

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Landasan Teori

2.1.1 Tuberkulosis

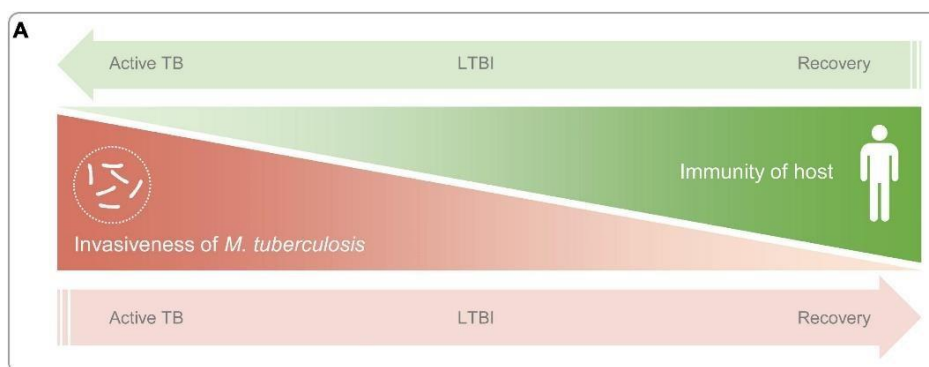
Tuberkulosis adalah penyakit menular yang diakibatkan oleh infeksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulosis dapat menyebabkan gangguan berbagai organ tubuh, dengan paru-paru sebagai organ yang paling sering terkena. Gejala umum TB meliputi batuk kronis, demam, penurunan berat badan, dan kelelahan(Pradinda dkk., 2023).

2.1.1.1 Definisi Tuberkulosis

Tuberkulosis yang terjadi ketika seseorang menghirup bakteri *Mycobacterium tuberculosis* yang tersebar di udara oleh orang yang terinfeksi TB aktif dan batuk atau bersin. Namun, tidak semua orang yang terpapar bakteri tersebut akan mengembangkan penyakit TB. Sebagian besar orang yang terinfeksi TB memiliki sistem kekebalan tubuh yang kuat dan mampu mengendalikan infeksi tersebut sehingga mereka tidak menunjukkan gejala atau penularan TB(Mathofani & Febriyanti, 2020).

Namun, ketika sistem kekebalan tubuh lemah atau tidak berfungsi dengan baik, misalnya pada orang dengan infeksi HIV, malnutrisi, atau kondisi kesehatan kronis lainnya, bakteri TB dapat berkembang biak dan menyebabkan penyakit TB aktif. Gejala-gejala TB aktif dapat meliputi batuk kronis yang berlangsung selama lebih dari dua minggu, penurunan berat badan, demam yang tidak wajar, kelelahan, nyeri dada, dan kadang-kadang mengeluarkan darah dari paru-paru(Murfat, 2022).

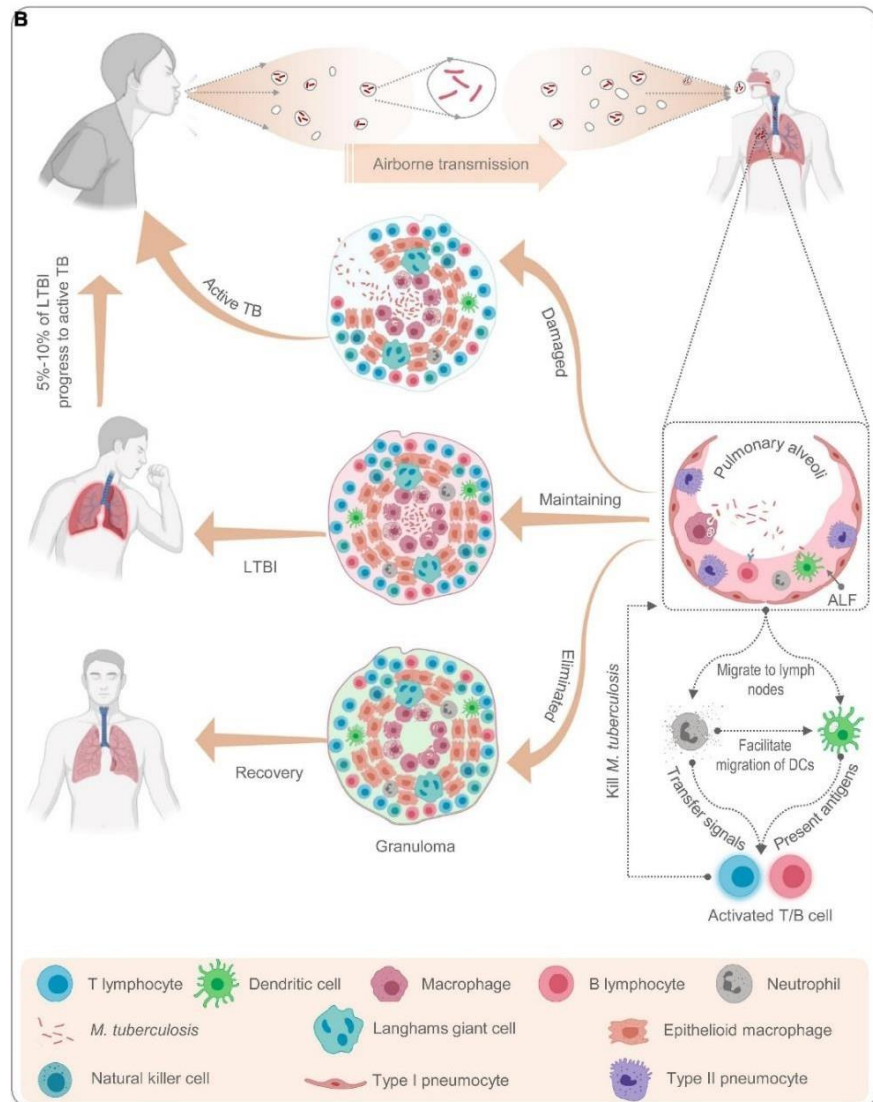
Sebagai penyakit menular yang sudah terjadi cukup lama, TB masih menjadi penyebab utama kematian akibat satu agen infeksi di seluruh dunia. *Latent Tuberculosis Infection* (LTBI) dianggap sebagai sumber terbesar infeksi TB baru dan salah satu hambatan terbesar dalam mencapai tujuan strategi mengakhiri TB. Data terbaru menunjukkan bahwa sebagian besar penduduk menderita LTBI dan kurangnya diagnosis banding antara LTBI dan tuberkulosis aktif mungkin menjadi penyebab tingginya angka kesakitan dan kematian tuberkulosis di negara-negara dengan beban tuberkulosis yang tinggi (Gong & Wu, 2021).



Gambar 2.1 Perbandingan LTBI dan TB aktif

Sumber: Gong Wu dkk., 2021

Mycobacterium tuberculosis dapat masuk ke tubuh seseorang mulai anak-anak hingga orang dewasa. Seorang penderita LTBI memiliki bakteri TB di dalam tubuhnya, tetapi sistem imunitas tubuhnya dapat mengendalikan infeksi tersebut agar tidak berkembang menjadi penyakit TB aktif. Saat sistem imunitas tubuh melemah di masa depan, bakteri TB yang telah dorman dalam tubuh selama bertahun-tahun dapat menjadi aktif dan menyebabkan TB aktif. Namun, tidak semua anak dengan LTBI akan mengembangkan TB aktif di masa dewasa mereka, terdapat faktor-faktor risiko yang berbeda dapat menimbulkan potensi aktifnya TB pada masing-masing individu (Carranza dkk., 2020).



Gambar 2.2 Infeksi MTB

Sumber: Gong Wu dkk., 2021

Jika kekebalan tubuh *host* kuat, *M. tuberculosis* akan dibersihkan oleh sel kekebalan dan inangnya akan pulih. Jika imunitas inang lemah, *M. tuberculosis* akan berkembang biak di jaringan granulomatosa dan menerobos restriksi granulomatosa sehingga menyebabkan TB aktif (Gong & Wu, 2021).

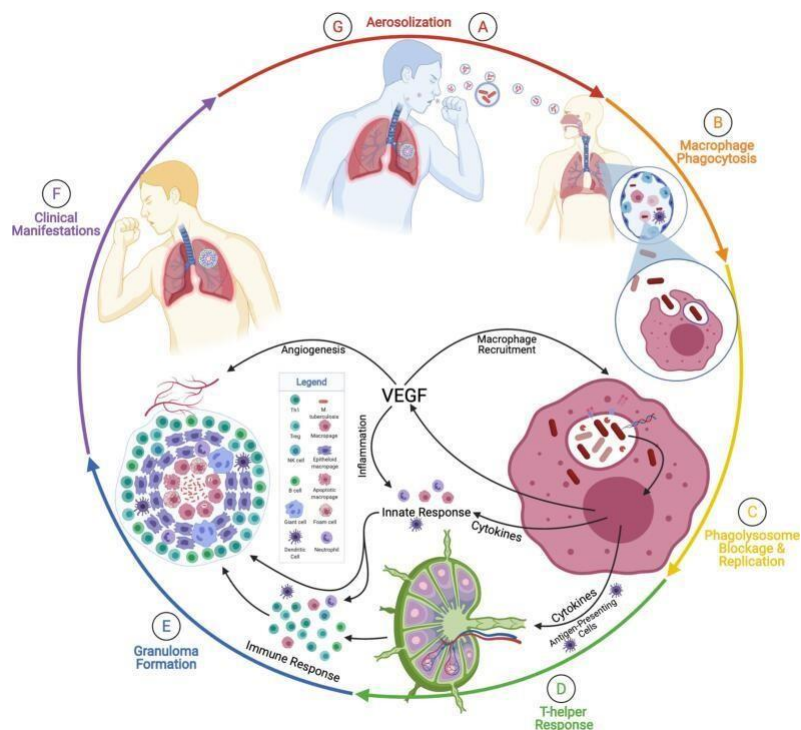
Tuberkulosis dapat terjadi dalam dua bentuk utama, yaitu TB paru dan TB ekstra paru. Tuberkulosis paru adalah bentuk paling umum dan biasanya menular melalui batuk atau bersin.

Tuberkulosis ekstra paru melibatkan organ tubuh lain dan biasanya tidak menular, kecuali jika melibatkan organ yang mengeluarkan bakteri melalui lendir atau cairan tubuh lainnya (Pradinda dkk., 2023).

2.1.1.2 Epidemiologi Tuberkulosis

TB masih menjadi permasalahan kesehatan global dengan jumlah penderita yang signifikan. Menurut World Health Organization (WHO), diperkirakan ada sekitar 10 juta kasus TB baru setiap tahunnya di seluruh dunia. Di Indonesia, angka kejadian TB juga masih cukup tinggi dengan total kejadian TB di Indonesia adalah 354 kejadian per 100.000 penduduk. Faktor risiko yang berkontribusi terhadap penyebaran TB antara lain kepadatan penduduk, status imunologi, dan faktor sosioekonomi (WHO, 2022).

2.1.1.3 Patofisiologi Tuberkulosis



Gambar 2.3 Patofisiologi Tuberkulosis

Sumber: Maison, 2022

2.1.1.4 Jenis Tuberkulosis

Jenis-jenis Tuberkulosis(Pradinda dkk., 2023):

- a. Tuberkulosis Paru (Pulmoner): Tuberkulosis paru adalah bentuk TB yang paling umum terjadi. Infeksi ini terjadi ketika *Mycobacterium tuberculosis* menyerang paru-paru. Gejalanya dapat mencakup batuk kronis yang berlangsung lebih dari 2 minggu, dahak berdarah atau berwarna kekuningan, demam, penurunan berat badan, dan kelelahan.
- b. Tuberkulosis Ekstrapulmoner: Tuberkulosis ekstrapulmoner melibatkan organ tubuh selain paru-paru, seperti ginjal, tulang, kulit, sistem saraf pusat, atau organ reproduksi. Gejala yang muncul tergantung pada organ yang terinfeksi. Misalnya, TB tulang dapat menyebabkan nyeri tulang dan pembengkakan, sementara TB sistem saraf pusat dapat menyebabkan sakit kepala, kejang, atau gangguan neurologis lainnya.
- c. Tuberkulosis Miliari: Tuberkulosis miliari adalah bentuk TB yang langka, di mana bakteri TB tersebar melalui aliran darah ke berbagai bagian tubuh. Gejalanya dapat mencakup demam, pembesaran kelenjar getah bening, penurunan berat badan, kelelahan, dan gangguan fungsi organ yang terkena.
- d. Tuberkulosis *Multidrug-Resistant* (MDR-TB) dan *Extensively Drug-Resistant* (XDR-TB): MDR-TB dan XDR-TB adalah bentuk TB yang resisten terhadap beberapa jenis antibiotik yang biasa digunakan dalam pengobatan TB. Gejalanya mirip dengan TB paru konvensional, tetapi pengobatan lebih rumit dan memerlukan obat-obatan yang lebih kuat dan lebih mahal.

2.1.1.5 Diagnosis Tuberkulosis

Diagnosis yang akurat dan dini dari TB sangat penting dalam pengendalian penyebaran penyakit, memulai pengobatan yang

tepat, dan meningkatkan prognosis pasien (Mardan Ginting dkk., 2022) .

- a. **Anamnesis:** Pemeriksaan diawali dengan anamnesis untuk mendapatkan berbagai informasi tentang gejala dan riwayat yang dialami pasien. Dalam kasus tuberkulosis (TB), anamnesis merupakan komponen penting dalam evaluasi medis penyakit TBC secara menyeluruh. Penting untuk mengetahui riwayat pasien terhadap paparan, infeksi, atau penyakit TBC, serta faktor demografi yang dapat meningkatkan risiko pasien terkena TBC atau TBC yang resistan terhadap obat.
- b. **Pemeriksaan Fisik:** Pemeriksaan fisik pada pasien tuberkulosis (TB) paru dilakukan untuk mengetahui adanya kelainan pada paru-paru dan organ tubuh lainnya yang terinfeksi TBC. Pemeriksaan fisik pada pasien TB paru terdiri dari pemeriksaan, palpasi, perkusi, dan auskultasi.
- c. **Uji Tuberkulin (*Mantoux Test*):** *Mantoux test* merupakan metode diagnostik TB dengan melakukan penilaian *in vivo* terhadap *delayed-type hypersensitivity* sebagai respons terhadap PPD (*Purified Protein Derivative*) basil, dan pembacaannya adalah ukuran area indurasi kulit setelah 48-72 jam. TST dilakukan dengan menyuntikkan derivat protein murni (PPD) intradermal secara intrakutan di lengan bawah seseorang. Reaksi positif ditandai dengan terbentuknya indurasi atau pembengkakan di area injeksi. Meskipun *Mantoux test* dapat mendeteksi paparan sebelumnya terhadap *Mycobacterium tuberculosis*, uji ini belum bisa membedakan antara kondisi infeksi aktif dan infeksi laten.
- d. **Uji Sputum Mikroskopi:** Pemeriksaan dahak untuk menegakkan diagnosis dilakukan dengan memperoleh 3 sampel dahak yang dikumpulkan dalam dua hari kunjungan

berurutan, yaitu sewaktu, pagi, dan sewaktu. Diagnosis tuberkulosis dapat ditegakkan dengan pemeriksaan mikroskopis BTA pada dahak pasien. Metode pewarnaan Ziehl-Neelsen merupakan metode pilihan yang cukup sederhana dan mempunyai sensitivitas dan spesifisitas yang cukup tinggi (Hermansyah dkk., 2022). Prinsip-prinsip utama pemeriksaan BTA adalah pengambilan sampel (dahak), pewarnaan (Ziehl-Neelsen), pemanasan, dan pemeriksaan mikroskopis. Bakteri tuberkulosis dalam sampel akan tampak berupa batang berwarna merah atau oranye-merah yang tahan terhadap pewarnaan. Banyaknya bakteri yang terlihat di bawah mikroskop dapat menunjukkan tingkat keparahan TB. Di Indonesia, pemeriksaan uji sputum mikroskopi masih dijadikan sebagai gold standard dalam proses diagnosa TB (Kemenkes, 2019).

- e. Tes Cepat Molekuler: Tes Cepat Molekuler merupakan metode diagnostik yang sensitif dan spesifik untuk TB. Metode ini mendeteksi keberadaan DNA *Mycobacterium tuberculosis* dalam sampel klinis. Tes Cepat Molekuler memiliki kelebihan dalam deteksi yang cepat dan sensitivitas yang tinggi. Pemeriksaan tes cepat molekuler TB, seperti tes *Polymerase Chain Reaction* (PCR) atau tes GenXpert MTB/RIF, telah menjadi alat penting dalam penanganan TB. TCM dapat dimanfaatkan dalam diagnosis dini dan pengurangan biaya & waktu dalam proses diagnosis tuberkulosis.
- f. IGRA: *Interferon-Gamma Release Assay* merupakan pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk mendeteksi infeksi tuberkulosis (TB) latent. IFN- γ yang diproduksi *in vivo* oleh sel T yang tersensitisasi setelah stimulasi *in vitro* dengan antigen mikobakteri dapat dideteksi dengan IGRA menggunakan pemeriksaan darah lengkap. Antigen

mikobakteri yang diperlukan dalam pemeriksaan ini adalah target antigenik sekretori awal (ESAT-6), dan protein filtrat kultur 10-kDa (CFP-10). Hasil IGRA tidak menghasilkan pengaruh baik oleh vaksinasi BCG maupun paparan terhadap mikobakteri lingkungan. Tes IGRA dapat digunakan untuk skrining pekerja kesehatan atau individu dengan risiko tinggi terpapar TB, serta pada pasien yang tidak dapat menjalani TST atau memiliki hasil TST yang ambigu (Carranza dkk., 2020).

- g.** Pemeriksaan Radiologi: Pemeriksaan radiologi, seperti foto toraks, dapat memberikan gambaran tentang adanya lesi atau perubahan pada paru-paru yang terkait dengan TB. Gambaran radiologi yang khas untuk TB paru adalah adanya infiltrat, kavitas, atau pembesaran kelenjar getah bening. Namun, pemeriksaan radiologi belum bisa membedakan antara infeksi TB aktif dan infeksi laten.

2.1.2 Tes Cepat Molekuler dalam Diagnostik Tuberkulosis

2.1.2.1 Definisi Tes Cepat Molekuler

Tes Cepat Molekuler adalah metode diagnostik yang menggunakan teknik *Polymerase Chain Reaction* (PCR) untuk mendeteksi secara cepat dan akurat DNA *Mycobacterium tuberculosis* dalam sampel klinis. Metode ini memungkinkan deteksi yang cepat, sensitif, dan spesifik terhadap infeksi TB (Ananda Wibawanta Ginting, 2020).

Pada bulan September 2010, WHO membentuk kelompok pakar untuk meninjau bukti keakuratan uji Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, CA, Amerika Serikat) dengan tujuan merumuskan rekomendasi untuk memandu penggunaan uji tersebut. Rekomendasi kebijakan mengenai penggunaan Xpert MTB/RIF dikeluarkan oleh WHO pada awal tahun 2011, didukung

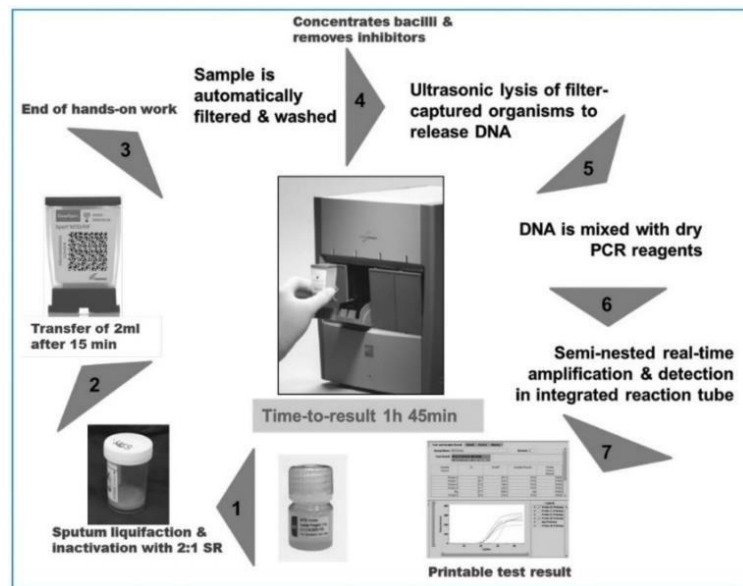
oleh dokumen petunjuk operasional dan daftar periksa untuk penerapan di tingkat negara(WHO, 2021).

Uji Xpert® MTB/RIF (Xpert) adalah tes cepat untuk diagnosis TB yang saat ini didukung oleh WHO, yang secara bersamaan menguji *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) dan resistensi terhadap rifampisin (RIF), dan memberikan hasil dalam waktu kurang lebih 2 jam. Berbeda dengan *nucleic acid amplification tests* (NAATs) konvensional, dalam pemrosesan sampel Xpert MTB/RIF, amplifikasi dan deteksi PCR diintegrasikan ke dalam satu unit pengujian tertutup, yaitu Xpert MTB/RIF *cartridge*. Setelah pemuatan sampel, semua langkah pengujian dilakukan secara otomatis dan terdapat di dalam *cartridge*(WHO, 2021).

Selain itu, reagen sampel pengujian, yang digunakan untuk mencairkan dahak, bersifat tuberkulosida (yaitu, memiliki kemampuan untuk membunuh bakteri TBC), sehingga menghilangkan risiko merusak keamanan hayati selama prosedur pengujian. Fitur-fitur ini memungkinkan teknologi untuk dibawa keluar dari laboratorium pusat atau laboratorium referensi dan digunakan lebih dekat dengan pasien. Namun, Xpert MTB/RIF memerlukan pasokan daya listrik yang tidak terputus dan stabil, kontrol suhu, dan kalibrasi modul instrumen setiap tahun(Wu dkk., 2020).

2.1.2.2 Prinsip dan Proses Tes Cepat Molekuler

Tes Cepat Molekuler didasarkan pada prinsip amplifikasi asam nukleat, yang memungkinkan penggandaan DNA spesifik *Mycobacterium tuberculosis* yang terdapat dalam sampel. Metode ini mengidentifikasi keberadaan DNA bakteri dalam sampel dengan sensitivitas dan spesifisitas yang tinggi(Wu dkk., 2020).



Gambar 2.4 Proses TCM

Sumber: WHO, 2021

Proses Tes Molekuler Cepat Tuberkulosis melibatkan beberapa tahapan, yaitu:

- Pengambilan Sampel:** Sampel yang umumnya digunakan adalah dahak atau sputum pasien yang mengalami gejala tuberkulosis. Selain itu, cairan tubuh lain, atau jaringan tubuh yang terinfeksi juga dapat digunakan tergantung pada jenis TB yang dicurigai.
- Pemrosesan Sampel:** Bahan uji dimasukkan ke dalam *buffer reagen P*, kemudian dihomogenisasi menggunakan vortex, lalu lakukan inkubasi pada suhu kamar dalam waktu 15 menit. Setelah inkubasi, 2 ml sampel yang telah diolah dipindahkan ke kartrid, dan proses dimulai.
- Amplifikasi DNA:** DNA *Mycobacterium tuberculosis* yang telah dipisahkan akan diamplifikasi menggunakan teknik PCR. Dalam PCR, fragmen DNA target diperbanyak secara berulang menggunakan sekuens DNA pendek yang disebut primer. Proses ini dilakukan dengan siklus pemanasan dan pendinginan untuk

memungkinkan DNA polimerase menggandakan fragmen DNA secara spesifik.

d. Deteksi DNA yang Diampifikasi:

Xpert MTB/RIF menggunakan teknologi *molecular beacon* untuk deteksi resistensi rifampisin. *Molecular beacon* adalah probe asam nukleat yang mengenali dan mendeteksi ada atau tidaknya rangkaian *wild type* gen *rpoB* TB yang normal dan rentan terhadap rifampisin. Lima *molecular beacon* berwarna berbeda digunakan, masing-masing menutupi rangkaian asam nukleat terpisah dalam gen *rpoB* yang diampifikasi. Saat *molecular beacon* berikatan dengan rangkaian yang cocok, *molecular beacon* akan berfluoresensi (atau menyala), yang menunjukkan adanya salah satu rangkaian gen yang merupakan karakteristik TB yang rentan terhadap rifampisin. Jika *molecular beacon* gagal berikatan dengan urutan yang cocok atau jika pengikatannya tertunda, sampel berpotensi resisten terhadap rifampisin. Jumlah *molecular beacon* positif dan waktu pendeteksiannya (ketika sinyal fluoresen naik di atas ambang batas siklus dasar yang telah ditentukan).

e. Interpretasi Hasil: Hasil Tes Cepat Molekuler diinterpretasikan berdasarkan adanya sinyal yang menunjukkan keberadaan DNA *Mycobacterium tuberculosis*. Keberadaan sinyal menandakan infeksi TB, sedangkan ketiadaan sinyal menunjukkan hasil negatif. Dari pemeriksaan ini akan dihasilkan kemungkinan, yaitu MTB *Detected (very low, low, medium, high)*/Rif Resistance *Detected* (MTB Resisten terhadap rifampisin), MTB *Detected (very low, low, medium, high)*/Rif Resistance *Intermediet Detected* (hasil resistensi masih meragukan), MTB *Detected (very low, low, medium, high)*/Rif Resistance *Not Detected* (MTB Sensitif terhadap rifampisin), dan MTB *Not Detected* (Neg/ MTB Negatif)(WHO, 2021).

2.1.3 Foto Toraks

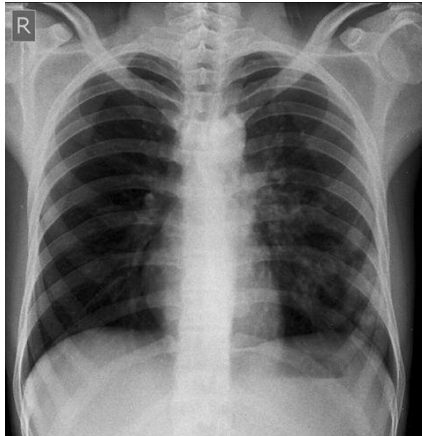
Rontgen dada atau disebut foto toraks berperan penting dalam deteksi dini tuberkulosis paru. Tuberkulosis sering terdeteksi pada rontgen dada, awalnya dipertimbangkan untuk pemeriksaan kesehatan dan untuk menguji toleransi terhadap pembedahan. Terdapat beberapa gambaran radiologi toraks yang khas pada tuberkulosis paru. Pola anomali tersebut adalah kelainan pada bagian apek paru berupa infiltrat, ditemukan kavitas atau dapat ditemukan juga nodul retikuler. Umumnya pasien TB Paru paling sedikit ditemukan salah satu dari 3 pola kelainan diatas(Yan Marvellini & Petronella Izaak, 2021).

Terdapat bentuk-bentuk kelainan yang bisa diketahui melalui foto toraks sebagai berikut:

- a. Sarang eksudatif, bentuk flek-flek seperti awan atau yang berbatas tidak tegas dan densitas rendah.
- b. Sarang produktif, bentuk butir-butir bulat kecil yang batasnya tegas dengan densitas sedang.
- c. Sarang induratif (fibrotik), berbentuk garis berbatas tegas, densitas tinggi.
- d. Lubang atau kavitas.
- e. Kalsifikasi.

Tingkat keparahan lesi yang terlihat pada foto toraks adalah minimal, sedang, dan luas(Murfat, 2022). Derajat lesi tuberculosi paru pada foto toraks PA yang diklasifikasikan oleh *American Thoracic Society* dan *National Tuberculosis Association* menjadi(Edwina dkk., 2016):

- a. *Minimal lesion*, yaitu lesi tuberkulosis hanya sebagian kecil dari satu atau dua paru, ukuran luas tidak melebihi volume paru yang terletak di atas chondrosternal junction dari iga kedua dan korpus vertebra torakalis V, tidak ditemukan kavitas.



Gambar 2.5 *Minimal Lesion*

Sumber: radiopedia.org

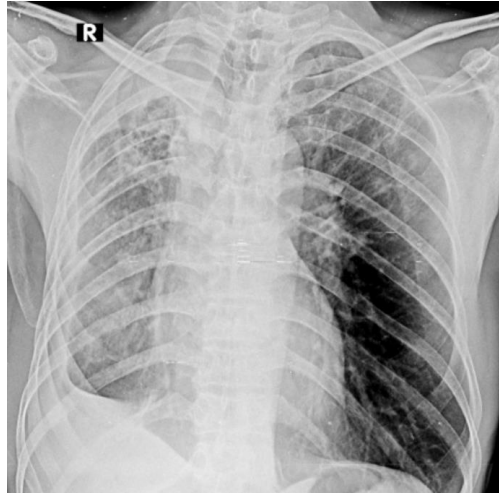
- b. *Moderately advanced lesion*, yaitu lesi sedang, luas melebihi lesi minimal, terjadi penyebaran, tetapi luas sarang-sarang tidak melebihi satu paru, atau jumlah dari sarang-sarang paling banyak seluas satu paru dan proses ini mungkin disertai kavitas. Apabila ditemukan kavitas, diameter seluruh kavitas tidak boleh melebihi 4 cm.



Gambar 2.6 *Moderately Advanced Lesion*

Sumber: radiopedia.org

- c. *Far advance*, yaitu luas lesi melebihi kriteria sedang, diameter kavitas melebihi 4 cm, luas daerah dengan sarang-sarang lebih dari 1 paru.



Gambar 2.7 *Far Advanced Lesion*

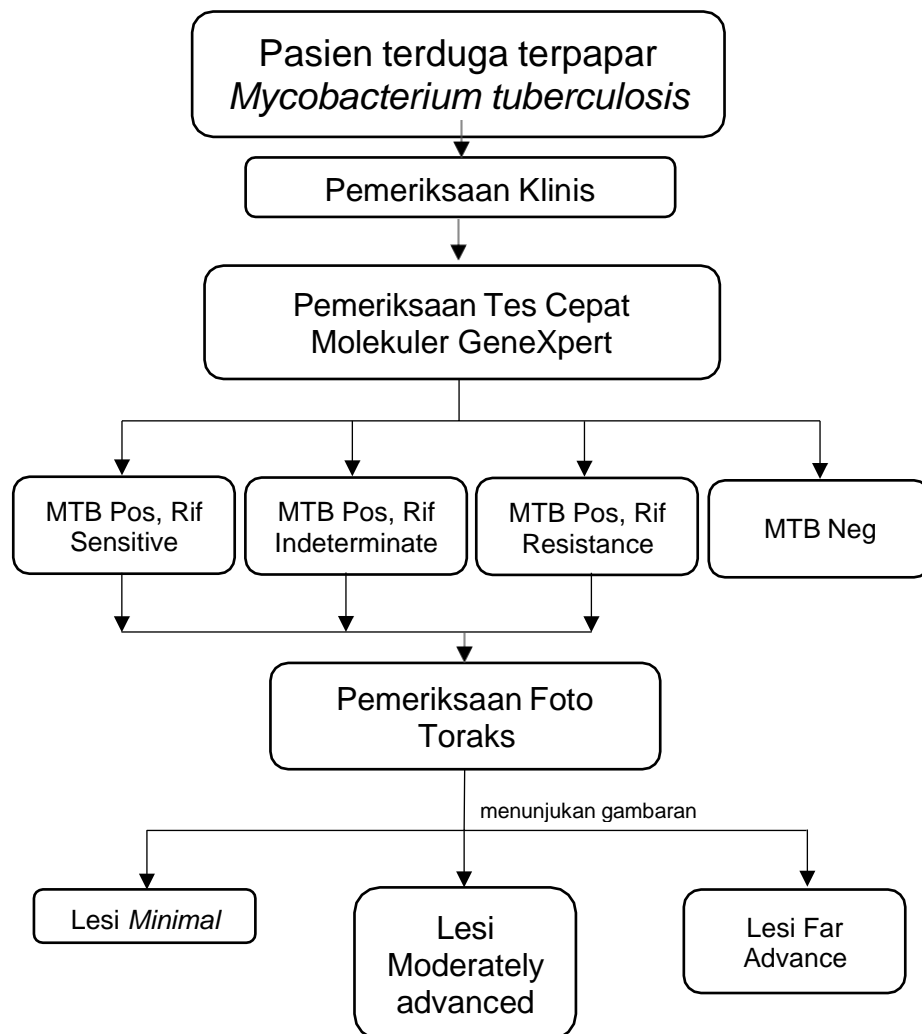
Sumber: radiopedia.org

2.2 Hasil Penelitian Terdahulu

Menurut Vincentius A., dkk (2021), penelitian sebelumnya ditemukan adanya hubungan yang bermakna antara profil hasil TCM dengan beberapa temuan foto toraks pada pasien TB, seperti kavitas, penebalan pleura, fibrosis parakaviter, dan nodul. Peneliti sebelumnya bermaksud untuk memperkuat fakta bahwa menggunakan kedua metode ini menghasilkan positive predictive value besar (Aryaputra, 2021). Kemudian menurut Fahmi, dkk (2023), pasien yang telah terkonfirmasi klinis dengan BTA dan TCM menunjukkan adanya hasil foto toraks dengan derajat lesi terbanyak yaitu *far advance* (Fauzan & Nurwanto, 2023).

2.3 Kerangka Penelitian

2.3.1 Kerangka Teori

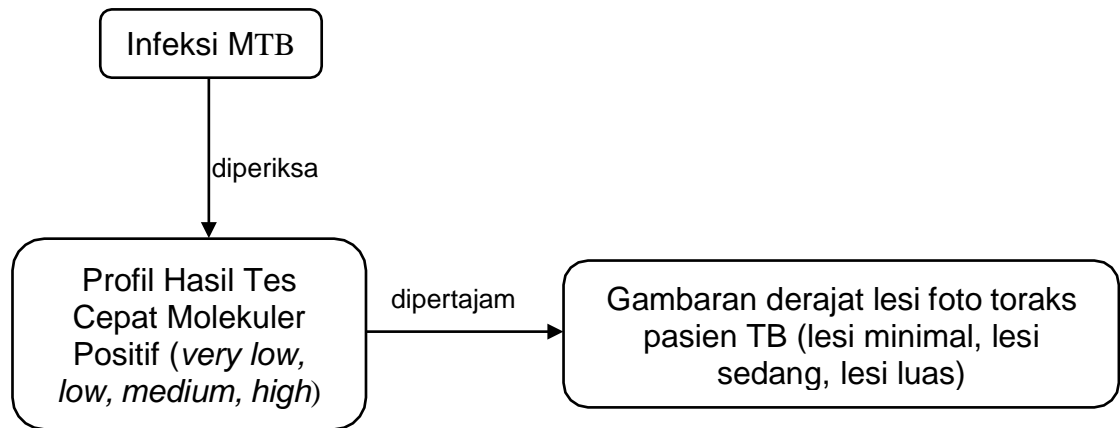


Gambar 2.8 Kerangka Teori

*Keterangan:

MTB Pos: Hasil MTB positif dengan hasil deteksi *very low*, *low*, *medium*, dan *high*.

2.3.2 Kerangka Konsep



Gambar 2.9 Kerangka Konsep

2.3.3 Hipotesis

H₀: Tidak Terdapat hubungan antara tingkat keparahan gambaran radiologis dengan banyaknya jumlah bakteri MTB pada hasil TCM positif.

H₁: Terdapat hubungan antara tingkat keparahan gambaran radiologis dengan banyaknya jumlah bakteri MTB pada hasil TCM positif.