karena belum didapatkan laporannya di Indonesia, dengan tujuan untuk mengetahui validitas metode RT-PCR GeneXpert sebagai alat diagnostik yang cepat dan menentukan pada penderita TB paru BTA negatif.

## 1.2 Identifikasi Masalah

Apakah metode RT-PCR GeneXpert memiliki nilai diagnostik yang tinggi pada pasien TB paru BTA negatif ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

### 1.3.1 Tujuan Umum :

Mengetahui nilai diagnostik metode RT-PCR GeneXpert pada pasien TB paru BTA negatif.

### 1.3.2 Tujuan Khusus :

1. Mengetahui sensitivitas, spesifisitas metode RT-PCR GeneXpert untuk mendiagnosis pasien TB paru BTA negatif.
2. Mengetahui nilai prediksi positif, nilai prediksi negatif dan akurasi metode RT-PCR GeneXpert untuk mendiagnosis pasien TB paru BTA negatif.

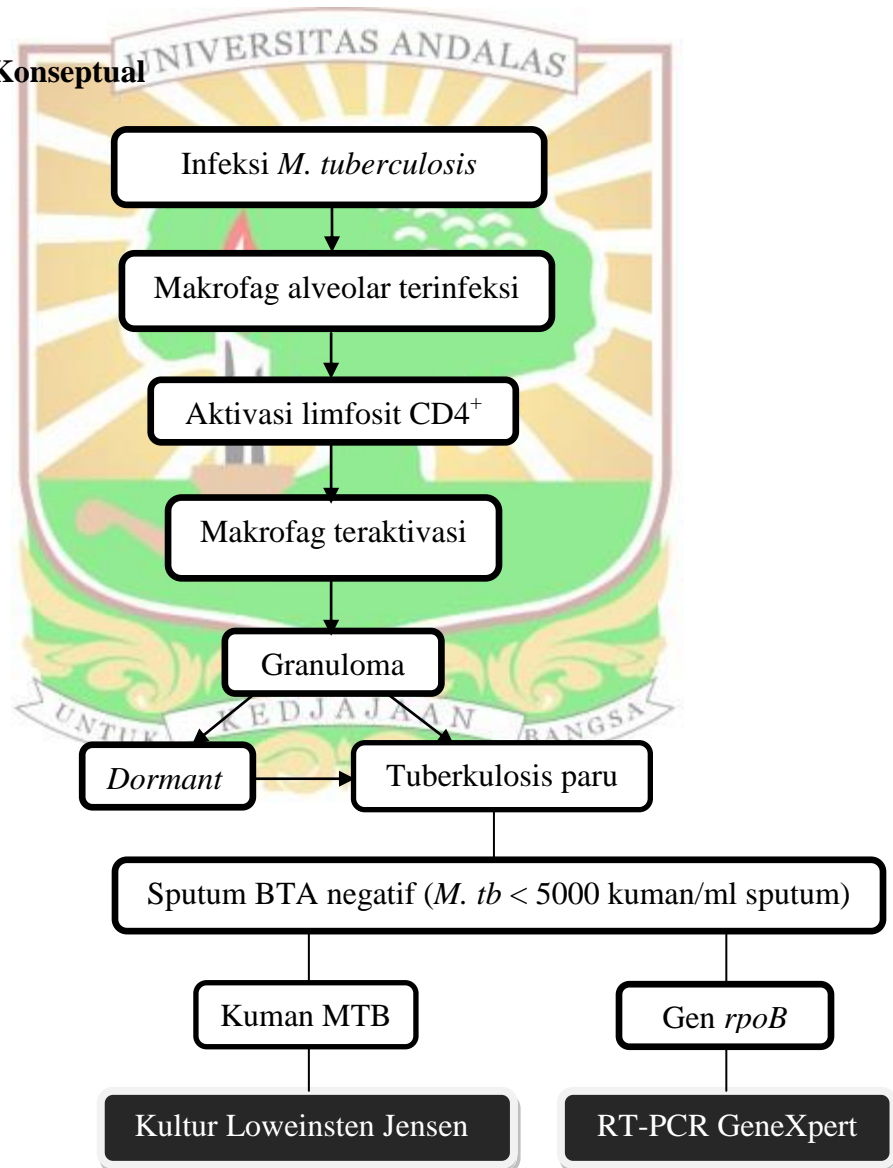
## 1.4 Hipotesis Penelitian

Metode RT-PCR GeneXpert memiliki nilai diagnostik yang tinggi pada pasien TB paru BTA negatif.

### 1.5 Manfaat Penelitian

1. Dari hasil penelitian diharapkan metode RT-PCR GeneXpert dapat digunakan untuk mendiagnosis pasien TB paru BTA negatif.
2. Dapat menghindari *under* atau *over diagnosis* pasien TB paru BTA negatif.
3. Sumbangan informasi akademik mengenai penggunaan metode RT-PCR GeneXpert untuk mendiagnosis pasien TB paru BTA negatif.

### 1.6 Kerangka Konseptual



Gambar 1.1 Kerangka Konsep

Keterangan gambar :

Kuman *M. tuberculosis* yang akan menginfeksi menempel pada saluran nafas atau jaringan paru. Kuman pertama kali akan dihadapi oleh neutrophil, kemudian baru oleh makrofag. Makrofag alveolar yang terinfeksi akan memproduksi berbagai sitokin seperti interleukin (IL)-10, *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$  yang mempunyai efek imunoregulator sebagai respon terhadap *M. tuberculosis*, sehingga mengaktifkan limfosit CD4<sup>+</sup> menghasilkan interferon (INF)- $\gamma$  untuk mengaktifasi makrofag. Setelah terjadinya aktivasi makrofag akan terbentuklah granuloma. Selanjutnya imunitas seluler akan menghambat granuloma untuk berkembang lebih lanjut. Apabila imunitas seluler dominan maka granuloma dapat menjadi *dormant*. Namun bila imunitas seluler menurun granuloma akan berkembang menjadi tuberkulosis paru aktif. Pada tuberkulosis paru dapat terjadi sputum dengan BTA negatif jika jumlah kuman *M. tuberculosis* < 5000 kuman/ml sputum. Gen *rpoB* pada *M. tuberculosis* merupakan gen yang mengkode subunit DNA-dependent RNA polymerase dan menjadi “sel penjaga” (*housekeeping gene*) yang sangat penting serta berkaitan erat dengan ketahanan sel. Teknik amplifikasi DNA dengan PCR dapat digunakan untuk mengidentifikasi urutan gen *rpoB* *M. tuberculosis*. Untuk membuktikan ada atau tidaknya *M. tuberculosis* selanjutnya dilakukan pemeriksaan kultur Loweinstein Jensen dan RT-PCR GeneXpert.