

616.995
SAG
n 9



NILAI DIAGNOSTIK TES TUBERKULIN PADA TB

DJATI SAGORO

TESIS

UNTUK MEMENUHI SALAH SATU SYARAT MEMPEROLEH

GELAR DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
BAGIAN/SMF ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RUMAH SAKIT UMUM DOKTER KARIADI
SEMARANG**

2004

HALAMAN PENGESAHAN

JUDUL PENELITIAN
UJI DIAGNOSTIK TES TUBERKULIN PADA TB.

RUANG LINGKUP :
ILMU PENYAKIT PARU ILMU PENYAKIT DALAM

TEMPAT PENELITIAN
POLIKLINIK & BANGSAL RAWAT INAP PULMONOLOGI BAGIAN PENYAKIT
DALAM FKUNDIP/RS Dr. KARIADI & RSUD KOTA SEMARANG

WAKTU PENELITIAN
TAHUN 2003


PENELITI
Dr. DJATI SAGORO

PEMBIMBING
Dr. BANTENG H. WIBISONO, SpPD

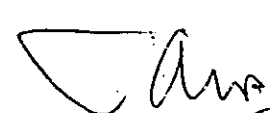
KONSULTAN
Prof Dr. H. PASIYAN RACHMATULLAH RIDWAN, SpPD-KP

Semarang, Februari 2004

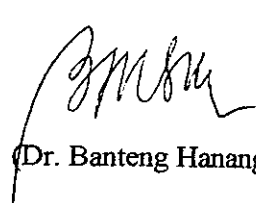
Peneliti


(Dr. Djati Sagoro)

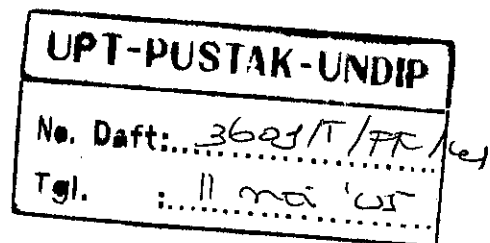
Konsultan Penelitian


(Prof. Dr.H. Pasiyan Rachmatullah R, SpPD-KP)

Pembimbing


(Dr. Banteng Hanang Wibisono, SpPD)

Penelitian ini dilaksanakan
di Poliklinik & Bangsal Rawat Inap
Rumah Sakit Umum Daerah & Rumah Sakit Dokter Kariadi Semarang
Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Dokter Spesialis Penyakit Dalam
Di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
Rumah Sakit Dokter Kariadi
Semarang



Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNDIP

(DR. Dr. Darmono, SpPD-KEMD)

KPS PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran UNDIP

(Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH)

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kami panjatkan ke hadirat Allah swt, karena berkat rahmat dan karuniaNya laporan penelitian ini dapat diselesaikan, dengan judul : Uji diagnostik tes tuberkulin pada TB. Laporan ini adalah salah satu persyaratan dalam menyelesaikan pendidikan keahlian pada bidang Ilmu Penyakit Dalam di FK UNDIP/RS Dr. Kariadi Semarang.

Dengan selesainya penulisan ini kami mengucapkan terima kasih dan penghargaan sebesar-besarnya kepada :

1. Semua penderita yang dengan sukarela bersedia diikutsertakan menjadi responden, memberikan keterangan dan menjalani semua pemeriksaan dalam penelitian ini.
2. Dr. Banteng Hanang Wibisono, SpPD, yang berkenan menjadi pembimbing penelitian dan karya tulis ini, dan telah meluangkan waktu dengan penuh kesabaran memberikan petunjuk, pengarahan, dorongan sangat berharga bagi kami selama pelaksanaan penelitian dan penulisan ini.
3. Prof. Dr. Pasiyan Rahmatullah Ridwan, SpPD-KP; sebagai Kepala SubBagian Pulmonologi Bagian Penyakit Dalam FK UNDIP/RS Dr. Kariadi yang berkenan sebagai konsultan penelitian ini.
4. Dr. Dharminto, MKes, yang berkenan sebagai konsultan statistik pada penelitian ini.
5. Dr. H. Djoko Untung Trihadi, SpRad; Kepala Bagian Radiologi FK UNDIP/RS Dr. Kariadi yang telah membantu pembacaan/expertise foto rontgen pada penelitian ini.
6. Dr. F. Soemanto PadmoMartono, SpPD-KGEH, selaku koordinator tim penyusunan proposal penelitian dan anggota tim proposal di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP Semarang yang telah banyak membantu kami dalam penyusunan rancangan penelitian ini.
7. Dr. M. Hussein Gassem SpPD-KPTI, PhD, selaku anggota Tim Peneliti Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS Dr. Kariadi, atas segala sarannya demi

kesempurnaan penelitian ini dan selalu menanamkan ketelitian, disiplin, pola pikir dan bertindak ilmiah.

8. DR. Dr. Darmono, SpPD-KEMD, sebagai Kepala Bagian/SMF dan mantan KPS Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS Dr. Kariadi atas segala bimbingan, dorongan dan pengarahan yang sangat berharga bagi kami selama mengikuti PPDS-1.
9. Dr. Prijanto Poerjoto, SpPD-KKV; mantan Ketua Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam yang telah memberi kesempatan kepada penulis untuk mengikuti pendidikan keahlian ini dan atas segala bimbingan, ilmu dan nasihat yang sangat berharga selama ini.
10. Dr. Murni Indrasti, SpPD-KGH; KPS Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS Dr. Kariadi, atas segala bimbingannya, yang tiada jemu sebagai 'ibu' memberikan dorongan, ilmu, nasehat untuk segera menyelesaikan pendidikan ini.
11. Dr. Abimanyu MBA; direktur RSUD Kota Semarang yang telah mengizinkan pelaksanaan penelitian ini.
12. Dr. H. Gatot Suharto, M.Kes, MMR; Direktur RS Dr. Kariadi Semarang yang juga telah mengizinkan pelaksanaan penelitian dan memberikan kesempatan pendidikan PPDS-1.
13. Dr. H. Djoko Trihadi, SpPD, FCCP dan Dr. Roy Hardjalukita SpPD yang telah membantu pencarian, penapisan responden dan memberikan sumbang saran literatur yang berguna pada panelitian ini.
14. Segenap Staf SubBagian Pulmonologi yang telah banyak memberikan saran ilmiah demi terlaksananya penelitian ini.
15. Dr. Jusrizal Saleh Jam'an SpP, DR. Dr. Ernst Johannis Manuhutu, SpP(K), Dr. Nastiti Noenoeng Rahajoe SpA(K) yang telah banyak memberikan saran ilmiah berhubungan materi penelitian ini.
16. Dr. Priyadi Wijanarko, SpP, yang telah banyak menyumbang literatur dalam kaitan penelitian ini.
17. Semua Kepala SubBagian di lingkungan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS Dr. Kariadi yang telah bersusah payah mendidik dan membimbing kami selama mengikuti pendidikan.

18. Semua Kepala Bagian dan RS Jaringan pendidikan PPDS-1 Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP, kami haturkan terima kasih sebesar-besarnya atas kesempatan, bimbingan dan kerjasamanya yang diberikan selama pendidikan ini.
19. Semua rekan sejawat residen Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS Dr. Kariadi atas segala kerjasamanya selama mengikuti pendidikan.
20. Semua paramedik dan PUK di bangsal maupun poliklinik Bagian Ilmu Penyakit Dalam RS Dr. Kariadi dan RSUD Kota Semarang, atas segala bantuan dan kerjasamanya yang aktif selama kami mengikuti PPDS-1.
21. Semua karyawan/administrasi di lingkungan Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK UNDIP/RS Dr. Kariadi, atas kerjasamanya selama mengikuti PPDS-1.
22. Kepada Bpk Ibu yang telah membesarkan, mendidik, memberi dorongan semangat dengan penuh kesabaran dan terus menerus untuk segera menyelesaikan PPDS-1 ini kami haturkan terimakasih.

Akhirnya kepada semua pihak yang tidak dapat kami sebutkan satu persatu, kami ucapkan terima kasih dan dengan segala kerendahan hati penulis mohon maaf yang sebesar-besarnya atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah penulis lakukan selama ini. Semoga karya akhir ini dapat dimanfaatkan sebagai sumbangsih di bidang Ilmu Penyakit Paru khususnya dan Ilmu Penyakit Dalam umumnya.

Semoga Allah Swt selalu melimpahkan rahmat dan karuniaNya kepada kita semua. Amiin

*I have gathered a posy of other men's flowers,
and nothing but the thread that binds them
is my own* (Montaigne)

DAFTAR ISI

	Halaman
Halaman Pengesahan	2
Ucapan Terima Kasih	4
Daftar Isi	7
Daftar Gambar	11
Daftar Tabel	12
Abstract	13
Bab I. Pendahuluan	16
I.1. Latar Belakang Masalah	16
I.2. Perumusan Masalah	18
I.3. Tujuan Penelitian	18
I.3.1. Tujuan Umum	18
I.3.2. Tujuan Khusus	19
I.4. Manfaat Penelitian	19
Bab II. Tinjauan Pustaka	20
II.1. Histologi Reaksi Tes Tuberkulin	22
II.2. Jenis Tuberkulin	24
II.3. Jenis Tes Tuberkulin	25
II.4. Tes Tuberkulin dan Tuberkulosis	28
II.5. Tuberkulin Dalam Kaitannya Dengan BCG	37
II.6. Kerangka Teori	42
II.7. Kerangka Konsep	43
II.8. Alur Penelitian	44
Bab III. Metodologi	45
III.1. Tempat dan Waktu Penelitian	45
III.2. Disain Penelitian	45
III.3. Baku Emas	45
III.4. Populasi	45
III.4.1. Populasi Target	45

III.4.2. Populasi Terjangkau	45
III.5. Sampel dan Cara Pengambilan Sampel	46
III. 5.1. Estimasi Besar Sampel	46
III.5.2. Kriteria Inklusi dan Eksklusi	46
III.5.2.1. Kriteria Inklusi	46
III.5.2.2. Kriteria Eksklusi	46
III.6. Cara Kerja Penelitian	47
III.7. Definisi Operasional	49
III.7.1. TB Paru	49
III.7.2. Rontgen Paru Pada TBC	50
III.7.3. Bakteri Tahan Asam (BTA)	50
III.7.4. Tuberkulin	51
III.7.5. PPD	51
III.8. Pengolahan dan Analisa Data	52
Bab IV. Hasil Penelitian	54
IV.1. Karakteristik Penderita	55
IV.1.1. Jenis Kelamin	56
IV.1.2. Umur	57
IV.1.3. Status Vaksinasi BCG	59
IV.1.4. Status Nutrisi	61
IV.1.5. Gejala dan Tanda	61
IV.1.6. Pemeriksaan Fisik	66
IV.1.7. Pemeriksaan Penunjang	69
IV.1.7.1 Pemeriksaan Radiologi	69
IV.1.7.2. Bakteri Tahan Asam (BTA)	70
IV.1.7.3. Pemeriksaan Laboratorium	71
IV.1.7.3.1. Laju Endap Darah (LED)	71
IV.1.7.3.2. Anemia	72
IV.1.7.3.3. Limfositosis	73

IV.1.7.4. Tes Tuberkulin	74
IV.2. Penelitian Perbandingan Beberapa Kriteria Alternatif Diagnostik	77
Bab V. Pembahasan	86
V.1. Karakteristik Penderita	86
V.1.1. Jenis Kelamin	86
V.1.2. Umur	87
V.1.3. Status Vaksinasi BCG	89
V.1.4. Status Nutrisi	90
V.1.5. Pemeriksaan Fisik	90
V.1.6. Pemeriksaan Penunjang	94
V.1.6.1. Pemeriksaan Radiologis	94
V.1.6.2. Pemeriksaan Bakteriologis Bakteri Tahan Asam (BTA)	95
V.1.6.3. Laboratorium	98
V.1.6.3.1. Laju Endap Darah (LED)	98
V.1.6.3.2. Anemia	99
V.1.6.3.3. Limfositosis.	100
V.1.6.4. Tes Tuberkulin	100
V.2. Berbagai Kombinasi Kriteria Alternatif (KA) Diagnostik TB	110
Bab VI. Kesimpulan dan Saran	113
VI.1. Kesimpulan	113
VI.2. Saran	114
Daftar Pustaka	115
Lampiran	
A. Informed consent	125
B. Formulir Kuisioner	126
C. Prosedur Pemeriksaan ‘Uji Diagnostik Tes Tuberkulin Pada TB Paru’	130
D. Expertise Radiologi Penelitian ‘Uji Diagnostik Tes Tuberkulin pada TB Paru’	131

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gb.1. Distribusi frekuensi menurut jenis kelamin pada keseluruhan sampel	56
Gb. 2. Distribusi status vaksinasi BCG pada keseluruhan sampel	59
Gb. 3. Proporsi masing-masing kriteria diagnostik pada kelompok BCG (+)	59
Gb. 4. Distribusi hemoptoe pada penderita dengan kecurigaan TB	62
Gb. 5. Distribusi batuk pada penderita dengan kecurigaan TB	62
Gb. 6. Distribusi riak pada penderita dengan kecurigaan TB	63
Gb. 7. Distribusi sesak nafas pada penderita dengan kecurigaan TB	64
Gb. 8. Distribusi berat badan turun pada penderita dengan kecurigaan TB	64
Gb. 9. Distribusi keringat malam pada penderita dengan kecurigaan TB	65
Gb.10. Distribusi Pemeriksaan fisik pada penderita dengan kecurigaan TB	66
Gb.11. Distribusi Limfadenopati pada penderita dengan kecurigaan TB	67
Gb.12. Distribusi gejala&tanda (+) pada penderita dengan kecurigaan TB	68
Gb.13. Distribusi Rontgen pada penderita dengan kecurigaan TB	69
Gb.14. Distribusi BTA pada penderita pada keseluruhan sampel	70
Gb.15. Distribusi peningkatan LED pada keseluruhan sampel	71
Gb.16. Distribusi anemia pada keseluruhan sampel	72
Gb.17. Distribusi limfosit pada keseluruhan sampel	73
Gb.18 Distribusi tes tuberkulin untuk masing-masing kriteria diagnostik	74
Gb.19. Kurva ROC tuberkulin pada kelompok BCG (+)	84
Gb.20. Kurva ROC tuberkulin pada kelompok pada kelompok BCG (-)	85

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Jumlah kasus berdasar jenis kelamin	57
Tabel 2. Sebaran umur kasus TB dan non TB	57
Tabel.3. Rerata & nilai tengah umur masing-masing kelompok diagnosa	58
Tabel 4. Sebaran umur dan jenis kelamin pada penderita TB	58
Tabel 5. Distribusi BCG pada kelompok TB	60
Tabel 6. Distribusi BCG pada kelompok kontrol	60
Tabel 7. Status nutrisi masing-masing kelompok diagnosis	61
Tabel 8. Rerata diameter indurasi tes tuberkulin pada masing-masing kriteria diagnostik	74
Tabel 9. Rerata diameter eritema tes tuberkulin pada masing-masing kriteria diagnostik	75
Tabel10. Rerata dan nilai tengah indurasi tes tuberkulin menurut kelompok BTA (+) dan BTA (-)	75
Tabel 11. Rerata dan nilai tengah eritema tes tuberkulin menurut kelompok BTA (+) dan BTA (-)	76
Tabel 12. Ringkasan kombinasi kriteria alternatif diagnostik untuk TB	83

ABSTRACT

Background

Pulmonary Tuberculosis is still a serious problem in both industrial and developing countries. To prevent further spreading bacterial resistant and diseases complication, immediate treatment is necessary. To do this, an alternative diagnose tool is required. Considering the above condition, tuberculin (mantoux) test is tried on suspected pulmonary TB patients in the department of Internal Medicine Dr. Kariadi general hospital and Municipal hospital Semarang

Method

Cross sectional study conducted on sample of clinically pulmonary tuberculosis patients, the visitor and the medical employe in Department of Internal Medicine Dr Kariadi General Hospital and The Municipal Hospital Semarang. Acid Fast Bacterial (AFB) staining is a gold standard. Positif AFB staining was defined as gold standard. Data were analyzed to show the sensitvity, spesificity, positive and negative predictive values.

Results

During the periode 6 months, June until November 2003, 113 respondens (patients) were studied. 2 samples weren't able to used. There were 51 (45,95 %) patients male and 60 (54,05 %) patients female; 84 (75,68 %) patients belonged to productive age (20-49 years old). AFB test by direct Ziehl-Neelsen showed positive result in 25.(22,53%) patients. Radiologically gave positive result for 51 (45,95%) patients and negative result in 60 (54,05%) patients. Tuberculin test showed positive result for 47 (42,34%) patients. The sensitivity of tuberculin was 52%, spesificity was 60,47%, positive predictive value 27,66 % and negative predictive value 81,25 % respectively. The best diagnostic criteria for TB is Physical talking notice combination of the Examination, Radiology, Laboratory and Tuberculin test with sensitivity 87,50% and spesificity 85,71%.

Conclusion:

Tuberculin Skin Test can be considered as an alternative methods for fast pulmonary tuberculosis diagnostics

Tuberculin test is not good enough to diagnose TB but if it combined with Physical Examination , Radiology and Laboratory will have a better diagnostic value

ABSTRAK

Latar belakang

Tuberculosis paru masih menjadi sebuah problem kesehatan di negara industri dan negara berkembang. Untuk mencegah meluasnya resistensi bakterial dan komplikasi penyakit lebih jauh, pengobatan segera diperlukan. Untuk mengerjakan ini sebuah peralatan diagnostik alternatif. Sesuai kondisi di atas, tuberkulin (mantoux) dicoba pada pasien suspek TB Paru pada Bagian Penyakit Dalam RS Kariadi dan RSUD Kota Semarang.

Metode

Penelitian Cross Sectional dilakukan pada sampel yang terdiri pasien klinis TB Paru, pengantar dan tenaga kesehatan di Bagian Penyakit Dalam RS Dr Kariadi dan RS Kota Semarang dengan memakai pewarnaan BTA sebagai baku emas (*gold standard*). Data dianalisa untuk melihat sensitifitas, spesifisitas, nilai ramal positif dan negatif.

Hasil.

Selama periode 6 bulan, Juni sampai dengan November 2003, 113 responden (pasien) diteliti, 2 sampel tidak dapat dipakai. Ada 51 (45,95%) pasien laki-laki dan 60 (54,05%) wanita; 84 (75,68%) pasien termasuk kelompok usia produktif. (usia 20 – 49 tahun) Pewarnaan Bakteri Tahan Asam (BTA) dengan Ziehl-Neelsen menunjukkan hasil

positif pada 25 (22,53 %) pasien. Secara radiologis memberi hasil positif pada 51 (45,95 %) dan hasil negatif pada 60 (54,05 %) pasien. Tuberkulin menunjukkan hasil positif pada 47 (42,34%) pasien. Sensitivitas tuberkulin adalah 52 %, spesifisitas 60,47 %, nilai ramal positif 27,66 % dan nilai ramal negatif 81,25 %. Kriteria diagnostik terbaik untuk TB adalah dengan memperhatikan kombinasi. Pemeriksaan Fisik, Radiologis, Laboratorium & Tes tuberkulin dengan sensitifitas 87,50 % dan spesifisitas 85,71 %.

Kesimpulan

Tes tuberkulin dapat dipakai sebagai metode alternatif untuk diagnostik TB paru dengan cepat.

Tes tuberkulin saja tidak terlalu baik untuk diagnostik TB tetapi bila dikombinasi dengan pemeriksaan fisik, radiologis, laboratorium mempunyai nilai diagnostik yang lebih baik.

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. LATAR BELAKANG MASALAH

Penyakit Tuberkulosis pada Survei Kesehatan Rumah Tangga (SKRT) 1992 menjadi penyebab kematian terbanyak no. 2 atau tertinggi untuk kematian akibat penyakit infeksi di Indonesia. ¹

Saat ini TB masih merupakan masalah di negara berkembang. Di Indonesia angka prevalensi nasional pada tahun 1980 sebesar 2,5/1000 penduduk sedangkan target angka prevalensi nasional pada tahun 2000 adalah 1,3/1000 penduduk. WHO tahun 1996 mendapatkan 1,7 juta orang terinfeksi. 75% terinfeksi TB pada usia < 50 tahun dan kebanyakan di negara berkembang., selain terdapat banyak masalah penyerta seperti resistensi, HIV, drug abuse, kemiskinan dll ^{2,3}

Di seluruh dunia antara 1990 sampai dengan 2000 terjadi kasus baru TBC sebesar 88,2 juta. Di Asia Tenggara terdapat kasus baru 35,1 juta. Kasus baru TB setiap tahun meningkat dari 7,5 juta (143/10000) pada tahun 1990, 8,8 juta (152/10000) pada tahun 1995 dan diperkirakan menjadi 10,2 juta (163/10000) pada tahun 2000. ^{1,4,5}

Data tersebut menunjukkan infeksi TB juga semakin banyak di seluruh dunia meskipun kita telah memasuki era industri seiring dengan penyakit non infeksi yang juga semakin berkembang. Beberapa penyakit infeksi sekarang dapat menyertai atau menjadi predisposisi timbulnya TB, misalnya infeksi HIV. Prevalensi TB di Indonesia 2,5/1000 penduduk. ^{2,4,6}

Berbagai cara diagnostik dikembangkan dengan keuntungan dan kekurangan masing-masing, mulai klinis, bakteriologis, radiologis dan imunologis. Keberhasilan terapi TB dipengaruhi ketepatan dan kecepatan diagnosa. Tes imunologi mulai dari yang paling sederhana (tes tuberkulin) sampai yang paling baru (MGIT, PAP TB dll). Tes

tuberkulin yang ditemukan pertama kali mulai ditinggalkan sekarang karena dianggap kurang akurat, sebagaimana tes imunologi lain sebagai alat bantu diagnostik memerlukan 'kearifan' penilaian.

Sampai saat ini prinsip penemuan bakteri tahan asam (BTA) merupakan pilihan utama. Angka sensitivitas uji dahak mikroskopik BTA sebesar 10% dengan spesifisitas 90-94%. Sedangkan untuk biakan/kultur angka sensitivitas 18-20% dan spesifisitas 100%.⁷

BTA sendiri kadang sulit ditemukan karena sifatnya yang *bronkogenik* dan mempunyai *kepadatan tertentu* untuk dapat dijaring pewarnaan BTA. Untuk mendapatkan hasil positif secara mikroskopik dibutuhkan 5000-10000 kuman per ml dahak, sedangkan untuk biakan yang positif hanya dibutuhkan 25-50 kuman per ml dahak. Pemeriksaan BTA positif belum tentu menunjukkan kuman hidup, tetapi biakan positif selalu menunjukkan kuman hidup, hanya untuk biakan diperlukan waktu lama (1-2 bulan).⁸

Kuman *M. tuberculosis* menyebar melalui saluran limfe ke kelenjar getah bening regional (di hilus) membentuk sel epiteloid granuloma. Granuloma mengalami nekrosis sentral sebagai akibat timbulnya hipersensitivitas seluler terhadap kuman TB. Hal ini terjadi sekitar 2-4 minggu dan terlihat pada tes tuberkulin. Hipersensitivitas seluler terlihat sebagai akumulasi lokal dari limfosit dan makrofag

Reaksi yang ditimbulkan hanya menunjukkan gambaran reaksi tubuh, yang analog dengan :

- a) reaksi peradangan dari lesi yang berada pada target organ yang terkena infeksi atau
- b) status respon imun individu yang tersedia bila menghadapi *agents* dari basil tahan asam yang bersangkutan (*M. tuberculosis*).

Bila sebelum divaksinasi seseorang telah terinfeksi oleh Mikobakterium atipik yang juga telah menimbulkan respon imunologis maka BCG hanya berperan meningkatkan respon imunologis yang telah ada tersebut.⁸

Dari segi klinik, tes tuberkulin dapat dipakai untuk menilai penularan tuberkulosis, tetapi untuk mendiagnosa tuberkulosis pada dewasa diperlukan kehati-hatian penilaian, sehingga terapi TB tidak semata-mata tergantung tuberkulin.

Ada 3 cara tes tuberkulin yaitu Mantoux , Heaf dan Tine. Dari segi sensitivitas Mantoux dan Heaf lebih sensitif daripada Tine, tetapi untuk epidemiologi WHO merekomendasikan test Mantoux. Sebagai reaksi imunologi test tuberkulin dipengaruhi berbagai faktor.

Penelitian ini bertujuan menilai kembali peranan tes tuberkulin sebagai sarana diagnostik alternatif untuk membantu diagnosis TB tersangka pada pasien baru yang dicurigai TB, terutama di daerah perifer dengan keterbatasan fasilitas laboratorium dan radiologis. Selain itu tes tuberkulin diharapkan dapat mendeteksi secara dini infeksi TB pada penderita karena sifatnya yang imunologis, dibandingkan pemeriksaan lain: klinis, bakteriologis (perlu kepadatan kuman tertentu), radiologis (berarti sudah kerusakan morfologis/anatomis) ataupun serologis (timbul relatif lebih lambat dalam tubuh penderita).

I.2 PERUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang masalah yang telah disebutkan di atas maka masalah yang diajukan pada penelitian ini adalah :

- ✓ Bagaimana nilai diagnostik tuberkulin pada diagnosa TB.

I.3 TUJUAN PENELITIAN

1. TUJUAN UMUM

- Untuk mengetahui distribusi karakteristik pasien TB
- Untuk mengetahui nilai diagnostik tes tuberkulin dalam diagnosis TB paru.

2. TUJUAN KHUSUS

- Mengetahui spesifisitas dan sensitivitas tes tuberkulin pada penderita TB
- Mengetahui nilai ramal positif tes tuberkulin pada penderita TB.
- Mengetahui nilai ramal negatif tes tuberkulin pada penderita TB.
- Mengetahui Index Youden tes tuberkulin pada penderita TB.

I.4. MANFAAT PENELITIAN

Dengan mengetahui nilai diagnostik tes tuberkulin maka diharapkan dapat dipergunakan sebagai alat diagnostik TB terutama di perifer dengan keterbatasan faktor diagnostik (radiologis dan lab)

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

Selama 10 tahun (1990-1999) kematian diakibatkan TB diperkirakan 30 juta termasuk 2,9 juta dipengaruhi HIV. Pada tahun 1990 kematian terjadi sebesar 2,5 juta dan pada tahun 1995 sebanyak 3 juta dan pada tahun 2000 diperkirakan 3,5 juta.⁵

Saat ini TB masih merupakan masalah di negara berkembang. Di Indonesia angka prevalensi nasional pada tahun 1980 sebesar 2,5 ‰ penduduk sedangkan target angka prevalensi nasional pada tahun 2000 adalah 1,3 ‰ penduduk. Data di RS Hasan Sadikin Bandung dilaporkan lebih 50% pasien yang berobat tidak teratur menjadi resisten terhadap Obat Anti Tuberkulosis (OAT).³

WHO tahun 1996 mendapatkan 1,7 juta orang terinfeksi. 75% terinfeksi TB pada usia < 50 tahun dan kebanyakan di negara berkembang. Morbiditas sebesar 8 juta dan 2,9 juta mortalitas. Fokus utama terbanyak di Afrika, selain terdapat banyak masalah penyerta seperti : resistensi, HIV, drug abuse, kemiskinan dll⁴

Data tersebut menunjukkan infeksi TB juga semakin banyak di seluruh dunia meskipun kita telah memasuki era industri seiring dengan penyakit non infeksi yang juga semakin berkembang. Beberapa penyakit infeksi sekarang dapat menyertai atau menjadi predisposisi timbulnya TB, misalnya infeksi HIV.^{2,5,6}

Tahun 1882 Robert Koch mendapatkan filtrat yang dihasilkan dari penanaman kuman TB orang dewasa pada gliserin kaldu sapi, yang dapat dimatikan dengan pemanasan. Filtrat tersebut dinamakan kemudian *Tuberkulin*. Tahun 1907 Von Pirquet mengembangkan tes gores (*scratch test*) sepanjang 10 mm, yang kemudian dikerjakan secara rutin. Tahun 1908 Charles Mantoux menyuntik Tuberkulin intrakutan, tetapi penentuan positifnya masih diperdebatkan bertahun-tahun³

Tahun 1934 Florence Seibert mendapatkan bahwa yang berperan dalam reaksi tuberkulin adalah protein. Dengan menambahkan reagen *protein precipitating* beliau mendapatkan *purified protein derivative* yang kemudian disebut PPD dan dipakai sebagai tes tuberkulin sampai saat ini.⁷

Tes tuberkulin adalah reaksi alergi tipe IV. Perbedaan dari reaksi tipe I – IV adalah : pada tipe IV, yang juga disebut reaksi hipersensitivitas tipe lambat, timbul setelah 24 jam terpapar antigen. Ada 4 jenis reaksi hipersensitivitas tipe IV yaitu :reaksi Jones Mote, hipersensitivitas/dermatitis kontak, reaksi tuberkulin dan reaksi granulomata.⁹

Reaksi tuberkulin adalah reaksi dermal yang berbeda dengan reaksi dermatitis kontak dan terjadi 20 jam setelah terpapar dengan antigen⁹

Ketika tuberkulin disuntikkan ke dalam kulit, dalam beberapa jam sebagian akan memasuki saluran limfe dan sisanya akan dimakan makrofag. Akibat dimakan makrofag ini timbul reaksi radang lokal, yang timbul akibat sel radang mononuklear dan polimorfonuklear. Pada orang yang non sensitif reaksi radang tersebut akan segera berhenti, sedangkan pada orang yang hipersensitif adanya hiperemia dan edema akan bertambah besar dan terjadi infiltrasi perivaskular dari sel mononuklear (50% adalah limfosit dan sisanya oleh monosit), polimorfonuklear dan limfosit. Jika terjadi nekrosis berarti terjadi reaksi yang hebat.^{4,9}

Eritema dan indurasi akan mulai tampak setelah 24 jam dan bertambah besar dalam 24-48 jam, kemudian menghilang dalam beberapa hari. Setelah 48 jam timbul infiltrasi limfosit dalam jumlah besar di sekitar pembuluh darah yang merusak hubungan serat-serat kolagen kulit. Bila reaksi menetap, reaksi tuberkulin dapat berlanjut menjadi granulomata. Perubahan dari tipe tuberkulin ke granulomata, bergantung pada kehadiran antigen yang persisten dalam jaringan. Pada orang yang hipersensitif dapat terjadi vesikel lokal dan ulserasi. Bila reaksi alergi yang terjadi sangat hebat maka terjadi panas, edema lokal dan limfangitis, meskipun belum pernah dilaporkan kejadian syok anafilaktik.⁹

Tahun 1968 Udani menyatakan kepositifan tes tuberkulin pada anak < 1 tahun sebesar 90-100 %. Pada anak 1-2 tahun <90 % , pada anak 2 – 4 tahun lebih rendah lagi dan pada anak usia > 5 tahun sebesar kurang dari 50%. Pada anak yang telah mendapat vaksinasi BCG baru menunjukkan reaksi terhadap uji tuberkulin setelah 6-8 minggu, maka interpretasi uji tuberkulinnya bervariasi, ada yang mendapatkan 6-20 mm. Santoso memilah 5-9 mm. Hasan mendapatkan hasil vaksinasi BCG memberi indurasi 10-15 mm

sebesar 65 % dan lebih besar 15 mm sebesar 35%. Bila vaksinasi dilakukan pada masa neonatus , Hurtwitz mendapatkan 10% yang memberi indurasi 5 mm atau lebih dan tidak ada yang mencapai 10 mm. Gupta, Saiprakash, dkk mendapatkan sensitivitas dan spesifisitas tes tuberculin pada TB paru dewasa untuk indurasi 5 mm sebesar: 0,8136 dan 0,7068. Untuk 10 mm sebesar 0,6271 dan 0,8901. Untuk 15 mm sebesar 0,2034 dan 0,9738. ROC untuk tes ini adalah 0,80. Sehingga dipakai *cut off point* umumnya indurasi 10 mm.¹⁰

BTA sendiri kadang sulit ditemukan karena sifatnya yang bronkogenik dan mempunyai kepadatan tertentu untuk dapat dijarang pewarnaan BTA. Untuk mendapatkan hasil positif secara mikroskopik dibutuhkan 5000-10000 kuman per ml dahak, sedangkan untuk biakan yang positif hanya dibutuhkan 25-50 kuman per ml dahak. Pemeriksaan BTA positif belum tentu menunjukkan kuman hidup, tetapi biakan positif selalu menunjukkan kuman hidup, hanya untuk biakan diperlukan waktu lama (1-2 bulan).¹¹

II.1. HISTOLOGI REAKSI TES TUBERKULIN

Infeksi tuberkulosa pada tubuh manusia normal akan menyebabkan timbulnya alergi terhadap tuberkuloprotein. Alergi akan mengakibatkan timbulnya reaksi hipersensitivitas pada berbagai tingkatan, dalam hal ini timbul reaksi hipersensitivitas tipe lambat *cell mediated* (reaksi tipe IV), dan ditampilkan dalam imunitas *cell mediated* melalui peran makrofag dan melalui peran limfosit T.^{9,12}

Pada saat ini tuberkulin yang banyak dipakai adalah jenis OT (*Old Tuberkulin*) dan PPD (*Purified Protein Derivative*). Di antara kedua jenis tersebut yang paling dianjurkan penggunaannya adalah jenis PPD, oleh karena lebih spesifik, dan relatif mudah didapat. Dosis standar adalah 0,1 ml OT/2000 atau PPD-S5 TU dan PPD RT 23-2 TU. Dikenal beberapa teknik uji tuberkulin tetapi cara yang paling banyak dipakai adalah penyuntikan intradermal menurut Mantoux karena lebih aman dan lebih akurat.⁸

Pada tipe IV, yang juga disebut reaksi hipersensitivitas tipe lambat, reaksi terjadi karena respons sel T yang sudah disensitisasi terhadap antigen tertentu. Di sini tidak ada peran antibodi. Akibat sensitisasi tersebut sel T melepaskan limfokin, antara lain MIF dan MAF (*migration inhibition factor* dan *macrophage activation factor*). Imunitas melalui peran makrofag akan membangkitkan respons tipe Listeria yang bekerja bakterisidal dan mewujudkan imunitas protektif. Sedangkan imunitas melalui limfosit T akan membangkitkan respons imunologi tipe Koch yang menyebabkan destruktif, nekrotik dan ulserasi. Makrofag yang diaktifkan dapat menimbulkan kerusakan jaringan. Bila ada antigen menetap untuk jangka waktu lama, maka makrofag yang diaktifkan terus menerus dapat membentuk jaringan granulomata.⁹

Reaksi Jones Mote, hipersensitivitas kontak dan tipe tuberkulin timbul dalam 20-72 jam, sedangkan reaksi granulomata timbul beberapa minggu sesudah terpapar antigen. Reaksi tuberkulin adalah reaksi dermal yang berbeda dengan reaksi dermatitis kontak dan terjadi 20 jam setelah terpapar dengan antigen⁹

Vaksinasi BCG sendiri menimbulkan respon tipe Listeria. Bila sebelum divaksinasi seseorang telah terinfeksi oleh Mikobakterium atipik yang juga telah menimbulkan respon imunologis maka BCG hanya berperan meningkatkan respon imunologis yang telah ada tersebut.⁸

Beberapa jenis mikobakterium atipik menimbulkan respon tipe Listeria. Beberapa jenis lainnya menimbulkan respon tipe Koch. Dengan demikian apabila vaksinasi BCG diberikan pada seseorang yang telah terinfeksi sebelumnya oleh mikobakterium atipik yang menimbulkan respon tipe Koch maka BCG tidak akan memberikan perlindungan yang berarti untuk itu.⁸

Menurut Stanford beberapa reaksi terhadap uji tuberkulin oleh 2 tipe respon imunologis tersebut juga berbeda. Respon tipe Listeria terhadap uji tuberkulin memberi reaksi yang timbul dan menyusut cepat, indurasi yang kecil, lunak dan tidak menimbulkan ulserasi atau tanda-tanda nekrosis jaringan lainnya.⁸

Kedua respon imunologis itu akan timbul serentak setiap ada kontak dengan kuman TB, apakah itu vaksinasi BCG, sesudah penularan alamiah atau pada kasus TB

aktif. Reaksi tuberkulin ini hanya menunjukkan derajat hipersensitivitas, dan bukan menunjukkan derajat imunitas atau menentukan ada/tidaknya infeksi tuberkulosa.^{3,14}

II.2. JENIS TUBERKULIN

Dengan memakai medium kultur sintesis yaitu *heat concentrated synthetic medium* (HCSM), pembuatan *old tuberculin* (OT) diperbaiki. Kemurnian medium sintesis ini dianggap sama dengan Koch original OT. Koch old tuberculin yang dibuat dari kaldu sapi sudah tidak dipakai lagi. OT tampak sebagai wujud cairan kental steril berwarna kuning coklat. Jika tidak dicairkan akan bertahan lebih dari 8 tahun.¹¹

Beberapa jenis-jenis tuberkulin diantaranya :

➤ PPD-S

WHO menetapkan PPD-S yang berasal dari purified tuberculin sebagai standar internasional pada tahun 1951

➤ PPD-RT23

Beredar sekitar tahun 1958 dalam jumlah besar dengan tujuan menghindari perbedaan standar antar pabrik.

➤ PPD-Weybridge

Dipakai di Inggris, berwarna kuning pucat, kekuatannya bertahan minimal 8 tahun dengan konsentrasi 100.000 iu/ml.

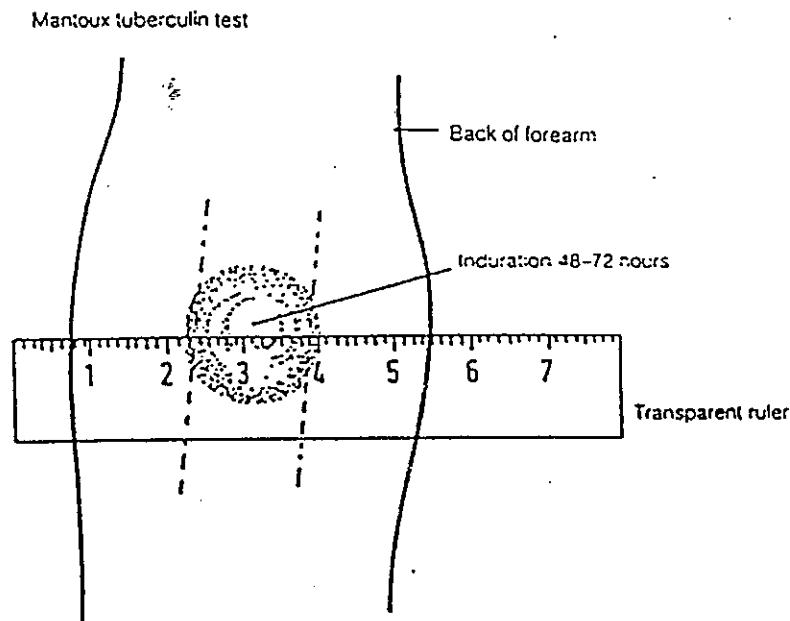
➤ PPD Avian.

Tuberkulin ini dibuat dari strain *Mycobacterium avian*, dengan konsentrasi 25.000 iu/ml.

➤ PPD yang lain

Misalnya PPDs yang dibuat dari *M. tuberculosis* dari strain dan cara yang berbeda.

Larutan tuberkulin mempunyai kecenderungan meresap ke dinding tempatnya sehingga potensinya berkurang. Sebagai stabilisator ditambahkan Tween 80 pada tuberkulin dosis rendah, tetapi tidak perlu pada tuberkulin konsentrat misalnya



RECORDING THE TEST

1. Dose of tuberculin used (IU)
2. Time from test to reading it
3. Diameter of Induration (not redness) in mm

Test Heaf

Pada 1951 Frederick Heaf melakukan test dengan memakai alat yang dibuat dari 6 jarum berpegas, dan kemudian meneteskan OT yang dicampur adrenalin di atas goresan. Sekarang dipakai PPD-Weybridge 100.000 iu/ml.

Cara melakukan test ini :

1. Panjang jarum diatur, 2 mm untuk dewasa dan 1 mm untuk bayi.
2. Alat disterilkan dengan pemanasan, kemudian didinginkan selama 10 detik.
3. Alat suntikan diletakkan di atas permukaan kulit, dan tuberkulin diteteskan di atas permukaan kulit.
4. Tekan tombol alat, dan hasil kemudian dapat diinterpretasi setelah 48 – 72 jam. Hasil dapat dibaca sampai 7 hari setelah test. Terdapat 4 derajat :

Derajat 0 : tidak ada reaksi.

Derajat I : teraba indurasi (papula) di sekitar 4 suntikan.

Derajat II : papula membentuk lingkaran.

Derajat III : terdapat indurasi yang solid.

Derajat IV : terdapat vesikula di atas area yang solid, dikelilingi eritema.

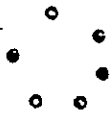
Hasil positif : jika terdapat vesikulasi.

Meragukan : jika terdapat indurasi ≥ 2 mm.

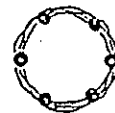
Negatif : jika indurasi < 2 mm.

Untuk tes Heaf meragukan atau hasilnya negatif tetapi ada kecurigaan TB disarankan test Mantoux. Tes ini juga tidak direkomendasikan untuk dipakai kepentingan epidemiologi.³

Tes ini lebih praktis, mudah dilakukan dan ekonomis. Tetapi untuk mensterilkan alat perlu dibakar kemudian didinginkan, sehingga perlu waktu agak lama dan merepotkan.^{12,14}



Grade I. Palpable reaction around at least 4 needle points



Grade II. The papules are larger and have joined to form a ring



Grade III. The papules are larger still and have filled in the centre



Grade IV. There is a large thick plaque (raised area), larger than the end-plate of the gun. There are vesicles (blebs) in the centre of the plaque

Tes Tine

Dilakukan dengan tusukan multipel (4 tusukan), dengan alat disposibel plastik yang dihubungkan dengan lempengan stainless steel yang mempunyai 4 garpu berisi tuberkulin. Tempat tes sama dengan test lain, dibaca setelah 48 – 72 jam. Hasilnya mirip test Heaf meskipun hanya 4 tusukan. Terdapat 4 grade hasil :¹⁴

Grade I : terdapat indurasi di 2 titik.

Grade II : papula-papula pada 4 titik membentuk daun semanggi, dengan bagian tengah lebih dangkal.

Grade III : papula lebih besar dan padat, mengisi bagian tengah.

Grade IV : terdapat vesikula yang dikelilingi eritema.

Hasil positif jika diameter indurasi ≥ 5 mm, meragukan jika 2 – 4 mm dan negatif bila < 2 mm. Tes Tine relatif mahal tetapi stabil dan dapat dipakai 2 tahun sejak diproduksi. Tes Tine relatif lebih sensitif, rawan terhadap berbagai kesalahan, misalnya penetrasi jarum yang tak sempurna, lama melakukan tidak 2 detik. Dibanding tes Heaf dan Mantoux, tes Tine lebih lemah. Dengan angka kesalahan pada tes Tine berkisar 0 – 30%, sehingga pemakaian tes Tine untuk kepentingan klinik sangat terbatas.¹⁴

Infeksi TB Laten biasa terjadi pada negara dengan insiden TB rendah. Infeksi ini terjadi setelah seseorang yang semula sehat kontak dengan penderita TB paru (+). Pasien tidak mempunyai penyakit TB tetapi berisiko tinggi untuk TB. Meski sensitivitas dan spesifisitas $< 100\%$ biasanya dipakai *Tuberculin Skin Test* (TST), di hampir semua negara karena tidak ada metode diagnostik yang dapat dipakai lebih baik. Infeksi laten ini dapat menjadi TB paru. Secara klinis Ro dapat normal^{16,17}

II.4. TES TUBERKULIN DAN TUBERKULOSIS

Tuberkulosis ditularkan melalui butiran/droplets yang mengandung *Mycobacterium tuberculosis*, yang terhisap ke dalam paru dan menimbulkan sensitisasi yang dapat dideteksi dengan tuberkulin. Terdapat 50 spesies dari genus Mikobakterium, sebagian besar bersifat saprofit dan terdapat luas di alam bebas, baik di udara, tanah, air dan tumbuhan. Terdapat 4 spesies patogen : *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* dan *M. microti*. Di antara keempat itu yang paling patogen adalah *M. tuberculosis*. Prevalensi BTA positif di Indonesia 0,29 – 0,6%. Secara radiologis yang sesuai TB ada 3,5%, dan yang secara klinis TB sebesar 5%¹⁷

Infeksi TB ini menyebabkan reaksi alergi terhadap protein tuberkulin. Dasar pemeriksaan uji tuberkulin adalah reaksi alergi terhadap tuberkuloprotein, Reaksi positif uji tuberkulin menunjukkan adanya infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Pada pola reaksi tuberkulin setelah pemberian vaksin BCG menonjol peran makrofag melalui peran

imunologi tipe Listeria, sedangkan pada kasus TB tertular dengan dahak positif menonjol peran Limfosit T dengan pembangkitan respon imunologi tipe Koch.

Pada orang dewasa sehat yang mengalami penularan alamiah dan kasus TB dengan dahak negatif membangkitkan reaksi imunologi yang berada antara kedua tipe itu. Secara umum dikatakan respon imunologi tipe Listeria ditemui pada individu yang tertular pertama kali dan individu yang divaksinasi BCG. Sedangkan reaksi imunologi tipe Koch ditemukan pada individu yang menderita penyakit TB.⁸

Tes tuberkulin yang positif mempunyai nilai diagnostik, tetapi ini hanya satu nilai diagnostik, terutama bila terjadi konversi dari negatif ke positif. Di sisi lain test yang negatif tidak menyingkirkan adanya infeksi TB. Uji tuberkulin hanya menyatakan apakah seseorang individu sedang atau pernah mengalami infeksi *M. tuberculosis*, *M. bovis*, vaksinasi BCG dan mikobakterium lainnya.^{4,14}

Filtrat yang dihasilkan dari penanaman TB orang dewasa pada gliserin kaldu sapi yang dapat dimatikan dengan pemanasan. WHO merekomendasikan tes Mantoux, dengan cara menyuntik tuberkulin intrakutan dengan spuit tuberculin 1 cc jarum no 26. Uji/tes Mantoux telah digunakan secara luas untuk mengetahui adanya infeksi TB sejak lebih dari enam dekade¹⁵

Orang dewasa yang menderita TB biasanya tes tuberkulinnya positif kuat. Spesifisitas test tuberkulin bervariasi, tergantung prevalensi TB. Semakin tinggi prevalensi, semakin tinggi juga spesifisitasnya. Pada daerah dengan prevalensi rendah, test tuberkulin yang positif disebabkan *Mycobacterium non tuberculosis*. Ternyata terdapat variasi yang beragam dari ukuran reaksi tuberkulin pada pasien dengan TB paru aktif. Tidak ada perbedaan bermakna antara pasien sudah diimunisasi dengan belum imunisasi BCG dalam ukuran reaksi tuberkulin.⁴

Derajat hipersensitivitas tidak berhubungan dengan keaktifan TB ataupun letak infeksi, misalnya di paru atau tempat yang lain. Pada penyakit serius atau malnutrisi dengan kondisi tubuh melemah, tes tuberkulin bisa negatif, tetapi dapat pula positif setelah mendapat makanan tinggi kalori dan protein (status gizi membaik). Pasien TB yang 'fit' jarang menampakkan tes tuberkulin yang negatif atau lemah. Setelah sembuh

dari TB reaksi tuberkulin masih kuat selama beberapa tahun, yang kemudian berkurang pelan-pelan sesuai pertambahan usia.¹

Tuberkulin adalah cara diagnosa utama untuk mengenal infeksi TB, namun ketepatan pemeriksaan ini tidak sempurna karena adanya tuberkulin negatif semu dan positif semu. Dalam praktek sehari-hari tuberkulin dipakai untuk mengenal adanya infeksi TB, menyelidiki hasil vaksinasi BCG, meneliti kekerapan tuberkulin (+).¹⁶

Uji tuberkulin yang positif lebih memastikan fakta penularan daripada fakta morbiditas dan mempunyai arti yang lebih penting ditinjau dari segi epidemiologik daripada segi diagnostik penyakit TB paru.^{17,18,19} Tes tuberkulin tidak mengukur imunitas dan tidak mengindikasikan adanya penyakit TB tetapi hanya menunjukkan adanya infeksi TB, sehingga dipakai untuk skrining kelompok risiko tinggi terkena infeksi.^{20,21}

Zubaedah mengatakan uji tuberkulin hanya berarti untuk deteksi infeksi TB di daerah dengan prevalensi TB rendah, sedangkan di Indonesia dengan prevalensi TB yang tinggi tuberkulin sebagai alat bantu diagnostik kurang berarti apalagi pada usia dewasa.²²

Tujuan dan penilaian uji tuberkulin adalah karena tidak semua orang yang kontak dengan basil TB akan terinfeksi dan tidak semua orang yang telah terinfeksi akan menjadi TBC. Infeksi TB hanya bisa dikenali dengan pemeriksaan tuberkulin, meskipun diagnosa TB adalah gabungan klinis, laboratorium, bakteriologi dan tuberkulin. Flynn, Shenep dkk pada penelitiannya menyarankan memakai jarum no 27G karena memberi hasil terbaik dibanding jarum ukuran lain.^{62,90}

Indikasi tes Mantoux adalah: individu dengan tanda (Ro) abnormal dan atau gejala (batuk, hemoptoe, berat badan turun)/(sugestif TB), pasien yang kontak lama dengan penderita TB, pasien dengan Ro thoraks abnormal sesuai TB lama, pasien dengan risiko tinggi tertular TB (DM, terapi immunosupresif) dan kelompok risiko tinggi infeksi TB (imigran Asia, tenaga medis, narapidana, RS jiwa)⁶³.

Warren dkk mendapatkan dari 17% kasus adalah tuberkulin (+), selain faktor daerah asal (geografis), pernah/tidak vaksinasi BCG, beberapa bidang kesehatan mempunyai risiko tinggi tertular, yaitu : Interna, anastesi, dan psikiatri.³⁸

Azis mendapatkan uji tuberkulin (+) pada kelompok TB tersangka 73%, pada kelompok bekas TB 83%, pada kelompok non TB 50% dan pada kelompok TB paru 74%.³⁹

Manuhutu mendapatkan adanya pola non bipartit (golongan reaktor dan non reaktor terhadap tuberkulin sulit dipisahkan) di Indonesia dimana adanya prevalensi golongan alergi tuberkulin derajat rendah dengan indurasi 6-12 mm sebanyak 28,13 % populasi¹¹⁶, sedangkan infeksi TB diameter terbanyak 16-17 mm.^{66,64}

Alergi tuberkulin pada segolongan populasi terjadi akibat infeksi alamiah golongan Mycobacterium tipe human atau atipik dan disebut *naturally acquired tuberculin sensitivity*. Dibagi menjadi alergi tuberkulin dengan reaksi tinggi (*high grade tuberculin sensitivity*) karena infeksi M. tbc tipe human (reaksi tuberkulin spesifik), dan alergi tuberkulin derajat rendah (*low grade tuberculin sensitivity*) karena reaksi tuberkulin non spesifik. Di Indonesia alergi tuberkulin derajat rendah (karena infeksi M. tbc tipe non human) mempunyai prevalensi tinggi. Nyboe tahun 1964 juga mendapat di negara tropik pola histogram non bipartit karena banyaknya alergi tuberkulin derajat rendah.⁶⁴

Adanya golongan alergi tuberkulin derajat rendah ini membuat tes PPD human tidak tepat lagi untuk menentukan prevalensi TB. Tetapi tes tuberkulin sebagai alat bantu diagnostik pada daerah dengan prevalensi alergi tuberkulin derajat rendah yang tinggi seperti Indonesia masih berarti. Bila ditemukan hasil 6-12 mm dengan PPD human maka golongan tersebut telah terinfeksi M.tbc atau reaksi silang dengan M. atipik. Untuk menentukan golongan tersebut terinfeksi dengan M atipik perlu tes tuberkulin dengan zat sensitin dari M. atipik. Pada anak bila diameter indurasi > 12 mm berarti terinfeksi M. tbc, sedangkan < 5 mm berarti belum mendapat infeksi M. tbc.⁶⁴

Adanya hubungan linear peningkatan resiko tuberkulin yang positif menjadi TB paru pada diameter indurasi > 10 mm diungkapkan Marks dkk pada penelitian imigran Asia Tenggara ke Australia. Ukuran indurasi tuberkulin ternyata juga tidak berhubungan dengan skar BCG atau status vaksinasi BCG, tetapi ditemukan bahwa indurasi > 15 mm lebih besar resikonya menjadi TB dibanding yang 10 mm.^{65,104}

Secara epidemiologis dipakai test Mantoux. Hasil akan positif bila didapat indurasi ≥ 10 mm. Untuk diagnostik dipakai hasil negatif bila indurasi < 10 mm. Pada dewasa atau anak yang belum pernah BCG maka indurasi ≥ 10 mm dianggap positif. Dan bila telah pernah di-BCG maka positif adalah bila ≥ 15 .^{3,18}

TB Laten : terjadi setelah seseorang yang semula sehat kontak dengan penderita TB paru (+). Pasien tidak mempunyai penyakit TB tetapi berisiko tinggi untuk TB, biasanya dipakai *Tuberculin Skin Test* (TST), Infeksi laten ini dapat menjadi TB paru. Secara klinis Ro dapat normal.

Penelitian pada hewan domba memakai *M Bovis* di Inggris dan Irlandia (Monaghan dkk) mendapatkan sensitifitas 77-95% (rata-rata 86%). Castello di Irlandia 1997 mendapatkan sensitifitas 90%, sedang di kepustakaan lama didapatkan sensitifitas 90-95%. Leslie dkk (1975) dan Neill dkk (1997) mendapatkan spesifisitas 99%. Woodseak di Australia 1992, Monaghan dkk di Irlandia 1997 dan Neill di Irlandia utara 1994 mendapatkan sensitifitas 68,1-83,1% dan spesifisitas 96,7-100%. Salah satu kesulitannya adalah operator pembaca yang berbeda-beda, ini diminimalisir dengan pembaca satu orang (peneliti sendiri). Faktor pembaca penting juga dikemukakan Ozuah, Burton dan Lerro yang mendapatkan pada penelitiannya pada 233 pasien dan 80 tenaga kesehatan di lima pusat kesehatan Bronx USA bahwa yang mengukur harus tenaga kesehatan, karena pasien hanya dapat membedakan indurasi positif atau negatif. Di USA dengan prevalensi TB 0,2% didapat sensitifitas 68-95% dan spesifisitas 96-98,8% pada 10.000 hewan.^{23,24,25}

Tuberkulin ulangan/*booster* hanya dapat mengukur pasien dengan infeksi berat atau penurunan imunitas. Rekomendasi untuk tes kulit ulangan adalah 1 minggu setelah tes kulit yang pertama negatif. Bila terdapat kenaikan > 10 mm pada pasien usia < 35 tahun dan > 15 mm pada pasien > 35 tahun berarti positif.²⁶

Morse dkk juga mengemukakan perlunya ulangan Mantoux. Pada pengungsi Indochina ke USA yang diulang 8 minggu didapat 21-43% fenomena konversi yang tidak dapat diterangkan dengan antigen, demografi, faktor risiko paparan. Rata-rata kejadian *booster* (konversi negatif menjadi positif) dalam 60 hari sebesar 43% dan terjadi peningkatan diameter > 6 mm. Morse juga mengemukakan perlunya tes kulit diulang 1-3

minggu bila pembacaan tes kulit I tidak signifikan. Bila tes I signifikan disebut golongan reaktor. Bila tes II signifikan disebut golongan *early converter (boosted reaction)*, tetapi bila tidak signifikan lagi diulang 7-9 minggu lagi untuk dilakukan tes tuberkulin III. Bila signifikan disebut *late converter*, tetapi bila tidak signifikan maka dianggap kelompok/golongan negatif.²⁷

Fenomena boosting meningkat pada: reaksi tuberkulin inisial usila dan kelompok yang sudah divaksinasi BCG. Fenomena ini timbul karena peningkatan imunitas *cell-mediated*, sedangkan fenomena konversi timbul sebagai akibat hipersensitisasi tipe lambat antigen Mycobacterial terhadap infeksi baru M. tbc, M. non TB dan vaksin BCG. Ciri-ciri konversi adalah reaksi tuberkulin II diameternya > 10 mm atau peningkatan 6 mm dibandingkan I.⁵

GEJALA KLINIS TB

Diagnosis TB ditegakkan berdasarkan: gambaran klinik, pemeriksaan fisik, radiologik dan laboratorium.^{8,28,29,30}

Manifestasi klinis terbanyak adalah di paru ± 90%. Gejala dan tanda klinis TB dapat tidak khas, biasanya: lesu, anoreksia, berat badan menurun, demam tidak tinggi yang berlangsung lama. Pada pasien yang gejala / tanda klinis tidak ada TB dapat terdeteksi dengan diketahui kontak TB, uji tuberkulin, rontgen dan biakan TB yang positif.^{6,23,24,26,28,30}

Tjandra Yoga mendapatkan pada penelitiannya gejala TB batuk 65%, hemoptoe 22%, demam 8%, nyeri dada 2% dan keluhan lain 3%. *WHO expert Committee on TBC* mengemukakan gejala pernafasan terpenting adalah batuk, batuk darah dan nyeri dada, sedangkan *TBC Guide for high prevalence countries* tahun 1986 mengemukakan gejala klinis TB adalah : penurunan berat badan, hilangnya nafsu makan, keringat malam, demam dan sesak nafas.^{23,25}

Buku pemberantasan TB Depkes 1988 mengemukakan klinis TB adalah : batuk berdahak > 4 minggu, batuk darah dan sakit dada.^{19,30} Diperbarui pada tahun 2001 pada Panduan Nasional TB Depkes gejala adalah batuk > 3 minggu dengan gejala lain : dahak,

batuk darah, sesak nafas dan nyeri dada, badan lemah, nafsu makan menurun, berat badan turun, keringat malam dan malaise.²⁴

Unibraw mengemukakan klinis TB adalah : batuk darah > 3 minggu, hemoptoe, sesak nafas dan nyeri dada; dengan gejala umum: badan lemah, nafsu makan turun, berat badan turun, malaise, keringat malam dan demam.³⁶

Temu Ilmiah Respirologi 2001 di UNS menetapkan klinis TB adalah batuk > 3 minggu, hemoptoe, sesak dan nyeri dada dapat positif ; dengan gejala umum : lemah, nafsu makan turun, berat badan turun, malaise, demam dan keringat malam.²⁷

Glosret dan Mayock mengatakan gejala klinis relevan TB paru adalah: panas tak terlalu tinggi, terutama tengah malam dan gejala sistemik lainnya: toxemia, malaise, iritabilitas, weakness, fatigue, sakit kepala, penurunan nafsu makan dan berat badan. Disertai gejala respiratorik : batuk dengan riak, dapat dengan hemoptoe, nyeri dada dan sesak nafas sebagai manifestasi kelainan pernafasan. Perubahan gambaran radiologik yang relevan TB paru aktif, adanya perbaikan evaluasi seri radiogram dengan uji pengobatan OAT disertai bakteriologik (+) mikroskopis atau biakan. Ini masih dapat ditambah kriteria berdasar histopatologik: bila dalam jaringan paru atau pleura terdapat gambaran yang relevan TB paru seperti jaringan granuloma, sel 'giant' atau kaseosa. Meskipun tidak ditemukan basil *M. tbc*, tetapi gejala klinis dan pemeriksaan lain menunjukkan aktifitas penyakit yang relevan TB.³⁹

Priyanti dan Zubaedah mengemukakan gejala klinis TB paru meliputi respiratorik: batuk > 3 minggu, hemoptoe, sesak nafas dan nyeri dada; dengan gejala sistemik : demam + gejala lain malaise, keringat malam, anoreksia dan berat badan menurun.^{23,54}

Sedangkan diagnosa TB paru tersangka menurut kriteria WHO: klinis, Ro sesuai TB paru tetapi bakteriologik mikroskopik (-).

Kriteria menurut ATS: klinis, Ro sesuai TB paru tetapi bakteriologik biakan (-) dan atau prosedur diagnostik belum selesai, jadi hanya merupakan diagnosa kerja. Sedangkan Bagian Pulmonologi FKUI/RS Persahabatan mendefinisikan: klinis, Ro sesuai TB paru tapi bakteriologik mikroskopis dan biakan (-) dan atau prosedur diagnostik belum selesai, jadi hanya merupakan diagnosa kerja.³⁹

Klasifikasi TB paru menurut WHO 1964: dasar klasifikasi adalah ditemukannya BTA dalam sputum penderita, kasus TB paru bila ditemukan BTA dalam sputum. TB paru tersangka (suspek TB) bila klinis, Ro sesuai TB paru tetapi tidak ditemukan BTA dalam sputum

BERBAGAI KEADAAN PENYEBAB TEST TUBERKULIN BERUBAH.

Faktor-faktor yang dapat menyebabkan test tuberkulin berubah negatif palsu : ^{10,14,17,18}

1. Faktor penderita

a. Infeksi

Viral : mumps, measles, chickenpox, influenza.

Bakterial : typhoid, brucellosis, leprosy, pertussis, TB miliar, meningitis TB.

b. Vaksinasi viral : measles, mumps, polio

c. Penyakit metabolik : gagal ginjal kronis

d. Gangguan nutrisi : malnutrisi protein

e. Penyakit lymfoid : penyakit hodgkin, lymphoma, leukemia limfositik, sarcoidosis.

f. Obat-obatan : kortikosteroid, obat immunosupresif.

g. Usia : bayi dan usia lanjut

h. Lain-lain : stress, operasi, luka bakar, graft versus host reaction.

2. Faktor tuberkulin

a. Salah penyimpanan (terkena sinar atau panas)

b. Kesalahan pengenceran.

c. *Chemical desaturation*

d. Terkontaminasi.

e. Terabsorpsi dinding kontainer (sehingga perlu ditambahkan *tween 80*)

3. Faktor penyuntikan

a. Dosis kurang

b. Suntikan terlalu dalam.

4. Kesalahan pembacaan ¹⁵

a. Pembaca yang belum berpengalaman.

b. Bias pada pembacaan.

c. Kesalahan pembacaan

Sedangkan penyebab tes tuberkulin berubah menjadi positif palsu antara lain :

1. Terjadi hematoma atau luka memar akibat pecahnya vena kecil.
2. Tuberkulin terkontaminasi mikroorganisme permukaan kulit sehingga menyebabkan peradangan yang menyerupai reaksi positif lemah.
3. Luka bakar karena *heaf gun* yang belum dingin, menyerupai hasil test positif.
4. Konsentrasi PPD yang terlalu tinggi akibat kesalahan pabrik.

Pemeriksaan Laboratorium

Meskipun tidak banyak membantu, Laju Endap Darah (LED) dapat membantu mengamati perjalanan penyakit. LED akan meninggi pada keadaan aktif dan kronik. Tetapi Laju Endap Darah yang normal tidak menyingkirkan tuberkulosis. Anemia lebih sering terjadi dibanding polisitemia. Anemia terjadi akibat penyakit yang bersifat kronik dan *mean corpuscular volume* (MCV) dapat normal atau rendah.

Pada stadium akut dapat terjadi leukositosis dengan sel polimorfonuklear (PMN) dan monosit yang meningkat. Pada kasus yang ekstrim dapat terdapat gambaran reaksi leukemoid. Netrofilia kronik dapat diketahui dengan baik dan cepat untuk menegakkan diagnosis. Pada TB aktif dapat terjadi limfopenia akibat penurunan jumlah sel T₄. Pada stadium penyembuhan biasanya terjadi limfositosis.³¹

Foto Rontgen paru TB :

Tidak selalu dapat mendeteksi TBC aktif karena tidak khas. Pembacaannya sulit, hati-hati karena faktor *overdiagnosis* atau *underdiagnosis*. Paling mungkin kalau ditemukan infiltrat dengan pembesaran kelenjar hilus atau kelenjar paratrakeal.

Diskongruensi antara gambaran klinis dan radiologis harus dicurigai TB. Foto PA sebaiknya PA dan lateral. Bila tidak mungkin PA saja. Luas proses yang tampak pada foto thoraks dapat dinyatakan sebagai berikut :

- Lesi minimal : Bila proses mengenai sebagian dari satu atau dua paru. Dengan luas tidak lebih dari volume paru yang terletak di atas chondrosternal junction dari iga kedua dan prosesus spinosus dari vertebra torakalis IV atau vertebra torakalis V, dan tidak dijumpai kavitas.
- Lesi sedang : lesi bias pada satu atau kedua paru tetapi jumlahnya terbatas →
 - Lesi yang tersebar dengan densitas tipis sampai sedang dengan keseluruhan tidak lebih dari 1 paru.
 - Bila lesi terkumpul atau confluent densitas lebih tebal, luas tidak lebih dari 1/3 volume paru.
 - Kavitas dengan ukuran < 4 cm
 - Lesi luas : Bila lesi lebih luas dari lesi sedang.

Hubungan antara kepositifan dahak dengan luas kelainan radiografis telah dikemukakan 'The Pilot Project on Tuberculosis in Jogjakarta' 1961-1962 bahwa : luas ukuran kelainan di paru dengan atau tanpa kaverne lebih berarti sebagai petunjuk adanya TB daripada hanya ada kaverne saja. Dan sputum BTA (+) selalu disertai kelainan paru, hanya kelainan ini dapat 'tidak terlihat' karena tertutup tulang atau mediastinum. Pada penelitian kami penderita dengan BTA (+) selalu didapatkan kelainan paru.³²

Penelitian TB milier di Arab Saudi mendapatkan Ro (+) pada 89% kasus.³³

Sedangkan penelitian di BP4 Medan mendapatkan bahwa pada pasien dengan BTA (-) ditemukan gambaran lesi minimal pada 60% kasus, 40% *advanced*, dan 10% *far advanced*.³⁴

II.5. TUBERKULIN DALAM KAITANNYA DENGAN BCG

Vaksin BCG (Bacillus Calmette Guerin) mengandung basil hidup yang telah dihilangkan virulensinya. Basil berasal dari strain Bovin yang ditumbuhkan beberapa

tahun di laboratorium. BCG merangsang pembentukan imunitas, meningkatkan pertahanan tubuh dan tidak membahayakan. Proteksi vaksin BCG \pm 75% selama 20 tahun.³

Hipersensitivitas tuberkulin akibat BCG perlu waktu 4 – 8 minggu. Hasil tes biasanya lemah (pada tes Mantoux 5-9 mm). Adanya hipersensitivitas menunjukkan bahwa kekebalan telah terbentuk. Bila hasil tes tuberkulin menunjukkan positif kuat, maka kemungkinannya vaksin BCG diberikan saat terinfeksi atau setelah diberikan vaksinasi BCG orang tersebut terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*.¹⁴

TEST TUBERKULIN DAN KEMOPROFILAKSIS

Kemoprofilaksis adalah pengobatan preventif. Terdapat 3 bentuk yaitu : primer, sekunder dan *community-wide chemoprophylaxis*.

Kemoprofilaksis primer.

Ini ditujukan pada penderita yang belum terinfeksi TB, misalnya diberikan terhadap bayi yang ibunya menderita TB aktif. Bayi diberi INH bersama dengan vaksin isoniazid-resistent BCG, yaitu vaksin khusus yang tidak rusak dengan pemberian isoniazid. Isoniazid diberi sampai BTA ibu negatif dan dianjurkan untuk tidak menyusui. Jika tes tuberkulin masih positif kuat, maka terapi bayi harus dilanjutkan.

Kemoprofilaksis sekunder

Terapi pencegahan sekunder ditujukan kepada pasien yang telah terinfeksi TB tetapi tidak terdapat gejala klinis. Biasanya dipakai pada anak di atas 5 tahun dengan riwayat kontak TB aktif atau imigran usia di atas 5 tahun dengan tuberkulin positif. Profilaksis sekunder juga diberikan pada orang dengan tuberkulin positif usia di bawah 35 tahun, atau tuberkulin positif dengan kelainan paru yang mencurigakan atau tuberkulin dengan immunosupresif jangka panjang, DM, leukemia, silicosis atau gastrektomi dan pekerja RS.¹³

Kemoprofilaksis wide community

Ini ditujukan kepada masyarakat dengan penyebaran TB cukup tinggi, diberikan kepada masyarakat yang terinfeksi dan tidak terinfeksi TB.

HASIL TES TUBERKULIN PADA BEBERAPA KEADAAN KHUSUS ^{17,21,22,23,24}

1. Terapi kortikosteroid.

Kortikosteroid dapat menghilangkan atau menurunkan hipersensitivitas tuberkulin, tetapi dapat timbul lagi setelah terapi dihentikan. Pasien TB dengan hipersensitivitas kuat yang dites tuberkulin dicampur kortison asetat maka indurasi berkurang.

2. Penyakit Hodgkin.

Seperti juga penyakit retikulosis yang lain misalnya limfosarkoma, leukemia limfositik kronis hipersensitivitasnya terhadap tuberkulin melemah sampai negatif. Sekitar 95% pasien Limfoma Hodgkin dan 52% pasien retikulosis yang lain gagal memberi reaksi terhadap Mantoux PPD 10 iu.

3. Sarkoidosis

Pada penyakit ini hipersensitivitas tuberkulin melemah. Hal serupa terdapat juga pada kandida dan pertusis dan mumps. Kurang lebih 70% pasien sarkoidosis tes tuberkulinnya melemah atau negatif.

Tes tuberkulin dapat dilakukan dengan mencampur tuberkulin dengan emulsi parafin dan lanolin untuk menghambat absorpsi dan memperpanjang hasil test.

4. Penyakit Infeksi

Infeksi seperti rubella, demam scarlet, pertussis, mumps, campak maupun vaksinasi terhadap campak, poliomyelitis, *yellow fever* akan menekan reaksi tuberkulin. Dengan demikian vaksinasi terhadap anak yang sakit TB akan menghasilkan tes tuberkulin yang lemah.

5. Keganasan.

Keganasan menekan reaksi tuberkulin menjadi lemah sampai negatif. Tes tuberkulin dipakai untuk menilai derajat imunitas tipe IV pada penderita kanker yang diterapi imunoterapi.

6. Transfusi darah

Transfusi darah yang mengandung tuberkulin positif dapat merubah sementara penderita tuberkulin negatif menjadi positif.

Secara umum keadaan di atas adalah keadaan yang menekan sistem kekebalan sehingga merubah respon imunologi tuberkulin.

Penelitian Menzies dkk di Quebec USA mendapatkan bahwa faktor terpenting dari vaksin BCG pada reaktivitas tes tuberkulin adalah umur saat dilakukannya BCG, semakin dewasa (setelah usia 5 tahun) reaksi yang ditimbulkan semakin besar.³⁵

Udani menyatakan tahun 1977 bahwa uji BCG tidak ada anergi seperti tuberkulin. Dikshit juga menyatakan uji BCG lebih sensitif daripada PPD untuk TB paru, malnutrisi dan meningitis TB.²⁹

Tes tuberkulin tidak mengukur imunitas, tidak mengindikasikan adanya TB, ia hanya mengindikasikan infeksi, tapi tidak selalu tampak pada foto thoraks. Uji ini juga tidak menunjukkan waktu terjadinya infeksi TB Lotte tahun 1962 melakukan penelitian pada anak SD di Perancis mengemukakan bahwa kelainan radiografis di paru disertai peningkatan reaksi tuberkulin sebesar 18 mm atau lebih, dipastikan diagnosa TB pada 50% anak tersebut, selain itu dikemukakan mereka yang menunjukkan kelainan radiografis di paru disertai reaksi tuberkulin sebesar 14 mm atau lebih terdapat frekuensi TB paru sebesar 3% pada yang pernah mendapat BCG dan sebesar 20% pada yang tidak pernah mendapat BCG.^{29,36,37}

Flynn mengatakan *skin test* yang positif pada pasien yang divaksinasi BCG disebabkan Mikobakterium Tbc yang sangat banyak.⁴⁶ Di Inggris efek proteksi BCG terhadap TB 84% dalam 5 tahun dan 77% dalam 20 tahun setelah imunisasi.³⁸

Fine dkk mendapatkan di Malawi Utara Afrika tahun 1980-1989 bahwa besarnya indurasi tergantung umur, jenis kelamin dan status vaksinasi BCG, semakin

bertambahnya umur risiko tertular semakin meningkat. Prevalensi kepositifan pria dikatakan lebih besar dibanding wanita pada usia di atas 15 tahun, meskipun untuk kelompok di bawah 15 tahun (anak-anak) pria = wanita.^{39,40.}

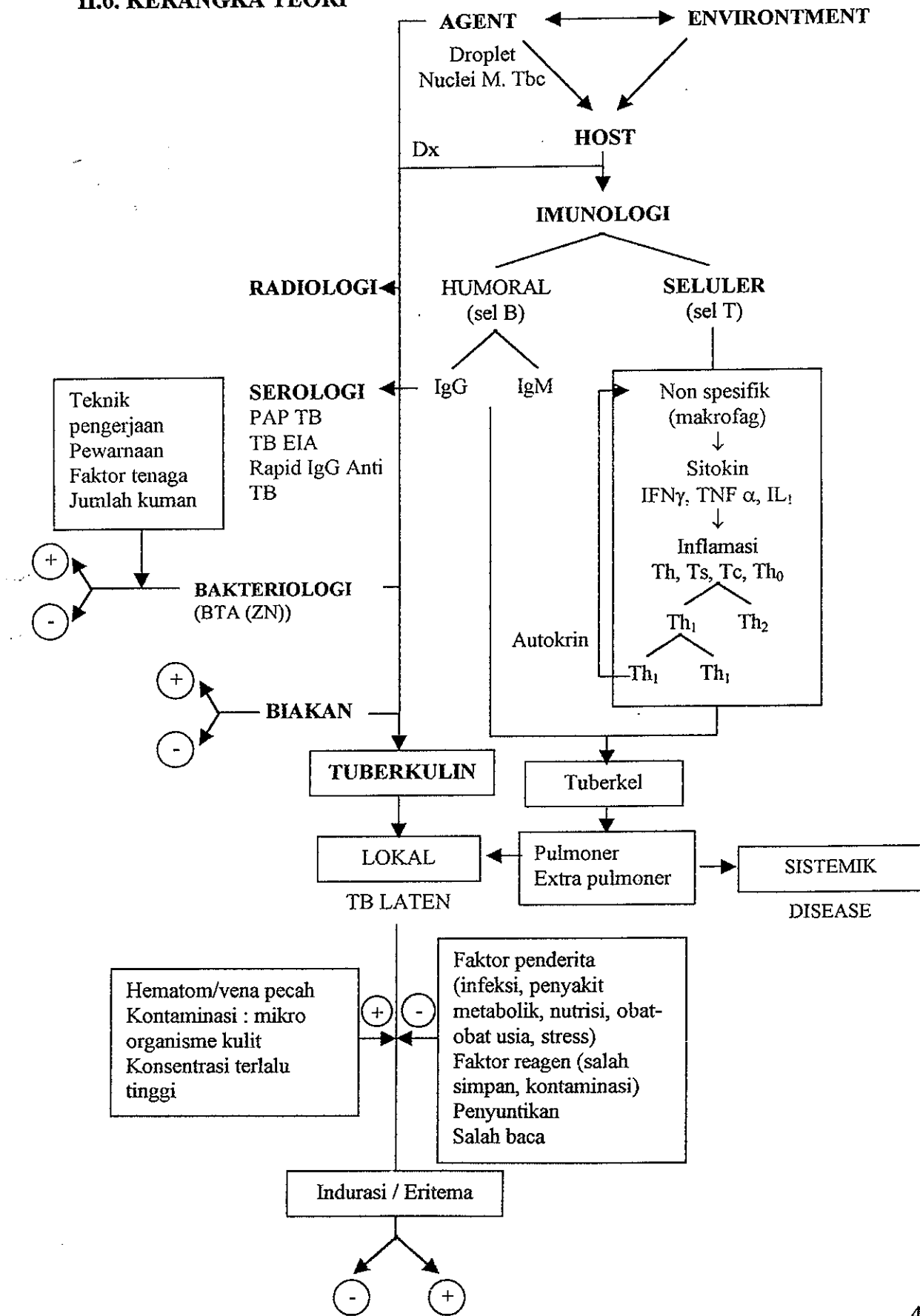
Lockman mengatakan reaksi positif juga berhubungan dengan saat vaksinasi BCG, status nutrisi, adanya imunisasi cacar / polio serta konteks gejala / tanda klinis individu bersangkutan dan evaluasi faktor risiko lain.^{41.}

Tetapi dikatakan tes kulit yang positif pada pasien dengan riwayat BCG > 5 tahun yang lalu maka positifnya lebih disebabkan infeksi M. tbc. Edwards mengatakan diameter 6-11 mm bahwa risiko TB lebih besar daripada yang indurasi lunak (*soft induration*).^{41.} Peneliti lain menyebutkan adanya indurasi > 15 mm pada tes tuberkulin karena kontak TB jauh lebih bermakna untuk membuat indurasi sebesar itu daripada sekedar karena vaksinasi BCG. Penelitian di Filipina, Saudi, Ethiopia dan Kenya mendapatkan juga *cut-off* point 10 mm. Sedangkan di Alaska Eskimo diameter indurasi terbanyak adalah 20 mm.^{42.}

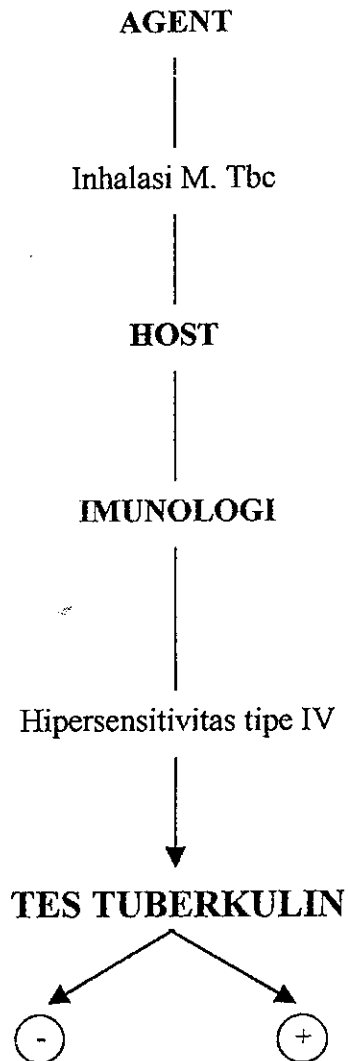
Hal berbeda dikemukakan *Centre of Disease Control (CDC)* yang merekomendasikan interpretasi PPD tanpa memperhatikan riwayat vaksinasi BCG.^{43.}

Hubungan imunitas dan tes tuberkulin juga dikemukakan Lumunon dan Djauzi yang meneliti tes tuberkulin dan hubungannya dengan limfosit total pada Ca cervix. Sel limfosit membawa imunitas seluler yang menonjol perannya dalam imunitas kanker, persentase jumlah limfosit dari lekosit total berhubungan dengan besarnya tes tuberkulin. Tetapi jumlah limfosit total (dengan *cut-off* 1200) tidak berhubungan dengan imunologis dan stadium Carcinoma tidak berbeda bermakna terhadap jumlah limfosit (Baratawijaya). Baratawijaya juga mendapatkan pada Ca mammae tuberkulin (+) hanya pada 10% kasus, sedangkan pada tumor jinak hasil positif didapat pada 91% kasus. Reksodiputro mendapatkan tuberkulin 100% (-) pada Limfoma Malignum Non Hodgkin lanjut Sehingga walaupun jumlah limfosit total masih dalam batas normal tetapi dalam uji fungsi dapat anergi. Untuk memastikan anergi perlu dipakai uji kulit lain: kandidin, trikopiton, dll.^{34.} Soemantri juga mengatakan tuberkulin tidak menggambarkan ukuran imunitas seluler.⁴⁴

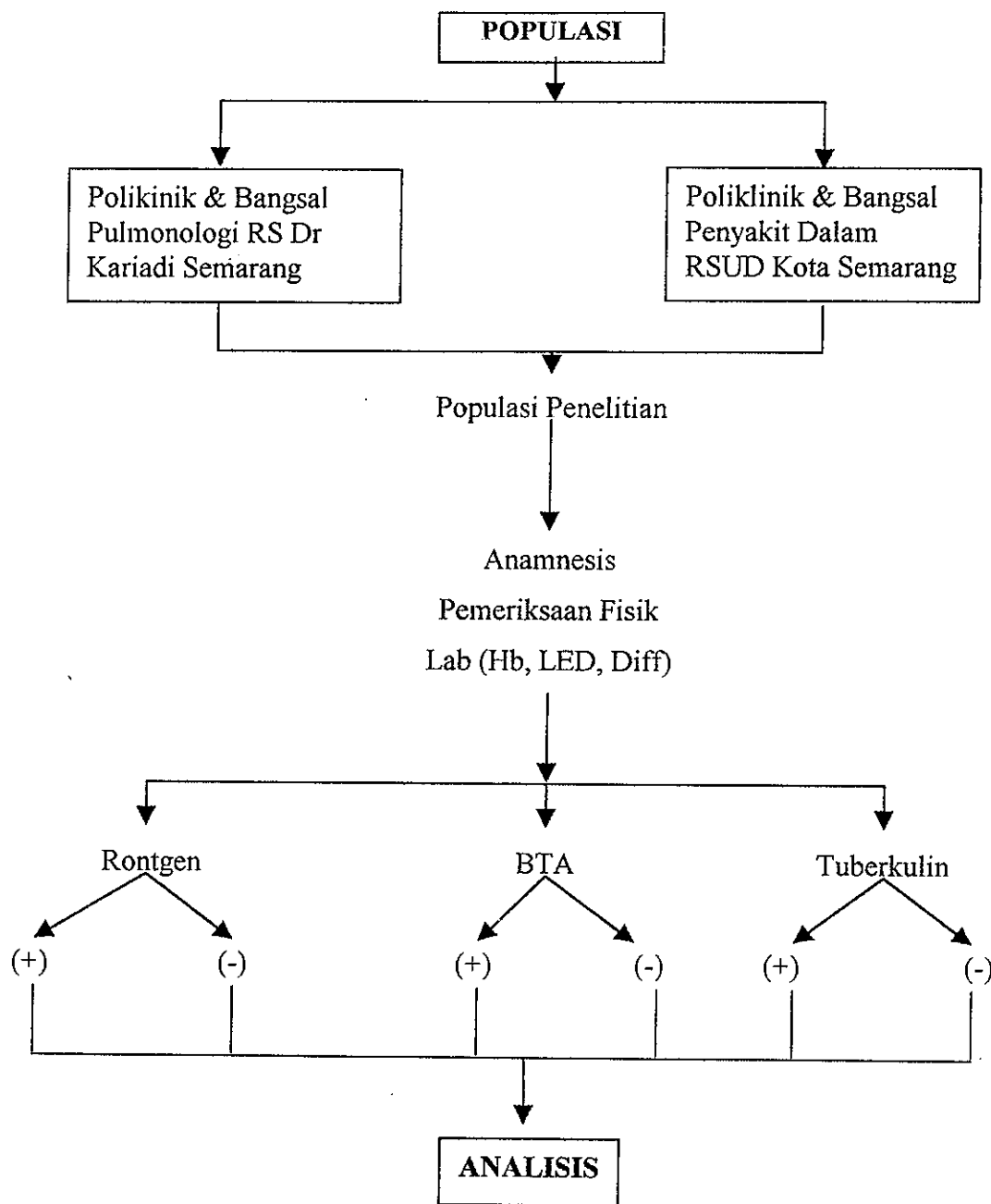
II.6. KERANGKA TEORI



II.7. KERANGKA KONSEP



II.8. ALUR PENELITIAN



BAB III METODOLOGI

III.1. TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di Poliklinik & Bangsal Pulmonologi Penyakit Dalam RS Dr. Kariadi serta Poliklinik & Bangsal Penyakit Dalam RSUD Kota Semarang tahun 2003

III.2. DISAIN PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan disain studi potong lintang (*cross sectional study*) untuk uji diagnostik

III.3. BAKU EMAS :

Ditemukannya Mikobakterium tuberculosis pada pemeriksaan pewarnaan Bakteri Tahan Asam (BTA).

III.4. POPULASI

III.4.1. Populasi target

Penderita TB paru

III.4.2. Populasi terjangkau

Penderita Klinis TB paru/TB paru tersangka yang berasal dari Semarang dan sekitarnya (Kendal, Demak, Ungaran, Kab Semarang, Salatiga), para pengantar pasien dan tenaga medis-paramedis di Poliklinik dan Bangsal Pulmonologi Penyakit Dalam RS Dr Kariadi serta Poliklinik dan Bangsal Penyakit Dalam RSUD Kota Semarang.

III.5. SAMPEL DAN CARA PENGAMBILAN SAMPEL

Sampel diambil dari populasi terjangkau dengan cara memeriksa penderita Klinis TB/TB paru tersangka yang belum diterapi yang datang ke Poliklinik & Bangsal Pulmonologi Penyakit Dalam RS Dr. Kariadi dan RSUD Kota Semarang.

III.5.1. ESTIMASI BESAR SAMPEL

$$n = \frac{Z^2 \alpha^2 PQ}{d^2}$$

n = besar sample

Dari table, $Z_{\alpha^2} = 1,96$ (derajat kepercayaan 95%)

$P = 0,6271$; $Q = 0,3729$

d = tingkat ketepatan absolut = $0,09 = 9\%$

$$n = \frac{1,96^2 \cdot 0,6273 \cdot 0,3727}{0,09^2} = 110,9 \text{ dibulatkan } 111 \text{ orang.}$$

Sampel diambil secara acak/random dari penderita yang berobat ke Poliklinik Pulmonologi RSUD Kota Semarang & RSDK, pengantar penderita dan tenaga medis-paramedis yang bekerja di lingkungan penderita selama kurun waktu tersebut.

III.5.2. KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI

III.5.2.1. Kriteria inklusi :

- Umur 15-59 tahun
- Memenuhi kriteria klinis TB/TB tersangka, pengantar penderita atau tenaga medis (coAss) dan paramedis (perawat).
- Selama 3 hari tidak minum obat-obatan yang bisa menimbulkan reaksi alergi atau mempengaruhi kekebalan tubuh seperti antihistamin, steroid, dan sebagainya.
- Bersedia mengikuti penelitian dan menandatangani *informed consent*
- Memenuhi RBW $80\% < BB < 120\%$

III.5.2.2. Kriteria eksklusi

- Tidak sedang menderita > 1 penyakit kronis lain selain TB
- TB dengan riwayat terapi, TB putus pengobatan.
- Penderita TB dengan penyakit lain yang mempengaruhi imunitas (*underlying disease/coinsiden*); infeksi, sepsis, DM

III.6. CARA KERJA PENELITIAN

Bahan :

- Sampel diambil dari penderita yang berobat di Poliklinik & Bangsal Penyakit Dalam RSUD Kota Semarang serta Poliklinik & Bangsal Pulmonologi Ilmu Penyakit Dalam RS Dr. Kariadi Semarang dengan diagnosis klinis TB paru/TB paru tersangka, pengantar pasien dan tenaga medis-paramedis (perawat dan CoAss) di lingkungan itu.

Cara Pelaksanaan

- Pengumpulan data dilakukan setiap hari Senin dan Kamis di Poliklinik Pulmonologi/Penyakit Dalam Umum RSDK; Selasa, Rabu dan Jumat di Poliklinik Penyakit Dalam RSUD Kota Semarang. Pengumpulan data di Bangsal kedua RS setiap hari bila ada kasus yang rawat inap.
- Dilakukan anamnesis, pemeriksaan fisik, radiologis.
- Tes tuberkulin dilakukan di Poliklinik Pulmonologi RS Dr. Kariadi dan RSUD Kota Semarang dan Bangsal Rawat Inap kedua RS.

Sebelum dilakukan tes beberapa hal perlu diperhatikan

- Selama 3 hari sebelum tes dilakukan pasien tidak boleh minum obat-obatan seperti antihistamin, steroid dan obat-obat lain yang mempengaruhi imunitas tubuh.
- Penderita dilengkapi pemeriksaan laboratorium: darah rutin (Hb, Ht, Leko, Trombo, LED, Diff count), sputum BTA 3x (sewaktu-pagi-sewaktu) dan dilakukan pemeriksaan radiologis (foto thoraks PA)
- Sebelum pengambilan sputum penderita tidak boleh makan minum tetapi berkumur. 3 hari sebelum pelaksanaan penderita minum mukolitik (Bromhexin/Bisolvon tab 3x1) dan ekspektoran (Gliseril Guaiakolat tab 100 mg 3x3 tab) serta dianjurkan minum air putih banyak malam sebelumnya.
- Pagi hari bangun tidur pada hari I pelaksanaan pengambilan riak, penderita inspirasi dalam, mengeluarkan riak bila perlu dengan membatukkan sambil membungkuk, ke tempat yang telah disediakan.

- Sputum yang terpaksa disimpan karena terkena hari libur disimpan pada suhu kamar, tempat teduh tidak terkena langsung sinar matahari dalam keadaan tertutup.
- Sputum dikirim ke Laboratorium RSUD Kota Semarang & RS Dr. Kariadi Semarang untuk pewarnaan BTA 3 kali (sewaktu-pagi-sewaktu).
- Penderita dilakukan tes tuberkulin dengan cara :
 - a) Memakai PPD RT 23-2 tu yang distabilkan dengan tween 80.
 - b) Injeksi dilakukan ke dalam kulit, pada volar lengan bawah.
 - c) Hasil reaksi dibaca 48 – 72 jam kemudian.
 - d) Hasil reaksi adalah diameter indurasi dalam mm, diukur melintang mengikuti poros lengan.
 - e) Interpretasi yang dipakai adalah :
 - Reaksi positif : diameter indurasi ≥ 10 mm , sebagai positif infeksi *M. tuberculosis*.
 - Reaksi ragu-ragu : diameter indurasi 5 – 9 mm, diinterpretasikan sebagai hasil infeksi Mikobakterium yang oportunistik atau *M. tuberculosis*.
 - Reaksi negatif : indurasi 0 – 4 mm, diinterpretasikan sebagai tingkat sensitivitas tuberkulin rendah dan sangat mungkin tak ada infeksi *M. tuberculosis*.³

Bila penderita pernah divaksinasi BCG dipakai kriteria :

- Reaksi positif : diameter indurasi > 15 mm, sebagai infeksi *M. tuberculosis*
- Reaksi ragu-ragu : diameter indurasi 10-15 mm, diinterpretasikan sebagai hasil infeksi Mikobakterium yang oportunistik atau *M. tuberculosis*.
- Reaksi negatif : indurasi < 10 mm, diinterpretasikan sebagai tingkat sensitivitas tuberkulin rendah dan sangat mungkin tak ada infeksi *M. tuberculosis*.
- Reaksi cepat BCG : bila dalam penyuntikan terjadi reaksi cepat kemerahan & indurasi ≥ 5 mm dalam 3-7 hari, maka dicurigai telah terinfeksi *M.tbc*.

III.7. DEFINISI OPERASIONAL

III.7.1. TB paru :

Tuberkulosis : Suatu infeksi kronik jaringan tubuh oleh kuman *M. Tuberculosis* , baik paru ataupun jaringan luar paru.

Klasifikasi dibuat berdasar atas gejala klinik, hasil pemeriksaan radiologis, bakteriologis, dan riwayat pengobatan sebelumnya. Dalam klasifikasi dikenal TB paru BTA positif, TB paru BTA negatif dan bekas TB paru.

TB paru BTA positif apabila :

1. Tidak atau ditemukan gejala klinik.
2. BTA positif apabila ditemukan :
 - a) Mikroskopik (++)
 - b) Mikroskopik (+) biakan (+)
 - c) Mikroskopik (+) radiologis (+)(Gambaran Ro sesuai dengan TB paru)

TB paru BTA negatif :

1. Gejala klinik dan gambaran Ro sesuai dengan TB paru aktif
2. BTA sputum (-)
3. Mikroskopik (-), biakan (-), klinik dan Ro (+)
4. Mikroskopik (-), biakan (+), klinik dan Ro (+)

Bekas TB :

1. Bakteriologis (mikroskopik maupun biakan) (-)
2. Gejala klinik (-), atau ditemukan kelainan sisa akibat TB
3. Gambaran Ro menunjukkan gambaran TB inaktif (dapat dilihat dari foto serial tidak menunjukkan perubahan atau stabil)

Kriteria klinis TB paru ditetapkan berdasarkan: ^{29,30,31,32,33,34}

- a. Gejala respiratorik : batuk lebih atau sama dengan 3 minggu, batuk darah, sesak nafas, dan nyeri dada.

b. Gejala sistemik : demam, malaise, keringat malam, berat badan turun, hilangnya nafsu makan

Pemeriksaan fisik (+) khas TB paru terdapat : suara nafas bronchial, amforik, suara nafas melemah, ronki basah, tanda-tanda penarikan paru, diafragma dan mediastinum.

Bisa juga pada pemeriksaan fisik tidak dijumpai tanda tersebut.

Data klinis berdasarkan pemeriksaan fisik dan keluhan pasien²⁷

Klinis (+) TB paru bila ditemukan pemeriksaan fisik (+) sign/tanda khas TB paru atau gejala (+) khas TB paru

III.7.2. Rontgen paru pada TBC :

- Milier
- Atelektasis
- Infiltrat dengan pembesaran kelenjar hilus atau paratrakeal
- Bayangan berawan (*patchy*) atau bercak noduler
- Konsolidasi (lobus)
- Reaksi pleura dan atau efusi pleura unilateral
- Kalsifikasi
- Bronkiektasis
- Kavitas tunggal atau ganda
- *Destroyed lung.*

III.7.3. Bakteri Tahan Asam (BTA) :

Diambil 3x pemeriksaan yaitu sewaktu (yaitu pada saat datang pertama), pagi (saat bangun tidur keesokan harinya), sewaktu (saat kontrol ulang). Diagnosis TB paru ditegakkan apabila ditemukan BTA (+) 2 dari 3 spesimen dahak SPS tersebut.

Bila didapatkan hanya 1 spesimen dahak saja yang positif maka perlu pemeriksaan foto rontgen dada atau pemeriksaan dahak SPS ulang. Dari Rontgen dada bila mendukung TB, maka penderita didiagnosis sebagai TB dengan BTA (+).

Sedang bila rontgen *tidak* mendukung perlu dilakukan pemeriksaan ulang sputum SPS dan bila hasil ulangan ini (+) lagi, walau hanya 1 spesimen, maka didiagnosis sebagai TB BTA (+).

Pewarnaan BTA dengan Tan Thiam Hok (TTH) / Kinyoun Gabett dan Ziehl-Neelsen (ZN).

III.7.4. Tuberkulin : Tuberkulin yang dipakai adalah Tuberkulin PPD-RT23 2TU buatan PT Indofarma Bandung. Dosis dipakai adalah 0,2 cc.

Tuberkulin (+) adalah : Indurasi > 15 mm (untuk pasien yang sudah di BCG) dan >10 mm (untuk pasien yang belum di-BCG). Adanya bula/vesikel (+) dianggap (+)

III.7.5. PPD :

Purified Protein Derivative, didapatkan dari protein dalam reaksi tuberkulin dengan menambah *reagen protein precipitating*. Dosis standar adalah 0,1 ml OT/2000 atau PPD-S 5TU (PPD-S kekuatan 5 TU) dan PPD RT23-2TU (PPD RT 23 kekuatan 2 TU). Dibaca 24-72 jam diukur diameter transversal.

Bila pasien belum pernah di-BCG :

- Reaksi positif : diameter indurasi ≥ 10 mm , sebagai positif infeksi *M. tuberculosis*.
- Reaksi ragu-ragu : diameter indurasi 5 – 9 mm, diinterpretasikan sebagai hasil infeksi Mikobakterium yang oportunistik atau *M. tuberculosis*.
- Reaksi negatif : indurasi 0 – 4 mm, diinterpretasikan sebagai tingkat sensitivitas tuberkulin rendah dan sangat mungkin tak ada infeksi *M. tuberculosis*.³

Bila penderita pernah divaksinasi BCG dipakai kriteria :

- Reaksi positif : diameter indurasi > 15 mm, sebagai infeksi *M. tuberculosis*
- Reaksi ragu-ragu : diameter indurasi 10-15 mm, diinterpretasikan sebagai hasil infeksi Mikobakterium yang oportunistik atau *M. tuberculosis*.
- Reaksi negatif : indurasi < 10 mm, diinterpretasikan sebagai tingkat sensitivitas tuberkulin rendah dan sangat mungkin tak ada infeksi *M. tuberculosis*.

III.8. PENGOLAHAN DAN ANALISIS DATA

Data dikumpulkan, ditabulasi dan dianalisis dengan menggunakan analisis deskriptif, untuk karakteristik penderita (data dasar), dan analisis statistik; tabel 2x2, kemudian dihitung sensitivitas, spesifisitas, akurasi, nilai ramal positif dan nilai ramal negatif. Dilakukan konsultasi kepada ahli statistik/staf pengajar FK UNDIP.

Adapun perhitungannya adalah sebagai berikut :

$$\text{Sensitivitas} \quad : \quad \frac{\text{positif benar}}{\text{Positif benar} + \text{negatif palsu}} \times 100\%$$

$$\text{Spesifisitas} \quad : \quad \frac{\text{negatif benar}}{\text{Positif palsu} + \text{negatif benar}} \times 100\%$$

$$\text{Akurasi} \quad : \quad \frac{\text{positif benar} + \text{negatif benar}}{\text{Jumlah sample}} \times 100\%$$

$$\text{Nilai ramal positif} \quad : \quad \frac{\text{positif benar}}{\text{Positif benar} + \text{positif palsu}} \times 100\%$$

$$\text{Nilai ramal negatif} \quad : \quad \frac{\text{negatif benar}}{\text{Negatif benar} + \text{negatif palsu}} \times 100\%$$

$$\text{Indeks Youden} \quad : \quad \text{sensitivitas} + \text{spesifitas} - 1$$

BAKU EMAS HASIL UJI	YA	TIDAK	JUMLAH
	YA	A	B
TIDAK	C	D	C+D
	A+C	B+C	A+B+C+D

- A = Jumlah subyek dengan hasil positif benar
- B = Jumlah subyek dengan hasil positif semu
- C = Jumlah subyek dengan hasil negatif semu
- D = Jumlah subyek dengan hasil negatif benar

BAB IV HASIL PENELITIAN

Pada penelitian ini telah dilakukan uji diagnostik Tes Tuberkulin pada penderita TB paru tersangka yang dirawat (jalan dan inap) di Bagian Penyakit Dalam RS Dr Kariadi dan RSUD Kota Semarang, periode bulan Juni sampai dengan November 2003 (6 bulan) sebanyak 113 sampel. Subyek penelitian terdiri penderita yang datang penderita yang berobat ke Poliklinik dan dirawat di RS Dr. Kariadi dan RS Kota Semarang Juni-November 2003 (6 bulan), para pengantar pasien ybs, dan perawat dan CoAss yang bekerja pada lingkungan tersebut, diambil secara acak/random. Ketiga jenis responden ini (yang selanjutnya kami sebut dengan istilah sama: *penderita*) kami anggap mewakili kelompok penderita, orang yang terpapar lama dengan risiko tinggi (perawat), dan orang yang baru terpapar (coAss). 2 orang kami eksklusi karena foto tidak layak baca dan 1 orang pasien tidak kembali, sehingga yang dapat dianalisis 111 orang.

Dari jumlah yang ikut penelitian 111 orang, terdiri dari 55 orang (49,55%) menderita TB paru. dan 56 orang kelompok bukan penyakit. Kelompok penyakit terdiri dari BTA (+) 25 orang (22,5%) dan kelompok BTA (-) 30 orang (27,02%), sedangkan kelompok Non Penyakit terdiri dari penyakit paru Non TB 34 orang (30,63%) menderita penyakit paru yang klinis mirip TB paru tetapi bukan karena TB paru (selanjutnya disebut 'penyakit paru Non TB'), 22 orang (19,82 %) ternyata 'sehat'/'normal' (tidak menderita penyakit paru).

Penentuan kriteria kelompok TB didasarkan pada klinis (anamnesis, pemeriksaan fisik), radiologis, BTA dan laboratorium (LED, hitung jenis). Pemeriksaan Hb dilakukan untuk melengkapi gambaran klinis pada TB.

Dari 111 pasien tersisa kami dapatkan 55 penderita (49,5%) TB paru, yang dikelompokkan menurut klinis / kelompok diagnosa :

24 orang TB paru BTA+(Klinis+, Ro+, BTA+) =	golongan A
27 orang TB paru BTA- (Klinis+, Ro+, BTA-) =	golongan B
1 orang TB paru BTA+ (Klinis+, Ro-, BTA+) =	golongan C

3 orang 'bekas TB' (klinis +, Ro+, BTA-) = golongan F,
 Dari 56 orang (50,45%) yang BTA (-) terdiri :
 34 orang penyakit paru nonTB (klinis+, Ro-,BTA-) = golongan D.
 22 orang Normal (klinis-, Ro-, BTA-) = golongan E;

Diagnosis 34 penderita penyakit paru non TB terdiri dari :

a. Faringitis	6 orang (0,18%)
b. Laryngitis	2 orang (0,06 %)
c. Bronkitis	9 orang (0,26%)
d. Bronkopneumonia	4 orang (0,12%)
e. Pneumonia Lobaris	6 orang (0,18%)
f. Pneumonia Lobaris duplex	3 orang (0,09%)
g. Asma bronkial	3 orang (0,09%)
h. Bronkiektasis	1 orang (0,03%)

IV.1. KARAKTERISTIK PENDERITA

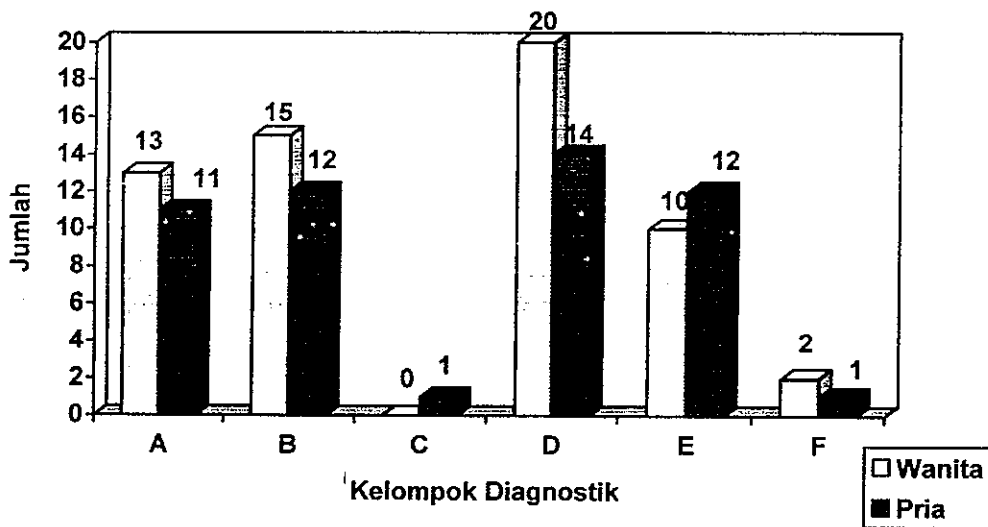
Dari total sampel penelitian 111 orang yang terdiri dari 89 orang dengan kecurigaan TB (TB tersangka) dan 22 orang kelompok 'normal' kami lakukan analisis deskripsi untuk melihat sebaran jenis kelamin, umur, status vaksinasi BCG, status nutrisi, rontgen, laboratorium (LED) dan tuberkulin.

Khusus gejala-tanda, pemeriksaan fisik dan BTA kami analisis hanya pada kelompok pasien kecurigaan TB saja karena karakteristik ini hanya positif pada penderita dengan kecurigaan TB saja.

IV.1.1. JENIS KELAMIN

Sampel penelitian terdiri dari 51 orang (45,9%) laki-laki dan 60 orang (54,1%) wanita atau kurang lebih 5:6.

Distribusi jenis kelamin dapat dilihat sebagai berikut :



Gambar 1. Distribusi frekuensi menurut jenis kelamin pada keseluruhan sampel

Sebaran jenis kelamin dari masing-masing diagnosis dapat dilihat dalam tabel 2. Pada kasus TB BTA (+) dan (-) perbandingan laki-laki dan wanita = 22,52 : 27,03 atau kurang lebih juga 5:6 .

Tabel 1. Jumlah kasus berdasar jenis kelamin

Jenis Kelamin Kelompok Penyakit	Laki-laki		Perempuan		Jumlah	
	n	%	n	%	n	%
TB	25	22,52	30	27,03	55	49,55
Non TB	14	12,61	20	18,02	34	30,63
Sehat	12	10,81	10	9,01	22	19,82
Jumlah	51	45,95	60	54,05	111	100

Semua orang (111 orang) diperiksa anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium, radiologis, sputum BTA 3x dan tes tuberkulin.

II UMUR

Tabel 2. Sebaran umur kasus TB dan NonTB.

Kelompok penyakit Umur (tahun)	TB		Non TB (Penyakit Paru Lain)		Normal	
	n	%	n	%	n	%
15-19	3	2,7%	4	3,6%	0	0
20-29	16	14,41%	9	8,11%	11	9,91%
30-39	10	9,01%	8	7,21%	3	2,7%
40-49	13	11,71%	7	6,31%	7	6,31%
50-59	13	11,71%	6	5,41%	1	0,01%

Sedangkan angka rata-rata umur dari masing-masing kelompok kriteria TB dan nilai tengahnya adalah sebagai berikut :

Tabel 3. Rerata umur masing-masing kelompok Diagnosa

RERATA (umur)	MEAN (umur)
KELOMPOK DIAGNOSTIK	
A	40,2 (SD 12,48)
B	36,9 (SD 13,65)
C	28
D	34,9 (SD 12,70)
E	32,1 (SD 10,70)
F	36 (SD 13,89)

Tabel 4. Sebaran umur dan jenis kelamin pada penderita TB

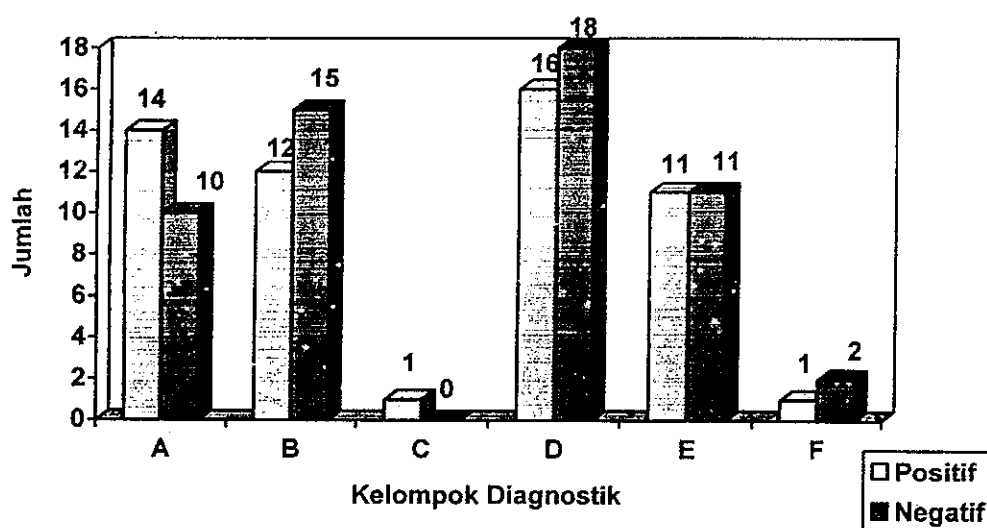
Kelompok TB Umur (tahun)	TB BTA (+)			TB TBA (-)			BEKAS TB			JUMLAH
	♂	♀	Subtotal	♂	♀	Subtotal	♂	♀	Subtotal	
	n	n	n	n	n	n	n	n	n	
< 19	0	0	0	3	0	3	0	0	0	3
20-29	5	4	9	0	6	6	0	2	2	17
30-39	1	2	3	2	5	7	0	0	0	10
40-49	3	3	6	2	4	6	0	0	0	12
50-59	5	2	7	4	1	5	1	0	1	43
Jumlah	14	11	25	11	16	27	1	2	3	55

Rata-rata umur secara keseluruhan 36,1 (SD 12,83) tahun. Sedangkan rata-rata umur kelompok TB (kelompok A,B,C,F) 38,3 (SD 12,80) tahun dan rata-rata umur

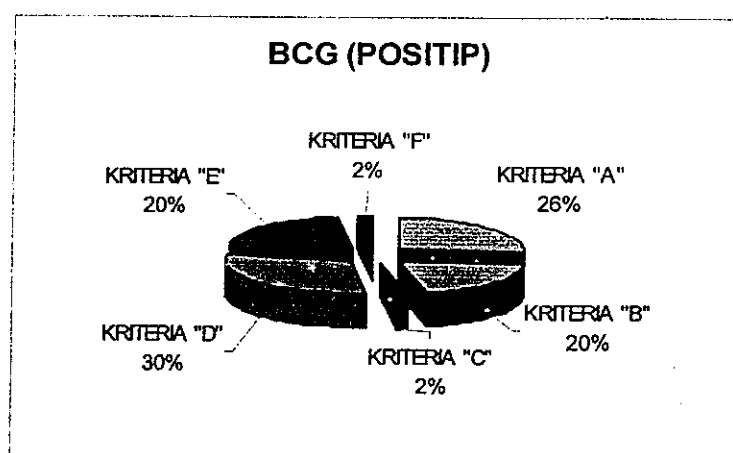
kelompok non TB (kelompok D,E) 33,8 (SD 11,90) tahun. Rentang nilai pada keseluruhan sampel penelitian (111 orang) 15-59 tahun.

IV.1.3. STATUS VAKSINASI BCG

Status vaksinasi BCG para penderita dapat dilihat sebagai berikut :



Gambar 2. Distribusi status vaksinasi BCG pada keseluruhan sampel



Gambar 3. Proporsi masing-masing kriteria diagnostik pada kelompok BCG (+)

Jumlah penderita yang divaksin BCG dari total populasi 54/111 orang (= 48,65%), dan yang tidak divaksinasi BCG 57 orang (= 5,18%). Pada kelompok penyakit TB (kelompok diagnostik A,B,C,F) terdapat BCG (+) 27 orang (=24,32%) dan pada kelompok non penyakit TB (kelompok diagnostik D,E) terdapat BCG (+) 27 orang (=24,32%).

Pada kelompok penyakit TB (kelompok diagnostik A,B,C,F) terdiri dari Kelompok TB BTA (+) (kelompok diagnostik A,C) yang di-BCG sebanyak 15/111 orang (13,51%) dan kelompok TB BTA (-) (kelompok diagnostik B,F) yang di-BCG sebanyak 12/111 orang (10,81%).

Tabel 5. Distribusi BCG pada kelompok TB

Kelompok Diagnostik BCG	Kelompok Diagnostik				Jumlah
	A	B	C	F	
Positif	14	11	1	1	27
Negatif	10	16	0	2	28
Jumlah	24	27	1	3	55

Tabel 6. Distribusi BCG pada kelompok kontrol

Kelompok Diagnostik BCG	Kelompok Diagnostik		Jumlah
	D	E	
Positif	16	11	27
Negatif	18	11	29
Jumlah	34	22	56

IV.1.4. STATUS NUTRISI

Jumlah penderita yang diperiksa sebanyak 111 orang. Kisaran RBW adalah 80% - 120%. Rata-rata 90,55 (SD 9,640)%

Tabel 7. Status nutrisi (RBW) masing-masing kelompok diagnostik.

Kelompok Diagnostik	Kisaran (%)	MEAN (%)
A	80 - 96,55	86,080 (SD 4,8200)
B	80,37 - 100	87,320 (SD 5,0300)
C	83,13	83,130
D	80,78 - 120	88,540 (SD 8,2200)
E	80,7 - 120	87,67 (SD 13,440)
F	81,4 - 95	87,57 (SD 7,130)

Kelompok BTA (+) (kelompok diagnosa A&C) mempunyai status gizi dengan rentang nilai RBW 80-96,55%. Kelompok BTA (-) (kelompok diagnosa B,F) mempunyai rentang nilai RBW 80,37-100%, dan kelompok Penyakit Paru non TB (kelompok diagnosa D) dan kelompok Normal (kelompok diagnosa E) mempunyai rentang nilai 80,7-120%.

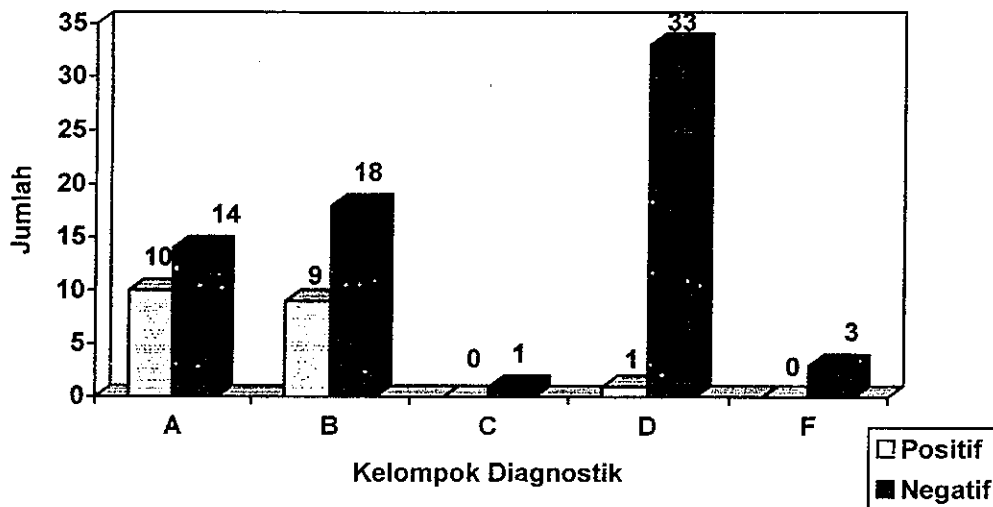
IV.1.5. GEJALA DAN TANDA

Dari 89 orang pasien yang datang dengan kecurigaan TB, karena mempunyai gejala dan tanda TB, kami mengelompokkan menjadi kelompok diagnostik A,B,C,D dan F.

Panas (febris) tidak kami analisa karena menurut literatur bukan termasuk gejala mayor TB.

Gambaran distribusi frekuensi masing-masing gejala adalah sebagai berikut :

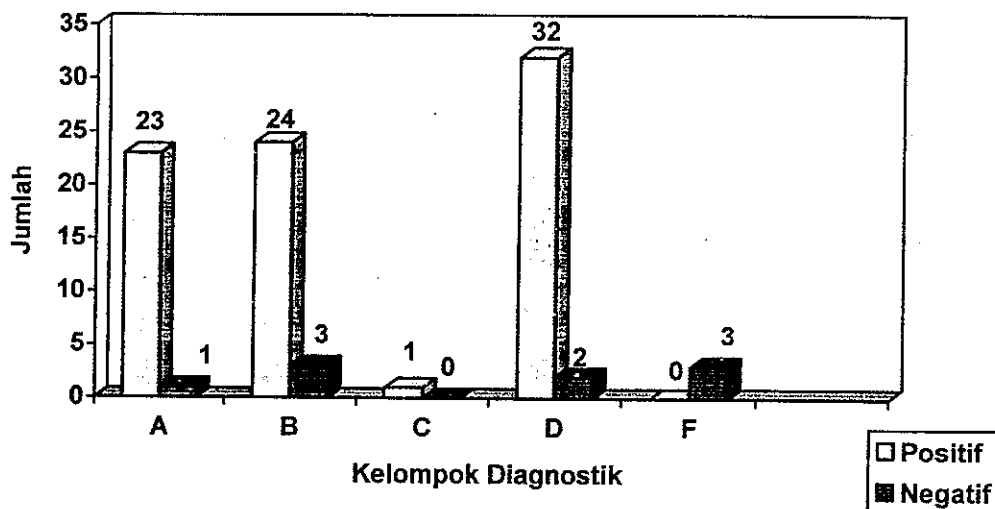
Hemoptoe :



Gambar 4. Distribusi hemoptoe pada penderita dengan kecurigaan TB

Hemoptoe didapatkan pada kelompok TB BTA (+), BTA (-) {kelompok A dan B} dan 1 orang pada kelompok penyakit paru lain {kelompok D}. Jumlah penderita dengan hemoptoe terbanyak pada kelompok TB BTA (+) {kelompok A}. Tidak ada penderita dari kelompok bekas TB (kelompok F) yang datang dengan hemoptoe.

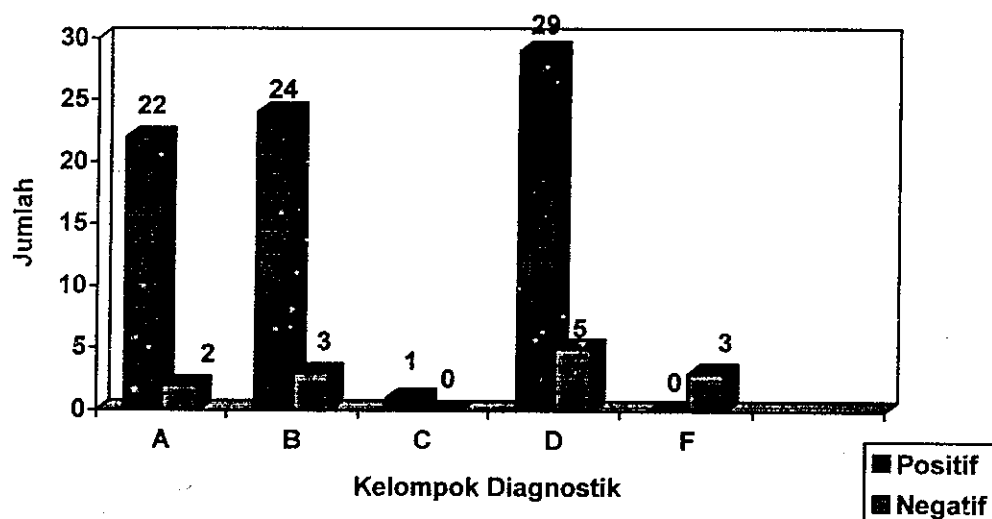
Batuk :



Gambar 5. Distribusi batuk pada penderita dengan kecurigaan TB

Sebagian besar penderita dari hampir semua kelompok datang dengan gejala batuk, baik karena TB (kelompok A,B,C) maupun bukan TB (kelompok D). Kecuali penderita yang datang dari kelompok F (bekas TB).

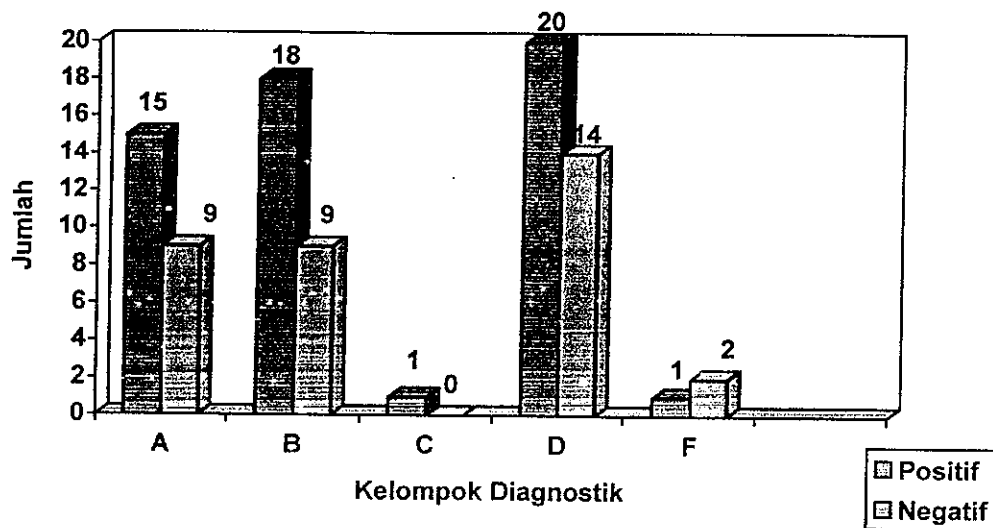
Riak :



Gambar 6. Distribusi riak pada penderita dengan kecurigaan TB

Sebagian besar penderita dari hampir semua kelompok datang dengan gejala riak, baik pada kelompok TB (A,B,C) maupun bukan TB (kelompok D), kecuali kelompok bekas TB (kelompok F) tidak ada yang datang dengan riak.

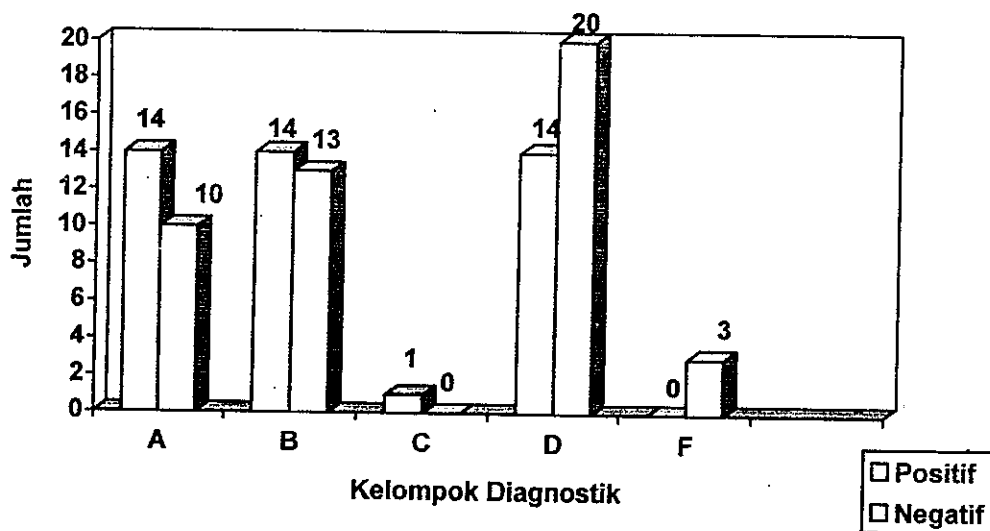
Sesak Nafas :



Gambar 7. Distribusi sesak nafas pada penderita dengan kecurigaan TB

Hampir semua kelompok sebagian besar penderitanya datang dengan gejala sesak nafas, kecuali pada kelompok F (bekas TB)

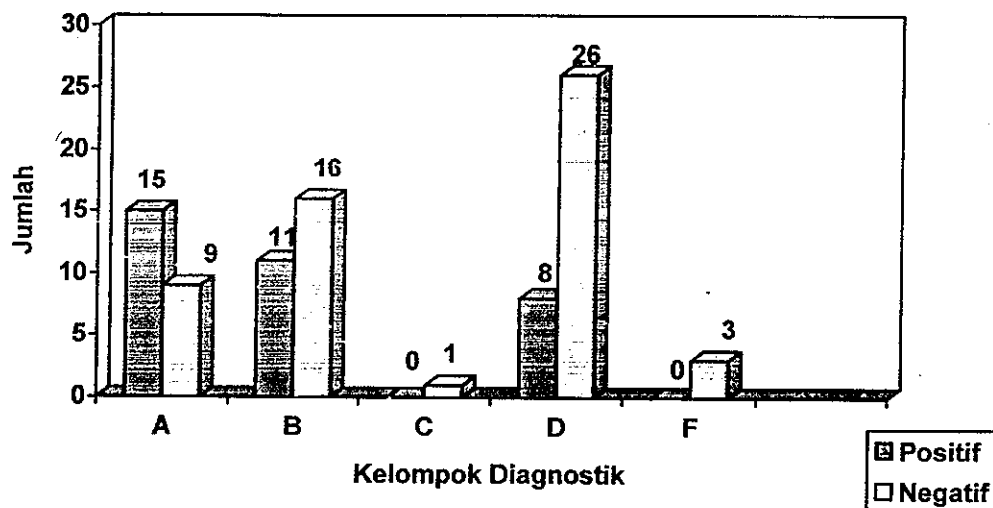
Berat badan turun:



Gambar 8. Distribusi berat badan turun pada penderita dengan kecurigaan TB

Pada kelompok TB (kelompok A,B,C) sebagian besar penderita datang dengan gejala berat badan turun, kecuali pada kelompok D (penyakit paru lain) dan bekas TB (kelompok F) hanya sebagian kecil yang bergejala berat badan turun

Keringat malam :



Gambar 9. Distribusi Keringat malam pada penderita dengan kecurigaan TB

Secara keseluruhan didapat gejala dan tanda : Batuk 80 orang (72,07%), riak 77 orang (69,37%), sesak nafas 55 orang (49,55%), berat badan turun 43 orang (38,74%), keringat malam 34 orang (30,63%), hemoptoe 20 orang (18,02%) dan limfadenopati 9 orang (8,11%).

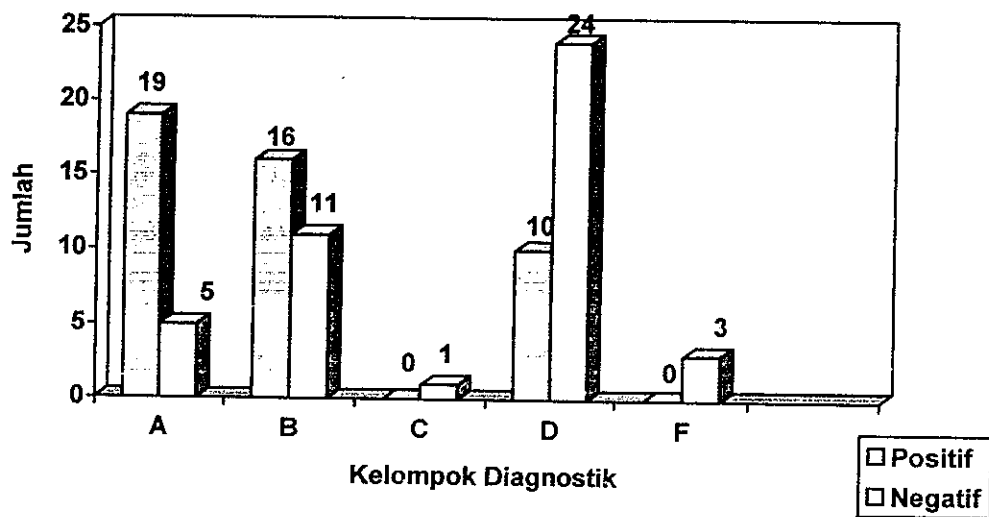
Pada kelompok kriteria diagnosa TB BTA (+) (kelompok A,C) dan kelompok kriteria diagnosa TB BTA (-) (kelompok B,F) 4 gejala terbanyak adalah : batuk, disusul riak, sesak nafas, berat badan turun dan keringat malam. Pada kelompok BTA (+) total penderita dengan 4 gejala terbanyak tersebut terdapat pada 75 orang (67,57%). Sedangkan pada kelompok kriteria diagnosa dengan BTA (-) sebanyak 77 orang (69,37%)

Pada kelompok 'normal'/'sehat' hampir semua datang dengan tidak bergejala, hanya 1 orang (0,009%) beriak, tetapi tanpa gejala lain.

Pada kelompok 'Penyakit Paru lain' sejumlah 34 orang ditemukan gejala batuk pada 32 orang (94,12%), riak 29 orang (85,29%), sesak nafas 20 orang (83,33%) dan berat badan menurun 14 orang(41,18%).

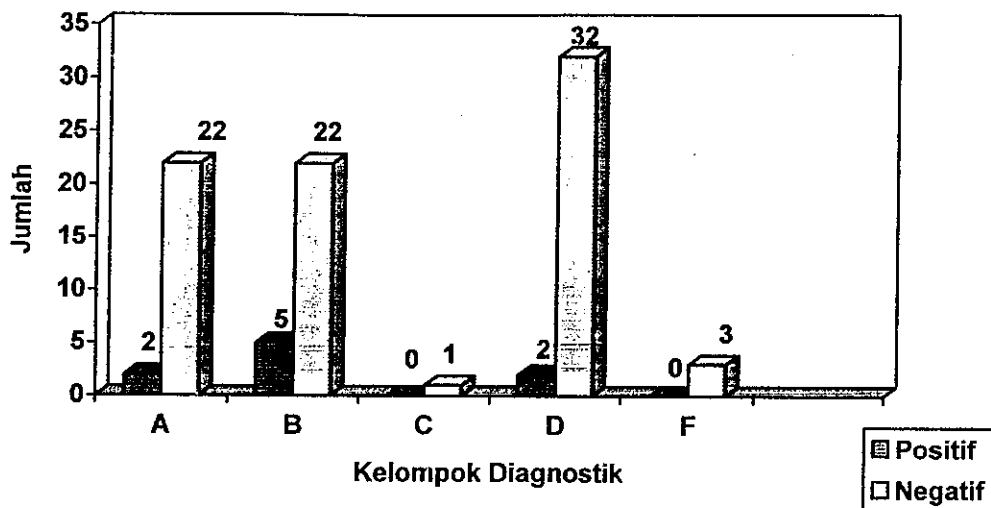
IV.1.6. PEMERIKSAAN FISIK

Pada distribusi frekuensi menurut pemeriksaan fisik yang sesuai TB didapatkan bahwa pada TB aktif (kelompok A,B) pemeriksaan fisik yang positif lebih banyak, sedangkan pada kelompok bekas TB dan penyakit paru non TB pemeriksaan fisik lebih banyak negatif.



Gambar 10. Distribusi pemeriksaan fisik sesuai TB pada penderita dengan kecurigaan TB

Sedangkan pada semua kelompok diagnostik (TB dan non TB) limfadenopati sebagai gejala TB lebih sering tidak tampak (negatif), seperti ditunjukkan pada gambar 11 berikut :



Gambar 11. Distribusi Limfadenopati pada penderita dengan kecurigaan TB

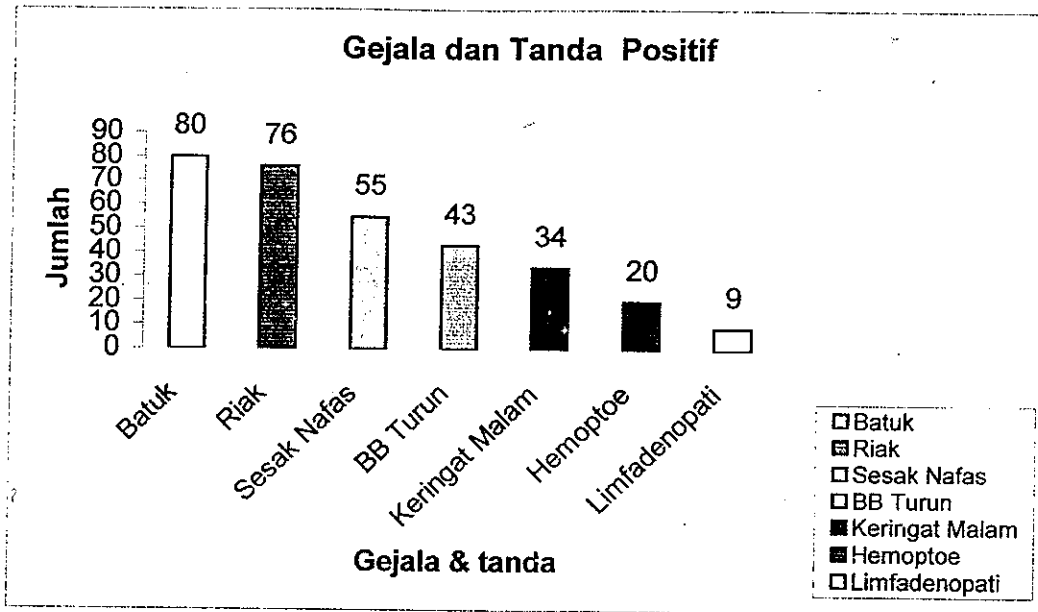
Pada seluruh kelompok TB (kelompok A,B,C,F) didapat pemeriksaan fisik (+) sesuai TB sebanyak 35 orang (31,53%), sedangkan pada kelompok non TB (D,E) didapat pemeriksaan (+) sebanyak 11 orang (9,91%).

Pada kelompok TB BTA (+) (kelompok A,C) didapatkan pemeriksaan fisik (+) sebanyak $19+0=19$ orang (17,12%), sedangkan pada TB BTA (-) (kelompok B,F) pemeriksaan fisik (+) sebanyak 16 orang (14,41%).

Sedangkan pada kelompok Penyakit paru non TB dan kelompok Normal (kelompok D,E) didapat pemeriksaan fisik (+) $10+1=11$ orang (9,91%).

Jumlah penderita yang datang dengan gejala dan tanda khas TB tampak pada gambar 12 di bawah. Gambar tersebut memuat jumlah penderita untuk tiap gejala, dimana seorang penderita dapat mempunyai lebih dari 1 gejala saat datang

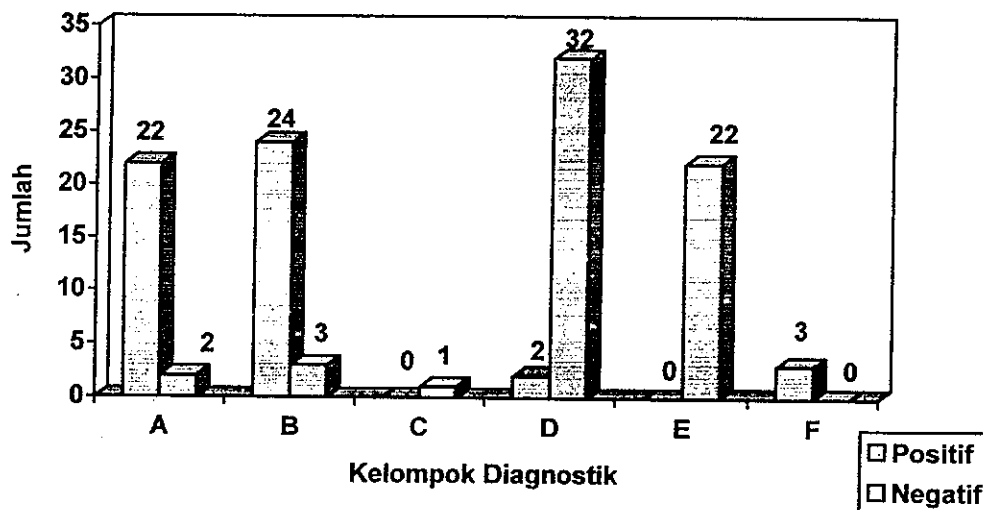
Gambar 12. Distribusi gejala & tanda positif pada penderita dengan



Pada pasien yang datang dengan kecurigaan TB didapatkan 4 gejala terbanyak adalah batuk, disusul riak, sesak nafas dan berat badan turun. Hemoptoe yang sering dianggap 'khas' TB di Indonesia hanya terdapat pada 20 pasien dari 89 pasien yang datang dengan kecurigaan TB.

IV.1.7. PEMERIKSAAN PENUNJANG
IV.1.7.1. PEMERIKSAAN RADIOLOGI

Hasil Rontgen adalah sebagai berikut :



Gb. 13. Distribusi Rontgen pada keseluruhan sampel

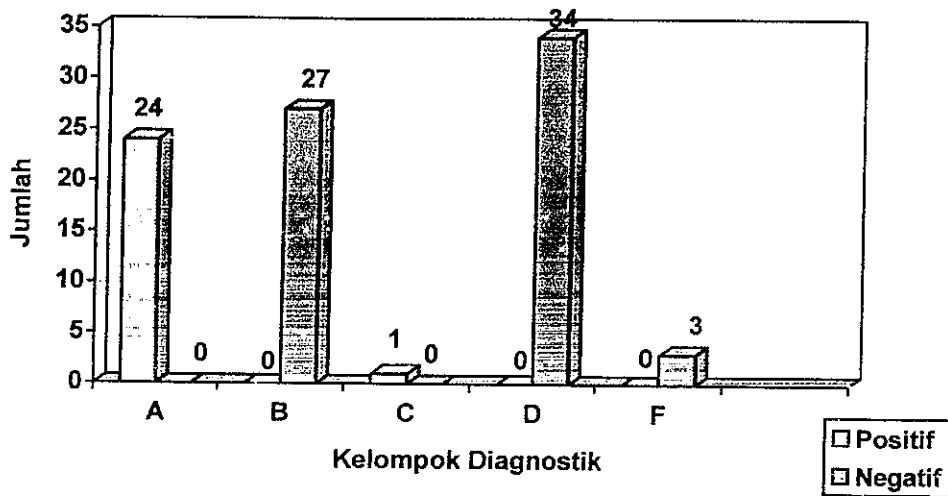
Gambaran Radiologi menunjang TB secara keseluruhan dari semua kelompok terdapat sebanyak 51 orang (45,95%) dan yang tidak sesuai gambaran TB 60 orang (54,05%).

Gambaran paru sesuai TB pada kelompok TB BTA (+) terdapat pada 22 orang (19,82%). Diantara gambaran paru yang (+) tersebut, yang Tuberkulin (+) diantaranya terdapat pada 13 orang (59,09%) dan yang tuberkulin (-) 9 orang (40,91%).

Pada pemeriksaan radiologi didapatkan gambaran Rontgen sesuai TB pada kelompok TB (kelompok A,B,C,F) pada 49 orang (87,5%), diantara itu yang tuberkulin (+) 21 orang (42,9%) dan tuberkulin (-) 28 orang (44,6%).

Pada kelompok diagnosa TB (A,B,C,F) sejumlah 49 orang itu yang BTAnyanya (+) 23 orang (46,9%) dan yang BTA (-) 26 orang (53,1%).

IV.1.7.2. BAKTERI TAHAN ASAM (BTA)



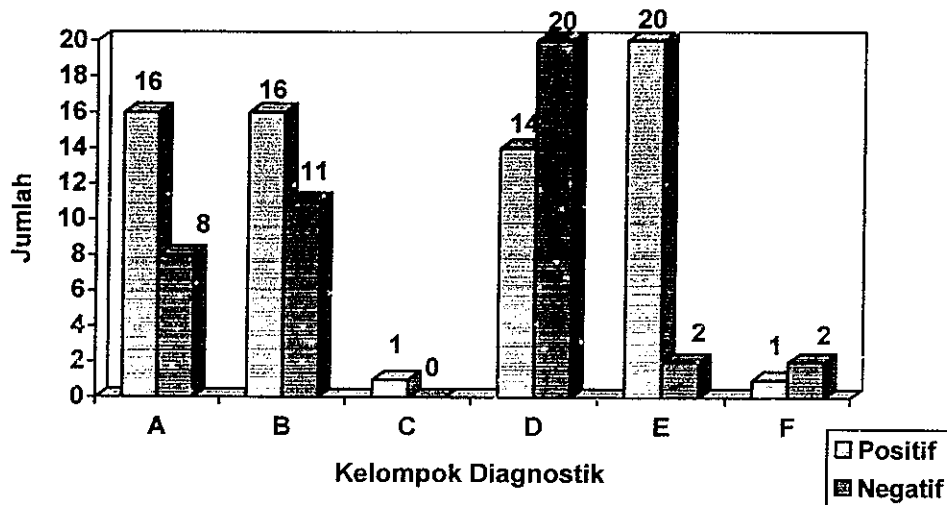
Gb 14. Distribusi BTA pada keseluruhan sampel

Total pemeriksaan BTA positif terdapat 25 orang (28,09% dari 89 penderita yang datang dengan kecurigaan TB) {atau 45,45% dari 55 orang penderita TB secara keseluruhan (kelompok A,B,C,F)}

Tampak hasil BTA positif lebih banyak pada kelompok TB BTA (+) (kelompok A,C), sedangkan pada kelompok TB BTA (-), penyakit paru lain dan bekas TB (kelompok B,C,F) hasil pemeriksaan semua BTA negatif..

IV.1.7.3. PEMERIKSAAN LABORATORIUM

IV.1.7.3.1. LAJU ENDAP DARAH (LED)



Gb 15. Distribusi peningkatan LED pada keseluruhan sampel.

LED meningkat pada 48 (53,93%) orang yang datang dengan kecurigaan TB (kelompok A,B,C,D,F). Pada kelompok E (normal) sendiri didapatkan 20 orang (90,91%) dari 22 orang sampel yang mempunyai LED meningkat, sehingga LED secara keseluruhan meningkat pada 68 orang (61,26%) dari keseluruhan total sampel (111 orang)

LED yang tinggi terdapat pada 68 orang (61,26%), terdiri dari kelompok penyakit (kelompok diagnosa A,B,C,F) sebanyak 34 orang (50%) dan kelompok non penyakit (kelompok diagnosa D,E) sebanyak 34 orang (50%).

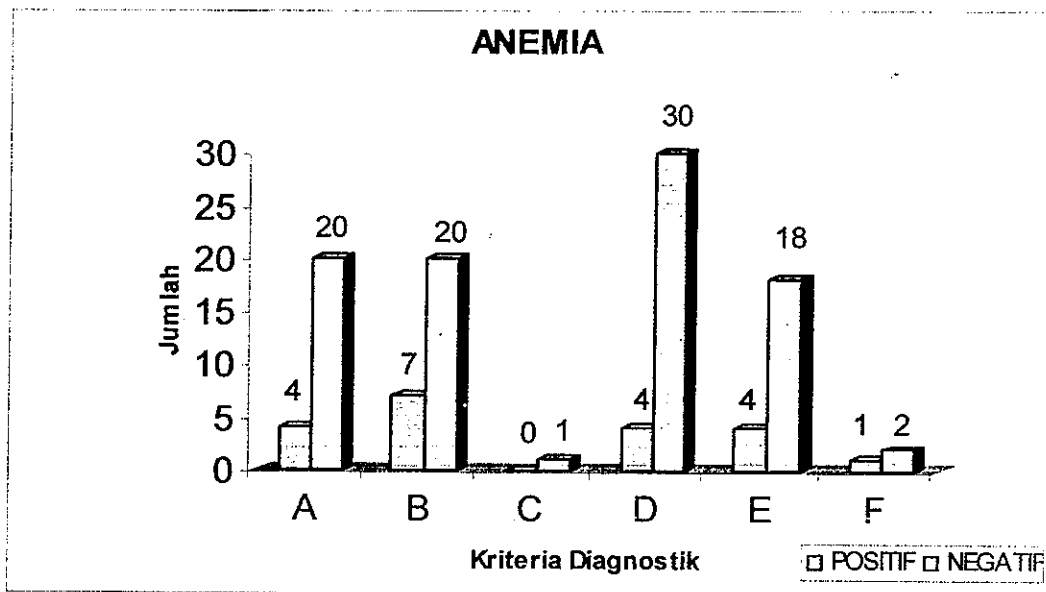
Pada kelompok BTA (+) (kelompok diagnosa A,C) didapat LED tinggi sebanyak 17 orang (15,32%) Pada TB BTA (-) (kelompok diagnosa B,F) didapat juga 17 orang (15,32%). Sedangkan pada kelompok Penyakit paru lain dan 'normal' (D,E) didapat masing-masing 14 orang(12,61%) dan 20 orang(18,02%). Suatu jumlah yang hampir sama untuk masing-masing kelompok kriteria diagnostik.

Secara keseluruhan LED meningkat pada BTA (-) 41 orang (36,94%) dan pada BTA (+) 17 orang (15%).

Dari diagram di atas juga tampak bahwa pada kelompok TB, baik TB BTA (+) (kelompok A,C) maupun TB BTA (-) (kelompok B) LED lebih banyak positif meningkat. Khusus untuk bekas TB (kelompok F) LED lebih banyak yang negatif/tidak meningkat.

Demikian juga untuk kelompok penyakit paru lain (kelompok D) LED lebih banyak yang tidak meningkat/negatif.

IV.1.7.3.2. ANEMIA

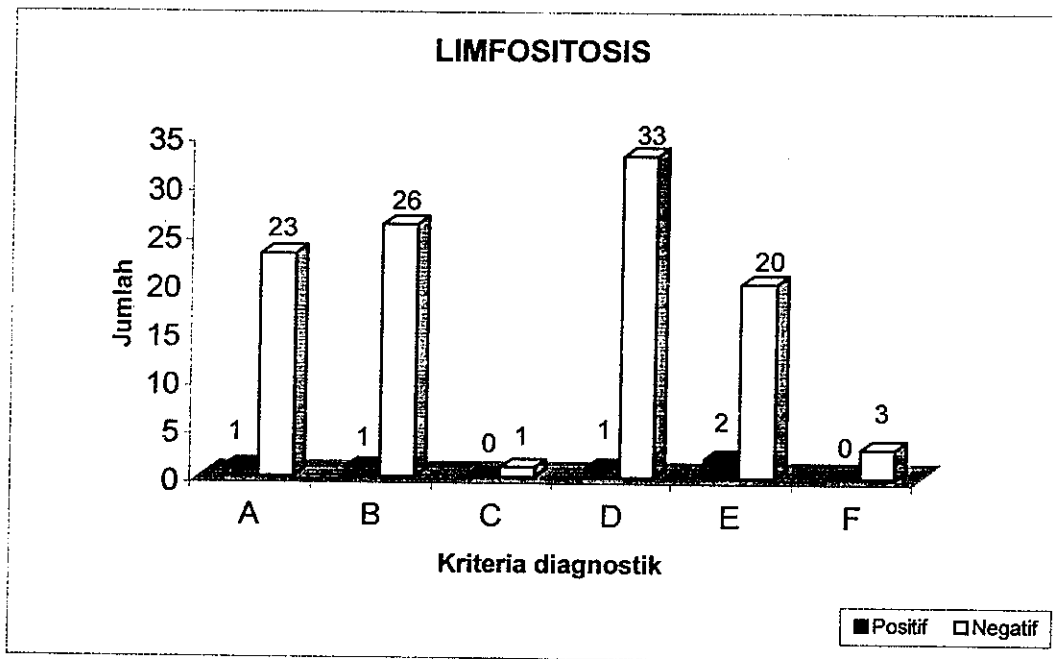


Gambar 16. Distribusi anemia pada keseluruhan sampel

Pada pemeriksaan kadar Hb darah pada semua kelompok (penyakit dan kontrol) didapat hasil sebagian besar tidak anemia ($Hb > 12$ g/dl). Dari semua kelompok jumlah penderita anemia terbanyak dari kelompok B (TB BTA negatif) sebanyak 7 orang (35%)

IV.1.7.3.3. LIMFOSITOSIS

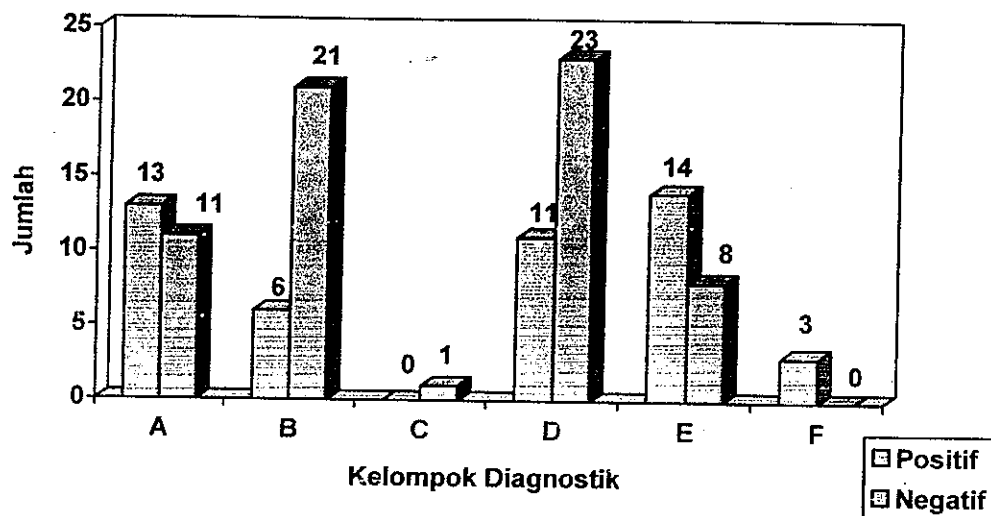
Untuk limfositosis (> 45) didapatkan gambaran:



Gambar 17. Distribusi limfositosis (> 45) pada keseluruhan sampel

Pada semua kelompok tampak limfosit lebih banyak negatif/tidak terjadi limfositosis, baik pada kelompok penyakit (TB BTA positif dan negatif) maupun kelompok non penyakit (kelompok D dan E)

IV.1.7.4. TES TUBERKULIN



Gb. 18. Distribusi tes tuberkulin untuk masing-masing kriteria diagnostik

Hasil tes tuberkulin (+) tampak lebih banyak pada kelompok A (TB BTA +), kelompok E (kelompok 'normal' tetapi terpapar TB) dan kelompok F (bekas TB). Sedangkan tes tuberkulin (-) lebih banyak pada kelompok B (TB BTA-) dan kelompok D (kelompok penyakit paru lain).

Hasil rerata indurasi dan eritema dapat dilihat di tabel berikut :

Tabel 8. Rerata diameter indurasi tes tuberkulin pada masing-masing kriteria diagnostik

Tes Tuberkulin Kriteria	N	Kisaran (mm)	Rerata (SD) Mm	Median mm
A	24	0-43	17,2 (SD 9,97)	16
B	27	0-27	11,1 (SD 6,72)	11
C	1	0	0	0
D	34	0-33	11,8 (SD 8,29)	9,5
E	22	0-30	13,7 (SD 8,86)	15,5
F	3	11-28	21,7 (SD 9,29)	26
Total	111	0-43	13,0 (SD 8,83)	12

Tabel 9. Rerata diameter eritema tes tuberkulin pada masing-masing kriteria diagnostik

Tes Tuberkulin	n	Kisaran (mm)	Rerata (SD) (mm)	Median (mm)
Kriteria Diagnostik				
A	24	0-66	21,8 (13,54)	20
B	27	8-45	16,7 (SD 7,55)	15
C	1	12	12	12
D	34	0-38	15,4 (SD 8,69)	14,5
E	22	0-40	16,8 (SD 10,58)	15,5
F	3	11-62	32,7 (SD 26,35)	25
Total	111	0-66	17,8 (SD 10,98)	15

Bila dikelompokkan lebih lanjut menurut kelompok BTA (+) dan BTA (-) adalah

Tabel 10. Rerata dan nilai tengah indurasi test tuberkulin menurut kelompok BTA (+) dan BTA (-)

TES TUBERKULIN	n	KISARAN (mm)	DIAMETER RATA2(SD) (mm)	MEDIAN (mm)
KELOMPOK				
A + C	25	0 - 43	17,0 (SD 9,81)	15
B + D + F	64	0 - 33	12,3 (SD 7,61)	11,0
E	22	0 - 30	13,7 (SD 8,86)	15,5

Tabel 11. Rerata dan nilai tengah eritema tes tuberkulin menurut kelompok BTA (+) dan BTA (-)

TES TUBERKULIN KELOMPOK	n	KISARAN (mm)	DIAMETER RATA2(SD) (mm)	MEDIAN (mm)
A + C	25	0 - 66	21,4 (SD 13,39)	20
B + D + F	64	0 - 62	16,8 (SD 9,91)	15
E	22	0 - 40	16,8 (SD 10,58)	15,5

Dari tabel itu tampak diameter indurasi da eritema kelompok TB BTA (+) (kelompok A,C) lebih besar dari TB BTA (-) (kelompok B,D,F). Khusus kelompok 'normal' didapat diameter yang cukup besar, mungkin karena sampel kelompok ini terpapar TB.

IV.2. PENELITIAN PERBANDINGAN BEBERAPA KRITERIA ALTERNATIF DIAGNOSTIK

Pada penelitian ini penulis menyusun kriteria alternatif diagnostik berdasarkan butir-butir gejala, tanda, laboratorium, mikrobiologik BTA dan tes tuberkulin yang sering dijumpai dan dipakai untuk mendiagnosis kasus TB.

Anamnesis klinis (+) TB paru adalah bila ditemukan salah satu atau lebih gejala : sistemik atau respiratorik : hemoptoe, BB turun dan keringat malam dengan atau tanpa gejala batuk, riak, sesak nafas.

Diagnosis Pemeriksaan Fisik (+) adalah bila ditemukan tanda (*sign*) khas TB seperti : isthmus Kronig (+) < 3 cm, deviasi trakea, kepekakan (fibrosis), Sela Inter Costal (SIC) menyempit, bentuk dada asimetris/hemithorax ketinggalan gerak dan limfadenopati multipel (seperti tasbih).

Diagnosis Klinis (+) adalah ditemukan pemeriksaan fisik (+) mendukung TB atau dengan anamnesis khas TB (hemoptoe, BB turun, keringat malam, dll).

Batasan Rontgen (+) adalah ditemukannya tanda TB baru (kesuraman apex, infiltrat) dengan atau tanpa tanda TB lama (cavernae, fibrosis, kalsifikasi, deviasi trakea, SIC menyempit).

Batasan BTA (+) adalah 2 kali pemeriksaan sputum didapatkan (+), atau 1 kali (+) dengan klinis atau radiologis (+).

Batasan Laboratorium (+) adalah ditemukan LED II > 15 mm dengan atau tanpa limfositosis (limfosit > 45). Batasan anemia (+) adalah bila Hb < 12 d/dl

Untuk analisis selanjutnya kami memakai LED sebagai patokan/batasan untuk laboratorium, karena LED pada TB lebih berarti untuk diagnosis TB dibanding anemia dan limfositosis^{26,27,28}

Batasan Tuberkulin (+) adalah bila didapatkan Indurasi > 15 mm (untuk penderita yang sudah vaksinasi BCG) atau > 10 mm (bila belum vaksinasi BCG)

Berdasar butir kriteria yang sering ditemukan dan dipakai pada diagnosis TB paru disusun kriteria alternatif yang masing-masing diberi nama kriteria alternatif I s/d XXXI (KA I s/d XXXI)¹¹⁹.

Tes diagnostik di sini dilakukan secara paralel yaitu semua butir kriteria harus positif semua.⁹⁵ Karena beberapa KA mempunyai jumlah sampel 0 pada satu sel tabel 2x2-nya, maka analisa tidak kami lanjutkan (kami pisahkan dalam lampiran). Sehingga yang dianalisa adalah kriteria alternatif sebagai berikut :

- I. Pemeriksaan Fisik (F)
- II. Radiologis (R)
- III. Laboratorium (LED) (L)
- IV. Tuberkulin (T)
- V. Pemeriksaan Fisik+Radiologis (FR)
- VI. Pemeriksaan Fisik + Laboratorium (LED) (FL)
- VII. Pemeriksaan Fisik + Tuberkulin (FT)
- VIII. Radiologis + Laboratorium (LED) (RL)
- IX. Radiologis + Tuberkulin (RT)
- X. Laboratorium + Tuberkulin (LT)
- XI. Pemeriksaan Fisik+Radiologis+Laboratorium (LED) (FRL)
- XII. Pemeriksaan Fisik+Radiologis+Tuberkulin (FRT)
- XIII. Pemeriksaan Fisik+Laboratorium (LED)+Tuberkulin (FLT)
- XIV. Radiologis+Laboratorium (LED)+Tuberkulin (RLT)
- XV. Pemeriksaan Fisik+Radiologis+Laboratorium (LED)+Tuberkulin (FRLT)

Berbagai hasil perhitungan tabel 2x2 (sensitifitas, spesifisitas, nilai ramal positif, nilai ramal negatif, akurasi dan Index Youden) dari berbagai kombinasi tersebut adalah :

I. Pemeriksaan Fisik terhadap BTA

		BTA				
		POS	NEG			
FISIK	POS	19	27	46	SENS	76.00%
	NEG	6	59	65	SPES	68.60%
		25	86	111	PPV	41.30%
					NPV	90.77%
					AK	70.27%
					INDEX YOUTEN	44.60%

II. Rontgen terhadap BTA

		BTA				
		POS	NEG			
RO	POS	22	29	51	SENS	88.00%
	NEG	3	57	60	SPES	66.28%
		25	86	111	PPV	43.14%
					NPV	95.00%
					AK	71.17%
					INDEX YAUDEN	54.28%

III. Laboratorium (LED) terhadap BTA

		BTA				
		POS	NEG			
LED	POS	17	51	68	SENS	68.00%
	NEG	8	35	43	SPES	40.70%
		25	86	111	PPV	25.00%
					NPV	81.40%
					AK	46.85%
					INDEX YAUDEN	8.70%

IV. Tuberkulin terhadap BTA

		BTA				
		POS	NEG			
TUB	POS	13	34	47	SENS	52.00%
	NEG	12	52	64	SPES	60.47%
		25	86	111	PPV	27.66%
					NPV	81.25%
					AK	58.56%
					INDEX YAUDEN	12.47%

V. Pemeriksaan Fisik & Radiologis terhadap BTA

		BTA				
		POS	NEG			
F, R	POS	18	16	34	SENS	90,00%
	NEG	2	47	49	SPES	74,60%
		20	63	83	PPV	52,94%
					NPV	95,92%
					AK	78,31%
					INDEX YAUDEN	64,60%

VI. Pemeriksaan Fisik & Laboratorium (LED) terhadap BTA

		BTA				
		POS	NEG			
F, T	POS	14	14	28	SENS	82,35%
	NEG	3	22	25	SPES	61,11%
		17	36	53	PPV	50,00%
					NPV	88,00%
					AK	67,92%
					INDEX YAUDEN	43,46%

VII. Pemeriksaan Fisik & Tuberkulin terhadap BTA

		BTA				
		POS	NEG			
F, T	POS	10	9	19	SENS	83,33%
	NEG	2	34	36	SPES	79,07%
		12	43	55	PPV	52,63%
					NPV	94,44%
					AK	80,00%
					INDEX YAUDEN	62,40%

VIII. Radiologis & Laboratorium (LED) terhadap BTA

		BTA				
		POS	NEG			
R, L	POS	15	17	32	SENS	93.75%
	NEG	1	23	24	SPES	57.50%
		16	40	56	PPV	46.88%
					NPV	95.83%
					AK	67.86%
					INDEX YOUDEN	51.25%

IX. Radiologis & Tuberkulin terhadap BTA:

		BTA				
		POS	NEG			
R, T	POS	13	8	21	SENS	81.25%
	NEG	3	34	37	SPES	80.95%
		16	42	58	PPV	61.90%
					NPV	91.89%
					AK	81.03%
					INDEX YOUDEN	62.20%

X. Laboratorium (LED) & Tuberkulin terhadap BTA

		BTA				
		POS	NEG			
L, T	POS	9	22	31	SENS	69.23%
	NEG	4	23	27	SPES	51.11%
		13	45	58	PPV	29.03%
					NPV	85.19%
					AK	55.17%
					INDEX YOUDEN	20.34%

XI. Pemeriksaan Fisik, Radiologis & Laboratorium (LED) terhadap BTA

		BTA				
		POS	NEG			
F, R, L	POS	12	11	23	SENS	92.31%
	NEG	1	15	16	SPES	57.69%
		13	26	39	PPV	52.17%
					NPV	93.75%
					AK	69.23%
					INDEX YODEN	50.00%

XII. Pemeriksaan Fisik, Radiologis & Tuberkulin terhadap BTA

		BTA				
		POS	NEG			
F, R, T	POS	9	2	11	SENS	81.82%
	NEG	2	28	30	SPES	93.33%
		11	30	41	PPV	81.82%
					NPV	93.33%
					AK	90.24%
					INDEX YODEN	75.15%

XIII. Pemeriksaan Fisik, Laboratorium (LED) & Tuberkulin terhadap BTA

		BTA				
		POS	NEG			
F, L, T	POS	7	3	10	SENS	87.50%
	NEG	1	16	17	SPES	84.21%
		8	19	27	PPV	70.00%
					NPV	94.12%
					AK	85.19%
					INDEX YODEN	71.71%

XIV. Radiologis, Laboratorium & Tuberkulin terhadap BTA

		BTA				
		POS	NEG			
R, L, T	POS	9	6	15	SENS _z	90.00%
	NEG	1	15	16	SPES	71.43%
		10	21	31	PPV	60.00%
					NPV	93.75%
					AK	77.42%
					INDEX YODEN	61.43%

XV. Pemeriksaan Fisik, Radiologis, Laboratorium (LED) & Tuberkulin terhadap BTA

		BTA				
		POS	NEG			
F, R, L, T	POS	7	2	9	SENS	87.50%
	NEG	1	12	13	SPES	85.71%
		8	14	22	PPV	77.78%
					NPV	92.31%
					AK	86.36%
					INDEX YODEN	73.21%

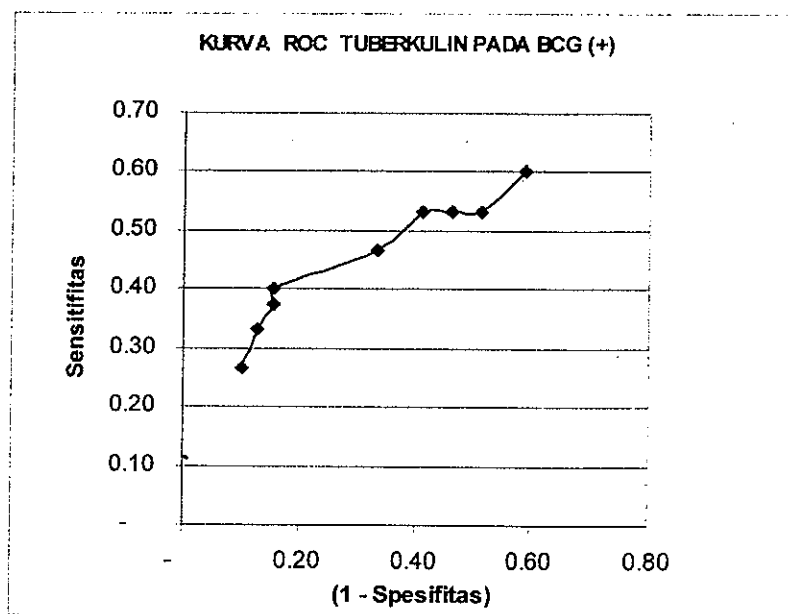
Secara ringkas berbagai kombinasi Kriteria Alternatif tersebut adalah :

Tabel 12. Ringkasan kombinasi Kriteria Alternatif diagnostik untuk TB

No	Kombinasi KA	Sensitifitas	Spesifisitas	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Akurasi	Index Youden
I.	F	76.00%	68.60%	41.30%	90.77%	70.27%	44.60%
II.	R	88.00%	66.28%	43.14%	95.00%	71.17%	54.28%
III.	L	68.00%	40.70%	25.00%	81.40%	46.85%	8.70%
IV.	F, R	52.00%	60.47%	27.66%	81.25%	58.56%	12.47%
V.	F, R	90.00%	74.60%	52.94%	95.92%	78.31%	64.60%
VI.	F, L	82.35%	61.11%	50.00%	88.00%	67.92%	43.46%

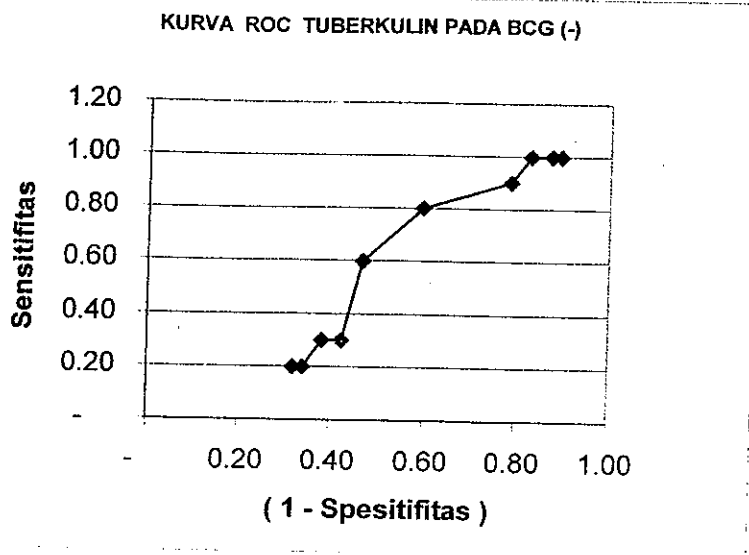
VII	F, T	83.33%	79.07%	52.63%	94.44%	80.00%	62,40%
VIII	R, L	93.75%	57.50%	46.88%	95.83%	67.86%	51.25%
IX	R, T	81.25%	88.00%	61.90%	91.89%	81.03%	62.20%
X	L, T	69.23%	51.11%	29.03%	85.19%	55.17%	20.34%
XI	F, R, L	92.31%	57.69%	52.17%	93.75%	69.23%	50.00%
XII	F, R, T	81.82%	93.33%	81.82%	93.33%	90.24%	75.15%
XIII	F, L, T	87.50%	84.21%	70.00%	94.12%	85.19%	71.71%
XIV	F, R, L, T	90.00%	71.43%	60.00%	93.75%	77.42%	61.43%
XV	F, R, L, T	87.50%	85.71%	77.78%	92.31%	86.36%	73.21%

Kurva ROC dari berbagai ukuran tuberkulin pada penderita yang BCG (+) adalah :



Gambar 19. Kurva ROC tuberkulin pada kelompok BCG (+)

Dari kurva *Receiver Operator Characteristic* (ROC) pada kelompok BCG (+) didapat sensitifitas dan spesifisitas terbaik pada diameter tuberkulin 16 mm (sensitivitas 40 % dan spesifisitas 80 %)



Gambar 20. Kurva ROC tuberkulin pada kelompok BCG (-)

Dari kurva ROC tersebut tampak hasil sensitifitas dan spesifisitas tes tuberkulin terbaik untuk kelompok penderita dengan BCG (-) pada penelitian ini adalah diameter 9 mm (sensitivitas 80% dan spesifisitas 40%).

BAB V

PEMBAHASAN

V.1. KARAKTERISTIK PENDERITA

V.1.1 JENIS KELAMIN

Kami mendapatkan laki-laki dan perempuan hampir sama, wanita lebih banyak ; 60 orang (54,1%) dan laki-laki 51 orang (45,9%), kurang lebih 6:5. Penelitian sebelumnya di kota Semarang (Kusdarmaji,2000) mendapatkan wanita juga lebih banyak ,wanita:laki-laki=32:29 atau kurang lebih 11:10. Peneliti lain Rasmin dan Tanuwiharja mendapatkan laki-laki : wanita = 52,9% : 47,1% atau sekitar 28:25. Yunus dkk mendapatkan laki-laki : wanita = 52,6%: 47,4% atau sekitar 11:10. Sedangkan Bernida juga mendapatkan laki-laki lebih banyak (53% : 47% atau sekitar 28:25).⁴⁵

Trihadi juga mendapatkan laki-laki lebih banyak dari wanita karena aktifitas kerja dan kegiatan sosial laki-laki lebih banyak terutama di negara berkembang sehingga resiko tertular lebih besar.⁴⁶

Tetapi Al-Kawan dkk mendapat proporsi agak berbeda, laki-laki 64% pada penelitian di Riyadh Saudi Arabia (laki-laki: wanita kurang lebih 2:1).⁴³

Primawati juga mendapatkan laki-laki:perempuan=3:2 (Th Primawati) dan Warren dkk pada penelitiannya di RS StLouis mendapatkan pria : wanita= 74 : 25 (hampir 3:1).

Tetapi Long dkk di Kanada 1979-1993 mendapatkan wanita > laki-laki pada TB milier.⁴⁴

Yuliantun 1983 meneliti pada 1920 pasien BP4 Medan mendapatkan kelompok usia 15-50 tahun lebih banyak daripada 50 tahun ke atas, dengan laki-laki lebih banyak dari wanita.³¹

Sedangkan Sardjoeni tahun 1993 di Semarang mendapatkan pada kelompok TB paru wanita lebih banyak (9:7) dan pada kelompok non TB paru/kontrol wanita juga

lebih banyak (8:7). Untuk kelompok TB paru usia 50-59 tahun adalah terbanyak (21,80%) sedangkan pada kelompok Non TB paru usia 40-49 tahun adalah yang terbanyak (33,30%).

Seperti yang peneliti dapatkan bahwa wanita lebih banyak baik pada kelompok penyakit (wanita : laki-laki 30:25) maupun kelompok kontrol/non TB (wanita:laki-laki 30:26). Secara total dan pada tiap kelompok diagnosa (kecuali kelompok diagnosa E/Normal) didapatkan wanita lebih banyak daripada laki-laki, mungkin diakibatkan proporsi penduduk Indonesia bergeser lebih banyak wanita dan penelitian ini lebih banyak dilakukan di perifer/RS tingkat II yang gambaran pasiennya merata serupa kondisi masyarakat. Hasil sensus penduduk Indonesia propinsi Jawa Tengah yang dilakukan Biro Pusat Statistik (BPS) tahun 2000 menunjukkan penduduk Jawa Tengah lebih banyak wanita (9.600.397 orang) dibandingkan penduduk laki-laki (9.511.226 orang) di perkotaan dan pedesaan (wanita : laki-laki = 1,01 : 1,00). Hasil proyeksi Biro Pusat Statistik (BPS) penduduk Jawa Tengah tahun 2003 dimana penelitian ini dilakukan menunjukkan wanita tetap lebih banyak; wanita sebanyak 4.475.100 orang dan laki-laki 4.017.600 orang (wanita : laki-laki = 1,11 : 1,00).. Kami mendapatkan dalam penelitian ini wanita : laki-laki = 60 : 51 orang (wanita : laki-laki = 1,18 : 1,00). Ini mirip dengan proyeksi Biro Pusat Statistik, tetapi tidak ada perbedaan bermakna antara kedua kelompok ini. Berarti TB sekarang tidak hanya menyerang laki-laki karena aktifitas di luar rumah tetapi mulai merata di dalam rumah/lingkungan.^{46,47}

Tetapi Widjanarko pada penelitian di RS Persahabatan Jakarta 1996 mendapatkan laki-laki lebih banyak daripada wanita pada kelompok penyakit TB maupun pada kelompok non penyakit. Pada kelompok penyakit laki-laki : wanita=51,43 : 48,57. Sedangkan pada kelompok non penyakit laki-laki:wanita= 53,30 : 46,70.⁴⁵

V.1.2. UMUR

Umur penderita berkisar antara 15 tahun sampai 59 tahun dengan rerata umur 36,126 tahun Kelompok umur paling banyak terkena TB pada penelitian adalah kelompok usia 20-29 tahun sebanyak 16 orang (29,63%), disusul kelompok umur 40-49

tahun sebanyak 13 orang (11,71%). Ini sesuai dengan beberapa penelitian yang mendapatkan penderita TB paling sering dijumpai pada usia produktif. Dengan meningkatnya umur, resiko tertular TB makin meningkat Bahkan pada kelompok penyakit paru lain yang datang dengan gejala mirip TB dan kelompok 'Normal' kami mendapatkan terbanyak 20-29 tahun kemudian usia 40-49 tahun. Dari dua kelompok terbanyak itu, usia 20-29 tahun (total sampel 32,43%) dan usia 40-49 tahun (total sampel 23,42%), ditambah kelompok kontrol didapat rata-rata usia 30-40 tahun.⁴⁸

Firdaus dan Peetosutan juga mendapatkan di Puskesmas umur pasien terbanyak 25-29 tahun (16,46%) dengan rerata 37,82 (SD13,61) tahun.⁴⁹

Penelitian multisenter selama 2 tahun (1983-1984) di Jakarta, Surabaya, Jogjakarta dan Malang oleh Dewan Penelitian dan Ilmiah IDPI mendapatkan kisaran 15-66 tahun dan laki-laki lebih banyak (2,06:1).³⁴

Umur kelompok penyakit penulis mendapatkan rerata 38,3 (SD 12,80) tahun dengan rentang nilai 15 -59 tahun. Sedangkan kelompok kontrol didapat rerata 33,8 (SD 11,90) tahun dengan rentang nilai 17 – 59 tahun.

Wijanarko mendapatkan di RS Persahabatan rerata umur kelompok penyakit 27,51 (SD 9,4 tahun), dengan rentang nilai 15-59 tahun. Sedangkan pada kelompok non penyakit didapat rerata umur 31,67 (SD 11,43 tahun), dengan rentang nilai 16-58 tahun. Wijanarko mendapat hasil berbeda bermakna pada kedua kelompok ini.⁴⁵

Lapau meneliti di Bekasi 77% penderita TB paru berusia < 45 tahun.dan Yunus meneliti di RS Persahabatan Jakarta 80% penderita TB paru berusia < 40 tahun. Azis tahun 1986 mendapatkan TB pada usia 15-40 tahun.³¹

Ini menunjukkan bahwa sekarang TB tidak hanya menyerang dekade kedua tetapi bergeser, terdapat juga pada dekade keempat, terutama di Semarang. Mungkin juga disebabkan penelitian ini dilakukan di RSUD Kota Semarang sebagai *secondary health care* setelah Puskesmas dimana cakupannya jauh lebih merata dan proporsional menggambarkan kondisi masyarakat rural dan urban, dibanding penelitian Wijanarko di RSUP Persahabatan sebagai RS rujukan paru Kemungkinan lain adalah waktu 7 tahun (1996-2003) membuat penyebaran TB semakin 'merata'. Ini menunjukkan bahwa 80%

TB paru terjadi pada usia produktif. Dikatakan faktor sosial ekonomi juga mempengaruhi kekurangan kalori dan gizi yang rendah.^{45.}

V.1.3. STATUS VAKSINASI BCG

BCG adalah strain *M. bovis* yang dimodifikasi. BCG juga dapat membangkitkan imunitas umum dan spesifik terhadap tumor dengan merangsang sistem retikuloendotelial tapi belum jelas efek primer atau sekunder dari aktifitas sel T.^{9.}

Pada penelitian ini jumlah yang di-BCG 55 orang (49,55% total sampel). Jumlah ini diakibatkan tempat penelitian di RS tingkat II (RSUD Kota Semarang) yang pasiennya sebagian berasal dari perifer Semarang dengan tingkat pendidikan dan sosial ekonomi minim mempengaruhi kesadaran vaksinasi. Selain itu jumlah sampel yang usia lebih dari 50 tahun ada 13 orang (11,71% total sampel). Mereka tidak mendapat vaksinasi BCG karena program vaksinasi BCG baru dimulai pemerintah sekitar tahun 1952. Umumnya vaksinasi dilakukan sebelum usia 5 tahun.^{50.}

Pada kelompok yang divaksinasi BCG : jumlah kelompok Penyakit Non TB dan kelompok 'Normal'(kelompok diagnosa D+E) jumlahnya lebih besar daripada kelompok TB BTA (+) (kelompok A) atau kelompok TB BTA (-) (kelompok B) (=50%:26%:20%).

Pada kelompok yang tidak divaksinasi BCG : penderita TB BTA (+) (kelompok diagnosa A) lebih sedikit dibanding TB BTA (-) (kelompok diagnosa B) (=16%:35%). Meskipun TB BTA (-) dapat mencakup penderita yang dulu disebut kriteria TB tersangka dan harus dievaluasi/terapi adjuvantivus 3 bulan, proporsi pada kelompok yang diBCG dan tidak diBCG ini menggambarkan bahwa terdapat jumlah BCG meningkat dan jumlah TB terutama TB BTA (+) menurun.

Kelly dkk mendapatkan di Irlandia pada pengamatan tahun 1986 dan 1991 bahwa BCG melindungi terhadap TBC.^{51.} Dikatakan oleh Stevens dkk BCG juga hanya memproyeksi 13-26 % terhadap kasus Multi Drug Resistant (MDR)⁵² Tetapi sampai saat ini belum ada vaksin BCG yang mempunyai daya proteksi 100%.^{51.}

BCG juga akan meningkatkan kepositifan tes tuberkulin. Adanya hubungan linear antara ukuran tuberkulin dan skar BCG diteliti pada 15489 pengungsi 1984-1994.⁵³ Stevens tahun 1996 mendapatkan efektifitas BCG 13-26% melindungi terhadap terjadinya *Multi Drug Resistant (MDR)*. Pada penelitian ini MDR tidak diperiksa karena kasusnya adalah kasus TB baru dan karena faktor biaya.⁵¹

V.1.4. STATUS NUTRISI

Pada TB BTA (+) tampak nutrisinya lebih buruk (kisaran 80-96,55%, dengan rerata 86,075(SD 4,82%) dibandingkan kelompok TB BTA (-) (kisaran 80,37-100%, dengan rerata 87,32 (SD 5,030%). Pada kelompok kontrol: kelompok penyakit paru Non TB (D) dan kelompok 'Normal' (E) status gizinya lebih baik. Pada kelompok penyakit paru non TB didapat kisaran 80,78-120% dan rerata 88,54 (SD 8,220%), sedangkan pada kelompok 'Normal' didapat kisaran 80,7-120% dan rerata 87,57 (SD 7,130)%. Ini menunjukkan bahwa TB lebih sering menyerang dan mengakibatkan status nutrisi yang rendah.⁵⁴

V.1.5. PEMERIKSAAN FISIK

Kelompok penyakit paru non TB dari sejumlah 34 orang (30,63% total sampel) kami mendapatkan terbanyak bronkitis 9 orang (8,11%) kemudian faringitis dan pneumonia lobaris masing-masing 6 orang (5,41%). Berbeda dengan penelitian tahun 1986 di RS Persahabatan mendapatkan untuk kelompok penyakit paru non TB diagnosa Bronkopneumonia 2,1%, bronkiektasis 2,1% dan bekas TB paru 8,3%.³¹

Diagnosis TB ditegakkan berdasarkan: gambaran klinik, pemeriksaan fisik, radiologik dan laboratorium.^{8,28,29,30}

Manifetasi klinis terbanyak adalah di paru \pm 90%. Gejala dan tanda klinis TB dapat tidak khas, biasanya: lesu, anoreksia, berat badan menurun, demam tidak tinggi yang berlangsung lama. Pada pasien yang gejala/tanda klinis tak ada TB dapat terdeteksi

dengan diketahui kontak TB, uji tuberkulin, rontgen dan biakan TB yang positif^{6,17,36,55,56,57}.

Sedangkan diagnosa TB paru tersangka menurut kriteria WHO: klinis, Ro sesuai TB paru tetapi bakteriologik mikroskopik (-). Kriteria menurut ATS: klinis, Ro sesuai TB paru tetapi bakteriologik biakan (-) dan atau prosedur diagnostik belum selesai, jadi hanya merupakan diagnosa kerja. Sedangkan Bagian Pulmonologi FKUI/RS Persahabatan mendefinisikan: klinis, Ro sesuai TB paru tapi bakteriologik mikroskopis dan biakan (-) dan atau prosedur diagnostik belum selesai, jadi hanya merupakan diagnosa kerja.³¹

Klasifikasi TB paru menurut WHO 1964: dasar klasifikasi adalah ditemukannya BTA dalam sputum penderita, kasus TB paru bila ditemukan BTA dalam sputum. TB paru tersangka (suspek TB) bila klinis, Ro sesuai TB paru tetapi tidak ditemukan BTA dalam sputum

Sedangkan Yulianti pada penelitiannya di BP4 Medan 1983 mendapatkan mayoritas gejala adalah batuk > 4 minggu dan atau hemoptoe dengan Rontgen sesuai TB.³¹

Gejala sistemik *flu illness* pada TB paru didapat 90%, TB tersangka 90%, non TB 17% dan bekas TB 75%. Keringat malam pada TB paru didapat 61%, TB tersangka 58%, non TB 0% dan pada bekas TB 50%. Nafsu makan menurun pada TB paru 42%, TB tersangka 48%, non TB 67% dan bekas TB 50%. Demam didapat pada kelompok TB paru 29%, TB tersangka 35%, non TB 50% dan bekas TB 50%.³¹

Azis tahun 1986 mendapatkan gejala batuk > 4 minggu pada kelompok TB paru, TB tersangka, Non TB dan bekas TB semuanya 100%. Hemoptoe pada kelompok TB paru 39%, TB tersangka 44%, non TB 50% dan bekas TB 75%. Nyeri dada pada kelompok TB paru 45%, TB tersangka 42%, non TB 50% dan bekas TB 25%. Sesak nafas pada TB paru 16%, TB tersangka 19%, non TB 50% dan bekas TB 25%.³¹

Dalam penelitian ini kami dapatkan pada kelompok kriteria diagnosa TB BTA (+) (A+C) dan kelompok kriteria diagnosa TB BTA(-) (B+F) gejala terbanyak adalah : batuk, disusul riak, sesak nafas dan keringat malam. Pada kelompok BTA (+) total

penderita dengan 4 gejala terbanyak : 75 orang (67,57%). Sedangkan pada kelompok kriteria diagnosa dengan BTA (-) sebanyak 77 orang (69,37%)

Pada kelompok 'normal'/'sehat' hampir semua datang dengan tidak bergejala, hanya 1 orang (0,009%) beriak, tetapi tanpa gejala lain.

Pada kelompok 'Penyakit Paru lain' ditemukan gejala batuk, riak, sesak nafas dan berat badan menurun sebanyak 89 orang (80,18%).

Ini berarti ditemukan perbandingan hampir sama dari gejala pasien saat masuk RS baik dari kelompok BTA (+), BTA (-) dan penyakit paru lain (67,57%:69,37%:80,18%) hampir 1:1:1. Berarti gejala klinis (*symptom*) sangat tidak khas membedakan TB dan bukan tanpa pemeriksaan lain

Didapat pada kelompok TB BTA (+) (A,C) pemeriksaan fisik (+) sebanyak $19+0=19$ orang (17,12%), sedangkan pada TB BTA (-) (B,F) pemeriksaan fisik (+) sebanyak 16 orang (14,41%). Sedangkan pada kelompok Penyakit paru non TB dan kelompok Normal (D,E) didapat pemeriksaan fisik (+) $10+1=11$ orang (9,91%). Ini berarti pada kelompok TB BTA (+) dan TB BTA (-) (dimana kelompok penyakit paru lain dan kelompok Normal termasuk dalam TB BTA -) pemeriksaan fisik dapat membedakan.

Di IKA-FKUI/RSCM diantara 403 kasus TB yang diteliti terdapat 125 kasus. (31%) dengan biakan *Mycobacterium tuberculosis* positif, 81,6% dengan gejala demam, 78,4% dengan batuk-batuk, 68% dengan keringat malam, 74,7% dengan anoreksia, 67,1% dengan berat badan turun dan 57% dengan malaise dan 48,7% keringat malam.^{36,58.}

Pada 115 kasus yang telah terbukti positif biakan basil TBnya demam ditemukan pada 93,9%, batuk 93,9%, anoreksia 87,8%, keringat malam 48,7%, malaise 46% dan Berat badan menurun 77,4% .^{36.}

Pada penelitian ini tampak pemeriksaan fisik kelompok TB BTA (+) (kelompok diagnosis A,C) lebih jelas daripada kelompok TB BTA (-) (kelompok diagnosis B,F). Dengan sendirinya pada kelompok 'Normal'(E) dan kelompok penyakit paru Non TB (D) pemeriksaan fisiknya lebih banyak negatif/tidak mendukung TB.

Berbeda dengan TB milier gejala traktus respiratorius hanya tampak pada 76% pada pasien milier batuk disebabkan kelenjar yang membesar dan menekan bronkus dan 42% pada non milier., tetapi batuk dan kelemahan umum merupakan gejala utama. Secara keseluruhan gejala yang biasanya tampak pada pasien TB non milier (*malaise*, batuk, keringat malam, sesak nafas, riak, nyeri dada, *hemoptoe*) dan tanda (demam, BB turun, limfadenopati, organomegali) jumlahnya lebih sedikit dibanding gejala dan tanda pada pasien TB milier.^{30,31,58.}

Penelitian TB milier di Arab Saudi gejala terbanyak : demam dan berat badan menurun. Gejala klinis di sana hanya 28% dari kasus.⁶⁵ Sedangkan Firdaus dan Peetosutan mendapat keluhan tersering: batuk > 4 minggu 100%, saki dada 84,9%, febris 63,5% dan hemoptoe 42,9%,Gejala terbanyak batuk, panas dan sakit dada (13,72%).^{50.}

Limfadenopati hanya didapat 9 orang (8,11%) dari keseluruhan 111 sampel. Dari jumlah itu 2 orang (1,8%) pada TB BTA (+) dan 7 orang (6,31%) pada TB BTA (-).

Dikatakan frekuensi limfadenopati dan limfadenitis supurativa meningkat dengan makin mudanya usia.^{50.} Haimi dan Zaharia mendapatkan limfadenitis pada anak terbanyak *M. avium-intraellulare complex* (48% populasi) dengan hasil tes tuberkulin diameter 15,5 mm. Disusul *M. haemophilum* (41%) dengan diameter 14,5 mm. *M. simiae* (7%) dengan diameter 20 mm dan terakhir *M. scrofulaceum* (3%) dengan diameter 23 mm. 59% kasus berdiameter 15 mm. Jadi penilaian limfadenitis dengan Mantoux (+) lihat insidens TB di negara tersebut, bila insidens rendah maka kemungkinan infeksi Mikobakterium non TB lebih besar.^{33,59.}

Ini menunjukkan limfadenopati (limfadenitis TB?) tidak selalu menyebabkan BTA (+), atau dapat juga limfadenopati tersebut karena penyakit lain.

V.1.6. PEMERIKSAAN PENUNJANG

V.1.6.1. PEMERIKSAAN RADIOLOGIS

Pemeriksaan radiologis paru mempunyai sensitifitas 88% pada penyakit TB paru walaupun demikian masih memiliki keterbatasan-keterbatasan (faktor kesalahan $\pm 25\%$) antara lain masalah sulitnya interpretasi/pembacaan foto.^{17.}

Penelitian tahun 1964 tersebut mendapatkan juga indurasi rata-rata sebesar 18,0 mm pada luas kelainan yang tidak melebihi satu lobus paru dan 16,6 mm pada kelainan yang melebihi satu lobus paru. Di sana ditunjukkan lebih luas kelainan paru dijumpai indurasi reaksi tuberkulin yang lebih kecil. Ini karena dari imunologik suatu infiltrat dibentuk atas dasar agregasi limfosit-IgM-antigen, sehingga pada kelainan infiltrat yang luas memerlukan IgM lebih banyak, sehingga IgM yang diperlukan untuk membangkitkan indurasi tuberkulin relatif akan lebih kurang dari pada yang diperlukan dalam hal luas kelainan infiltrat lebih terbatas. Tetapi dari segi kaverne tidak terdapat perbedaan indurasi dari yang tidak terdapat kaverne (indurasi rata-rata 16,0 mm) dan yang terdapat kaverne (indurasi rata-rata 17,0 mm)^{36.}

Penelitian ini tidak membedakan 1 lobus atau 2 lobus yang terkena secara radiografis tetapi didapat rerata indurasi dari keseluruhan sampel 13,0 (SD 8,83) mm, dengan kisaran 0-43 mm.

Penelitian Susilo di Balai Pemberantasan Penyakit Paru-paru (BP4) Malang terhadap 200 pasien mendapatkan bahwa dahak yang positif pada pemeriksaan mikroskopis diikuti semuanya oleh adanya kelainan yang relevan untuk TB paru. Selain itu derajat kepositifan dahak pada pemeriksaan mikroskopis lebih dapat mencerminkan luas kelainan radiologis daripada besarnya ukuran kaverne.^{60.}

Terjadinya kelainan radiologi lebih cepat pada pasien BTA (-) daripada BTA (+), kecuali ada gejala klinis.^{31.}

Frazer de Pare (1978) berpendapat TB dapat memberi gambar hampir semua bentuk abnormal pada rontgen.^{31.}

Yulianti mendapatkan kelainan rontgen pada TB BTA (+) didapat 13%, dan klainan Rontgen pada Rontgen luas/lanjut sebanyak 8%.^{31.}

Berdasar gambaran radiologis paru dapat diperkirakan kelainan histopatologisnya dan dapat ditentukan kedudukan imunologisnya.³

Dari diagram tampak untuk kasus TB, baik TB BTA (+), TB BTA (-), dan bekas TB gambaran radiologis yang (+) sesuai/mendukung lebih banyak daripada yang (-). Sedangkan untuk kelompok penyakit paru lain dan kelompok 'Normal' gambaran radiologis yang (-)/tidak sesuai TB lebih banyak dari yang (+).

V.1.6.2. PEMERIKSAAN BAKTERIOLOGIS BAKTERI TAHAN ASAM (BTA)

Pemeriksaan bakteriologis lebih spesifik namun kurang sensitif, sedangkan pemeriksaan Ro lebih sensitif namun kurang spesifik. Selain pada *Mycobacterium tuberculosis*, sifat tahan asam juga ditunjukkan oleh kelompok *Mycobacteria* lain (MOTT), sehingga untuk mengetahui dengan pasti bahwa basil yang diperiksa adalah *Mycobacterium tuberculosis* diperlukan pemeriksaan lanjutan seperti kultur atau PCR.¹⁷

Daya mikroskop cahaya biasa sangat terbatas untuk dapat mendeteksi jumlah kuman yang sedikit, dengan mikroskop fluoresen gambaran yang terlihat lebih besar dan lebih jelas karena daya pandang diperluas dan adanya floensensi dari zat warna auramin rhodamin, tetapi pemeriksaan mikroskopik biasa masih dapat diandalkan dalam program kontrol TB karena sederhana, murah, cepat dan mempunyai hubungan yang erat antara positività dengan penularannya. Teknik lain seperti PCR masih mahal dan sulit. Bactec lebih cepat dari biakan Lowenstein Jensen, tetapi lebih mahal dan kontaminasinya lebih tinggi. Pemeriksaan *gas liquid chromatography* kurang praktis, sehingga hanya untuk identifikasi.^{14,17}

Meskipun demikian WHO masih menganut definisi: diagnostik pasti kasus TB adalah pasien yang ditemukan BTA dalam sputumnya, sehingga dapat menjadi sumber penularan dan karena kekerapan *M. atipik* sangat rendah. American Thoracic Society (ATS) memberi definisi TB paru adalah bila ditemukan basil TB biakan (+) pada sputum/jaringan paru. Sedangkan WHO dan PPTI P2M Depkes 1984 mendefinisikan TB tersangka (suspek TB) adalah klinis (+), radiologi (+) sesuai TB tapi BTA sputum tidak

ditemukan, sedangkan menurut ATS dan Klasifikasi TB paru RS Persahabatan TB tersangka adalah semua pasien dengan kemungkinan TB paru belum dapat disingkirkan dan upaya diagnostik belum selesai, baik sesudah atau sebelum diberi OAT. Setelah upaya diagnostik selesai digolongkan TB paru, bekas TB paru atau bukan TB.³¹

Pada pemeriksaaan BTA secara mikroskopik dengan pengecatan ZN didapat 25 pasien (22,52%) BTA (+) dan 86 pasien (77,47%) BTA (-). Ini sesuai dengan penelitian yang menyatakan hanya 30-70% kasus TB paru menunjukkan BTA (+) dan sebagian besar (-). Kusdarmaji mendapatkan di RSDK tahun 2000 BTA (+) = 40%. Sedangkan Green Baum mendapatkan BTA (+) 52% (dengan caverne) dan 32%(dengan infiltrat).

Yulianti meneliti pada 1920 pasien BP4 Medan tahun 1983 mendapatkan TB BTA (+) 27%³¹.

Penelitian Sidharma Husada dan Erwin Peetosutan di RS Persahabatan Jakarta 1972 mendapatkan dari 200 pasien rawat jalan dan inap terdapat 84 sediaan BTA (+) (42%) terdiri dari 5 sediaan (2,5%) positif semu (*false positive*) dan 79 sediaan (39,5%) positif benar (*true positive*). Sedangkan 116 sediaan (58%) BTA (-) yang terdiri 13 sediaan (6,5%) negatif semu (*false negative*) dan 66 sediaan (33%) negatif benar (*true negative*)^{57,58}. Hendrokusumo mendapatkan di UPF Paru RSUD Sutomo Surabaya (1991) sensitifitas BTA 63,4% dan spesifisitas 92%, sedangkan Margono (1997) mengemukakan kepositifan BTA pada keadaan paling ideal maksimal 60%.²⁰

Zul Dahlan mendapat BTA (+) 30-70% dan urutan diagnostik dalam diagnostik TB : klinis, Ro, pemeriksaan lain, bakteriologik, dengan nilai diagnostik terakhir lebih baik daripada sebelumnya.⁶ Sedangkan Firdaus Iskandar mendapat BTA (+) 31,42% kasus dengan sensitifitas BTA 78,7%, dengan memakai biakan sebagai baku emas didapat sensitifitas 75,7% dan spesifisitas 98,4%⁴⁹.

Setyakusuma mendapatkan sensitifitas BTA 10% dan spesifisitas 90-94%, sedangkan biakan sensitifitasnya 18-20% dan spesifisitas 100%. Kwatkowska medapat sensitifitas kultur sputum 42,1 %.

Berbeda dengan 21 jenis pemeriksaan lain (serologi) yang mendapatkan hasil jauh lebih baik. Bactec mempunyai sensitifitas 99-100% dan spesifisitas 99,7-100%. PCR pada pasien sputum BTA (+) didapat sensitifitas dan spesifisitas 90%, sedangkan

sensitifitas 46-70%. Tes Mycodot dengan antigen LipoArabinoMannan(LAM) untuk mendeteksi anti Mycobacterium dalam tubuh manusia sensitifitasnya 56% dan spesifisitas 94%. Tes Peroksidase Anti Peroksidase (PAP) untuk menentukan Imunoglobulin anti TB, didapat Handoyo dkk (1987) sensitifitasnya 98,31% dan spesifisitas 94,17%, sedang Prajoko (1991) mendapat sensitifitas 56,25% dan spesifisitas 48,11%. Teknik imunokromatografi untuk mendeteksi IgG anti TB mempunyai sensitifitas 60-80% dan spesifisitas 70-95%. Sundari mendapatkan tes ICT di Bandung sensitifitas 90% dan spesifisitas 86,67%, sedangkan peneliti sebelumnya sensitifitas 60,58-81,5% dan spesifisitas 95-199%.^{7,45,60.}

Pembahasan dari segi pemeriksaan dahak secara mikroskopis menunjukkan dari penelitian di Malang tersebut bahwa dijumpai indurasi reaksi tuberkulin rata-rata sebesar 17,0 mm pada golongan yang menunjukkan kepositifan dahak lemah (11-20 BTA/seluruh sediaan) dan 17,1 mm pada golongan dengan kepositifan dahak kuat (5 atau lebih BTA/lapangan pandang). Dengan kata lain tidak ada perbedaan indurasi rata-rata reaksi tuberkulin. Bahkan bila dipakai biakan sebagai baku emas dijumpai indurasi rata-rata reaksi tuberkulin sebesar 16,9 mm pada golongan dengan kepositifan dahak lemah dan sebesar 17,0 mm pada golongan dengan kepositifan dahak kuat (berarti juga tidak didapat perbedaan indurasi rata-rata reaksi tuberkulin). Penelitian lebih lanjut mendapatkan pasien TB dengan dahak (+) menunjukkan bahwa 1,5-2,9% mempunyai indurasi di bawah 10 mm, dan tidak terdapat korelasi antara besarnya indurasi rata-rata reaksi tuberkulin dengan luas kelainan non-kavernous di paru. Tidak dijumpai korelasi antara besarnya indurasi rata-rata reaksi tuberkulin dengan derajat kepositifan dahak pada pemeriksaan mikroskopis dan biakan. Ini karena secara imunologis hasil yang ditemukan

pada pemeriksaan mikroskopis maupun pada biakan tidak diikat Imunoglobulin maupun limfosit-T.⁴⁴

Penelitian pada TB milier di Arab Saudi selama 7 tahun mendapatkan BTA sputum (+) sebanyak 23%. Rasyid mendapatkan bahwa hanya 30-70% seluruh kasus TB paru yang dapat didiagnosis secara bakteriologik.³³

Penelitian kami mendapatkan BTA (+) 25 pasien (22,52% total sampel) dan ini tidak berbeda dengan penelitian sebelumnya. BTA (+) dengan sendirinya terdapat banyak pada kelompok diagnosa TB BTA (+) (kelompok diagnosa A,C) dibanding kelompok diagnosa TB BTA (-) (kelompok B,D,E,F). Seperti halnya penelitian di Malang kami mendapatkan diameter tuberkulin pada TB BTA (+) tidak berbeda jauh, yaitu $17,2 \pm 9,97$ mm.

Meskipun demikian Dewan Penelitian dan Ilmiah IDPI menyarankan kelompok TB paru BTA (-) /TB tersangka dengan Rontgen (+) dan BTA (-) berupaya diobati karena 48%nya akan *breakdown* menjadi BTA (+) dalam 1 tahun bila tidak diobati.^{31,34}

V.1.6.3. LABORATORIUM

V.1.6.3.1. LAJU ENDAP DARAH (LED)

Di negara dengan prevalensi TB yang tinggi sebenarnya tes tuberkulin dan Laju Endap Darah (LED) tidak direkomendasikan untuk skrining TB aktif. Di Pakistan skrining terhadap calon petugas medis mendapatkan LED > 20 mm sebanyak 10% sampel, sedang tes tuberkulin (+) pada 44%, tetapi dalam *follow up* 1 tahun tidak ada yang menjadi TB aktif.⁶¹

Untuk LED I/II peneliti terdahulu mendapatkan pada kelompok TB tersangka rerata 41/81 (SD 12/25) mm, dengan kisaran 23/46 – 92/180 mm. Untuk bekas TB didapat rerata $48/96 \pm 29/58$ mm dengan kisaran 24/48 – 92/180 mm. Pada kelompok non TB didapat rerata 58/116 (SD 18/36) mm dengan kisaran 37/74 – 76/130 mm. Pada kelompok TB paru didapat rerata 39/76 (SD 12/24) mm, kisaran 23/46 – 70/140 mm.³¹

Pada penelitian ini didapatkan peningkatan LED sebanyak 68 orang (61,26% total sampel), terdiri dari kelompok penyakit (kelompok diagnosis A,B,C,F) 34 orang (50%) dan kelompok kontrol (kelompok diagnosis D,E) 34 orang (50%). Kami juga mendapatkan LED I rerata 30,39 (SD 24,540) mm, dengan kisaran 2-120 mm.

V.1.6.3.2. ANEMIA

Anemia ($Hb < 10$) pada penelitian militer di Arab Saudi hanya terdapat pada 66% kasus, limfopeni ($< 1,5 \times 10^9 / l$) pada 89% kasus, Albumin (< 25 mmol) pada 87% kasus, ALP meningkat pada 80% kasus dan LED meningkat (> 40 mm) pada 100% kasus.⁶²

McGregor tahun 1975 mendapat anemia normokrom normositer, leukosit normal atau meningkat sedikit (6000-12000), hitung jenis bergeser ke kiri, LED meningkat.³¹

Sardjoeni mendapatkan pada penelitiannya 1993 kadar Hb normal 46,88% populasi dan yang anemia ($Hb < 10$ g/dl) 53,12%, Albumin normal 46,88% dan yang rendah 53,12%, Globulin normal 47,75% dan yang tinggi 56,25%, dimana selain LED yang meningkat karena keadaan yang meningkatkan penggumpalan dan perlekatan sel akibat adanya makromolekul dengan konsentrasi tinggi dalam plasma sehingga mudah terjadi rouleaux. Sardjoeni juga mendapatkan pada TB sputum BTA (+) semuanya 100% Rontgen (+) mendukung TB.

Pada penelitian ini kami mendapatkan kisaran Hb 9,9-15,8 g/dl dengan rerata 13,05 (SD 1,383) g/dl, secara sepintas masih lebih baik dibandingkan penelitian terdahulu, mungkin ini karena kami membatasi kriteria inklusi RBW 80-120%, demi akurasi tes tuberkulin, secara tidak langsung menjaring responden dengan Hb lebih baik.

Dari segi Hb didapatkan pada kelompok TB tersangka rerata 9,9 (SD 1,1) g/dl dengan kisaran 6,3-13,0 g/dl. Pada kelompok bekas TB didapat rerata 11,4 (SD 0,8) g/l, kisaran 10,3-13,0. Pada kelompok non TB didapat rerata 7,9 (SD 0,7) g/dl, kisaran 6,3-13,0 g/dl. Dan kelompok TB paru didapat rerata 9,9 (SD 1,0) g/dl, kisaran 6,3-13,0 g/dl.¹²⁸

Dari tabel 2x2 didapat sensitifitas anemia tidak baik (27,78%) tetapi spesifisitas cukup baik (64,52%) berarti faktor anemia (dengan *cut-off point* Hb 12 g/dl) untuk diagnostik TB tidak baik sedangkan untuk skrining cukup memadai.

V.1.6.3.3. LIMFOSITOSIS

Peneliti lain mendapatkan hitung jenis bergeser ke kiri pada kelompok TB tersangka 35%, bekas TB 0%, non TB 25% dan TB paru 42%.³⁹

Kami mendapatkan limfositosis sebagian besar negatif/tidak terjadi peningkatan limfosit baik pada kelompok TB (BTA positif dan negatif) maupun pada kelompok kontrol (kelompok penyakit paru lain dan kelompok 'normal')

Dari tabel 2x2 kami dapatkan sensitifitas limfositosis dari hitung jenis $1/25=4\%$ dan spesifitas $84/86 = 97,67\%$.

Demikian juga dengan limfositosis (*cut-off point* 45) kami mendapatkan sebagai skrining cukup baik karena spesifitasnya 97,67%, sedangkan sensitifitasnya hanya 4,00%.

V.1.9. TES TUBERKULIN

Selama dan setelah terapi TB ukuran dan stabilitas reaksi tuberkulin relatif sama. Ukuran tersebut ditentukan oleh kondisi individual termasuk saat diagnosa TB dan status imunisasi BCG.⁹¹ Besarnya densitas reaksi tuberkulin ternyata tidak berhubungan dengan beratnya infeksi TB dikemukakan Borgdorff. Densitas reaksi terhadap PPD RT-23 tidak berhubungan dengan luasnya infeksi TB meskipun masih berkorelasi unruk kisaran diameter tuberkulin 6-11 mm.⁸⁹

Mungkin dapat diartikan bahwa paparan infeksi TB di Indonesia (Semarang) yang endemis tidak cukup melindungi dibanding manfaat BCG, apalagi beberapa penulis mengatakan efek proteksi BCG menurun seiring dengan pertambahan usia.(Besser, San Diego).⁶⁵

Perubahan klinis dari subklinis (TB laten) menjadi klinis pada kelompok tuberkulin (-) dan perubahan diameter tuberkulin setelah dan sebelum terapi tidak kami ikuti karena keterbatasan waktu. Idealnya dilakukan penelitian lanjutan untuk ini.

Karen meneliti pada 624 sekolah di USA, yang tuberkulinnya (+) sebanyak 3,1% dari seluruh mahasiswa dan pada mahasiswa internasional 22,9% tuberkulinnya (+).⁹⁰

Kami mendapatkan pada kelompok diagnostik E (normal) dari 17 tenaga medis (perawat dan coAss) 11 orang tuberkulinnya (+) (=64,71%), lebih tinggi dari penelitian Karen di USA karena Indonesia daerah endemis TB. Sensitifitas tuberkulin dikatakan juga meningkat sebanding dengan perjalanan ke daerah dengan insiden TB yang tinggi, sehingga meningkatkan infeksi TB laten.⁹¹

Di antara kasus TB di Bagian IKA FKUI/RSCM 65% ditemukan berkat uji tuberkulin yang dilakukan secara rutin, 25% karena TB berat dan TB dengan gejala yang jelas, sedangkan 10% karena dicurigai TB berdasarkan kontak dengan penderita TB aktif. Pada anak TB didapat tuberkulin (+) sebesar 65% dan 22% anergi karena TB berat.³⁰

Hasil yang kami dapatkan kepostifan 42,34 % total sampel dan 63,64 % pada orang 'normal', mirip dengan penelitian tersebut, menyiratkan bahwa sebagian besar kontak TB terjadi ketika sampel masih anak-anak.

Dikshit dan Surendra Singh mendapatkan hanya 65% uji Mantoux positif pada penderita TB paru dan 40% pada meningitis TB⁴⁰. Ditemukan juga prevalensi tes tuberkulin (+) laki-laki = wanita pada kelompok umur < 15 tahun, sedangkan untuk kelompok umur > 15 mm : laki-laki > wanita. Maxwell mengatakan bahwa TB aktif 98% test Mantouxnya (+).^{8,92,93}

Kami mendapatkan wanita : pria pada kelompok TB = 30:25 orang karena total sampel kami wanita juga lebih banyak, yaitu wanita:pria = 60:51 orang.

William dan Lynn mendapatkan di Amerika Serikat orang yang kontak (sekitar) penderita TB paru, hasil tes tuberkulinnya mempunyai sensitifitas 89%, spesifisitas 36%, nilai ramal positif 26%, dan negatif semu 10%.⁴⁵ Peneliti lain mendapatkan positif palsu 2-5%.²⁶

Rathi dkk mendapatkan prevalensi tes tuberkulin di antara kontak serumah dengan penderita BTA (+) 49,4%. Tuberkulin juga dipakai untuk menentukan penyebaran TB dari kelompok yang kontak dekat misal 1 rumah.⁹⁴

Adanya indurasi > 15 mm pada tes tuberkulin dianggap karena kontak TB jauh lebih bermakna membuat indurasi sebesar itu daripada sekedar karena vaksinasi BCG.

Penelitian di Filipina, Saudi, Ethiopia dan Kenya mendapatkan *cut-off point* 10mm.¹⁰⁸ Di Alaska Eskimo diameter indurasi terbanyak 20 mm.⁴²

Faktor pembacaan dikemukakan pada penelitian Singh dkk tahun 2002 bahwa pengukuran yang dibuat pada 72 jam lebih besar 1,7 mm dari hasil pembacaan rata-rata 48 jam sehingga hasil (+) lebih banyak pada pembacaan 72 jam, sehingga Singh menyarankan pembacaan pada 72 jam karena pada 48 jam banyak yang negatif palsu.⁹¹

Kami mendapatkan dari 111 orang sampel 47 orang (42,34% total sampel) tes tuberkulinnya (+) dan kami membaca hasil tes tuberkulin setelah 72 jam sesuai prosedur literatur dan kebiasaan di RS tempat penelitian dilakukan untuk menghindari negatif palsu tersebut.

Dikatakan untuk orang yang kontak dengan penderita (sekitar penderita) tes tuberkulin mempunyai sensitivitas 89%, spesifisitas 36%, nilai ramal positif 26% dan negatif palsu 10%.⁴⁴ Bailey dkk dalam penelitiannya mendapatkan sensitifitas pada orang yang kontak TB sebesar 89%, spesifisitas 36%, nilai ramal positif 26%, negatif semu <10%.⁹⁵

Kami mendapatkan pada penelitian ini, kelompok 'normal' yang beresiko kontak dengan TB (kelompok E yang berasal dari CoAss, perawat dan pengantar penderita) didapat hasil tes tuberkulin (+) pada 14 orang dari 22 sampel (kepositifan 63,6 %). Ini agak tinggi dibanding penelitian di atas yang dilakukan di USA terhadap mahasiswa internasional karena Indonesia adalah endemis TB dan sampel adalah kelompok medis yang terpapar tapi secara klinis sehat. Rathi dkk hanya mendapatkan prevalensi tes tuberkulin di antara kontak serumah dengan penderita BTA (+) 49,4%. Tuberkulin juga dipakai untuk menentukan penyebaran TB dari kelompok yang kontak dekat misal 1 rumah.⁵⁹ Kami mendapatkan pada kelompok diagnostik E yang kontak penderita TB, yaitu 17 tenaga medis (perawat coAss), 1 orang pasien dan 4 orang pengantar pasien dan (total 22 sampel) didapat tes tuberkulin (+) 11 orang tenaga medis (=64,7%). Dari 4 orang pengantar pasien dan 1 pasien tersebut didapat tuberkulin (+) 3 orang (=60%). Ini lebih tinggi dari penelitian di USA dan Pakistan di atas.⁶² Agaknya ini perlu penelitian dengan sampel yang lebih besar dan multisenter.

Sensitifitas pada TB laten (asimtomatik) tidak diketahui, diperkirakan sampai 95%, sedangkan spesifisitasnya bervariasi tergantung reaksi silang dan daerah geografisnya, diperkirakan di USA 98-99%. Ukuran median diameter 16-17 mm, beberapa kurang dari 10 mm.⁶³

Pada kelompok 'normal' (kelompok diagnostik E) tersebut kami dapatkan Klinis (-), BTA (-) dan Radiologis (-). Dari 14 orang dengan tuberkulin (+) tersebut didapat BTanya (-) dan dari 7 orang dengan tuberkulin (-) didapat BTanya juga (-), sehingga dari total 22 sampel kelompok diagnostik E semuanya BTA (-) dan tidak ada yang BTA (+). Ini sulit dianalisa sensitifitas dan spesifisitasnya karena tingginya reaksi silang dan faktor endemis, apalagi tidak adanya pengamatan berkesinambungan setelah jangka waktu tertentu terhadap sampel itu, apakah secara klinis menjadi manifes.

Schwartzman menemukan bahwa Rontgen masih lebih murah dan tuberkulin kurang efektif untuk skrining imigran ke Kanada.⁶⁴ Dikatakan besarnya penularan sebanding dengan luasnya kelainan paru dan sebanding dengan kepositifan tuberkulin pada 1 populasi yang kontak dengannya.^{8,16}

Infeksi lain didapat Besser dkk pada 1/3 anak San Diego yaitu terkontaminasi *M. bovis* dari susu dan keju. Terdapat median indurasi 13 mm (kisaran 10-27mm) dan dari hasil ini ternyata tak ada hubungan antara lama menerima BCG dengan ukuran imunitasi.⁶⁵

Reaksi silang penyebab tuberkulin (+) menurut Pollock dan Anderson 1997 ada 11 spesies, diantaranya : *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum* (46% dari jumlah isolat), *M. terrae complex* (39% isolat), didapatkan sensitifitas tuberkulin 80-85% dan spesifisitas 98-99%.²³

Cohn merekomendasikan 10 mm untuk kasus TB pada orang asing, sedangkan untuk orang yang kontak TB lama / HIV positif direkomendasikan 5 mm.²⁴ Lotte (1971) mengatakan orang dengan uji tuberkulin > 18 mm adalah TB aktif. Beiker (1966) mengatakan tes Mantoux sesudah vaksinasi BCG bervariasi 0-20 mm.¹⁶

Tetapi indurasi 0-19 mm dapat juga tergantung dosis, pabrik pembuat dan metode penyimpanan.⁶⁶ Mayoritas indurasi adalah 18 mm (10-23mm) seperti diteliti Kim, dkk.⁶⁷

Lincoln dan Rahajoe berpendapat tes Mantoux 15 mm adalah infeksi alami. Gunardi Santosa mendapatkan dari 115 pasien TB dengan parut BCG yang indurasi 0-9 mm=2,6%; 10-14mm=13,1%; 15-20 mm=33,9%; dan >20mm=50,4%.¹⁶

Penelitian di Malang pedesaan tahun 1964 pada 165 pasien di atas 15 tahun dengan dahak BTA (-) mendapatkan kisaran 2-29 mm dengan indurasi rata-rata 16,94 mm, terbanyak penderita dengan indurasi rata-rata 20-21 mm.³⁶

Di daerah pedesaan Malang pada pasien dengan dahak (+) didapatkan kurva unimodal dengan kisaran indurasi 12-29 mm, indurasi 19,6 mm dan puncak kurva dijumpai pada 18-19 mm. Sedangkan penelitian di daerah perkotaan (kotamadya) mendapatkan kurva unimodal dengan kisaran 10-23 mm, indurasi rata-rata 17,1 mm dan puncak kurva dijumpai pada indurasi 14-15 mm. Penelitian ini juga mendapatkan indurasi rata-rata pada proses infiltrat dengan dahak (-) masih terdapat di atas 16 mm.³⁶

Penelitian Handoyo di Malang menemukan hal yang hampir sama dengan penelitian kami di Semarang; diameter indurasi pada kelompok yang telah diBCG 12,7 mm, pada kelompok Rontgen (+) sputum (+) (kelompok TB BTA+) diameternya 19,3 mm. Pada kelompok Rontgen (+) sputum (-) (kelompok TB BTA -) diameter indurasi 17,2 mm. Dan pada kelompok Rontgen (-) Tuberkulin (+) (bekas TB/TB tersangka) didapat indurasi 17,1 mm.³⁴

Janis dan Allen mendapatkan pada pasien dirawat di RS 20% berindurasi > 10 mm, 2% berindurasi 5-9 mm, 34% sebesar 10-15 mm dan 66% sebesar > 15 mm. Rata-rata indurasi 19 mm (10-34% sampel). Dari itu semua didapat sensitifitas tuberkulin 80%, spesifisitas 80%, nilai ramal positif 50%, nilai ramal negatif 94%, dengan baku emas PPD.⁶⁷

Tetapi indurasi 0-19 mm dapat juga tergantung dosis, pabrik pembuat dan metode penyimpanan.⁷⁵ Mayoritas indurasi 18 mm juga didapat Al-Zahrani dan Al-Jahdali dengan sensitifitas untuk 10 mm sebesar 88% dan 15 mm sebesar 57%. Al-Zahrani tahun 2000 juga mendapatkan ukuran mayoritas tuberkulin 15-16 mm. Nilai ramal (+) sebanding dengan prevalensi infeksi sebenarnya dari populasi. Ukuran tuberkulin tidak berhubungan dengan keaktifan penyakit atau adanya faktor risiko untuk terjadinya penyakit TB di masa mendatang. Negatif semu didapat 21-30% pada TB aktif baru.^{68,69}

Faktor reagen yang dipakai ternyata tidak berbeda bermakna seperti yang diteliti Duchin dkk, mereka mendapatkan diameter tuberkulin pada tes dengan reagen Aplisol 5-26 mm (median 16 mm) dan yang dengan Tubersol 7-23 mm (median 15 mm) dengan kultur sebagai baku emas.⁷⁰

Pemakaian jenis reagen PPD yang berbeda ternyata tidak memberikan perbedaan bermakna (hasil indurasi sama) juga dikatakan Villarino, Burman dkk yang meneliti pada kelompok pasien dengan resiko rendah tertular TB memakai PPD jenis Aplisol, Tubersol+PPDS1 dan PPDS2 dengan *cut off point* 10 mm.⁷¹

Kami mendapatkan pada kelompok diagnosa A,C (TB BTA +) tuberkulin (+) sebanyak 13 orang (52% jumlah penderita TB BTA+). Sedangkan hasil tes tuberkulin (+) keseluruhan terdapat pada 47 orang (42,34%) dari total sampel. Diameter rata-rata dari keseluruhan sampel 13,0 (SD 8,83) mm dengan kisaran 0-43 mm., mirip dengan penelitian Al Zahrani, Kim, dan Lotte di atas. Untuk kelompok TB BTA (+) kami dapatkan rerata 17,2 (SD 9,97) mm dengan kisaran 0-43 mm. Untuk TB BTA (-) kami dapatkan rerata 11,1 (SD 6,72) mm dengan kisaran 0-27 mm. Ini membuktikan keaktifan TB dan proses infeksi aktif meningkatkan reaksi tuberkulin. Kami dapatkan di Semarang pada 27 orang penderita BTA (-) kisaran 0-27 mm dan indurasi rata-rata 11,1 (SD 6,72) mm. Mungkin sampel yang sedikit membuat gambaran agak berbeda (rerata indurasi lebih kecil)

Pada kelompok diagnosa bekas TB (kelompok F) kami dapatkan rerata 21,7 (SD 9,29) mm dengan kisaran 11-28 mm. Pada kelompok ini besarnya diameter karena riwayat infeksi masa lalu menyebabkan reaksi imunologis yang besar dibanding reaksi infeksi baru. Sedangkan pada kelompok penyakit non TB (kelompok diagnosa D) dan kelompok 'normal' (kelompok diagnosa E) menyebabkan rerata hanya 11,8 (SD 8,29) mm dengan kisaran 0-33 mm (pada kelompok D) dan rerata 13,7 (SD 8,86) mm dengan kisaran 0-30 mm (pada kelompok E). Lebih kecil dibanding reaksi tuberkulin pada kelompok TB.

Pada kelompok 'normal' (kelompok diagnosa E) reaksi masih lebih besar daripada kelompok penyakit paru non TB (kelompok diagnosa D) karena mungkin sampel merupakan kelompok 'normal' tetapi diambil dari tenaga medis (CoAss,

perawat) dan pengantar pasien dimana mereka sangat mungkin sudah terinfeksi secara subklinis.

Sebaliknya dikatakan 20% pasien TB aktif mempunyai tes kulit (-). Tes ini negatif lebih banyak lagi (>50%) pada pasien HIV. Pasien yang tes kulitnya berubah negatif kurang dari 2 tahun disebut 'skin test converter', sedang yang terjadi lebih dari 2 tahun disebut 'skin test reactor'. Tetapi penelitian terdahulu mendapatkan tidak ada hubungan antara penyakit kronis dan konversi PPD.¹⁰² Selain itu disebutkan tak ada hubungan antara lama menerima BCG dengan ukuran imunitasi.⁶⁵

Imunitasi BCG dapat juga menyebabkan uji tuberkulin positif. Selain itu positif palsu dapat terdapat pada Mikobakteria non TB. Tetapi uji tuberkulin akibat imunitasi BCG biasanya tidak kuat reaksinya sehingga meskipun telah ada parut BCG kalau reaksi 15 mm atau lebih harus dicurigai adanya superinfeksi alami basil TB sehingga harus diperiksa lebih lanjut untuk menyingkirkan kemungkinan TB aktif. Infeksi dengan mikobakterium atipik dapat juga menyebabkan uji tuberkulin positif, tetapi biasanya reaksinya kecil³⁶

Anderson dan Brenman tahun 1994 dan Rose tahun 1995 mendapatkan sensitifitas dan spesifisitas tes tuberkulin masing-masing 59% dan 95%.⁸⁰ Rahmawati mengemukakan sensitifitas 94%, sedangkan Nastiti mengemukakan sensitifitas pada anak sekitar 90% dan spesifisitas 90%.^{39,81}

Harsono dkk di Bagian Pulmonologi FKUI/ RS Perahabatan mengemukakan uji tuberkulin tidak berarti diagnostik dan hanya sebagai alat bantu diagnostik, terutama bila (++) besar (> 20mm) atau peningkatan lebih dari 6 mm dari dua evaluasi seri uji tuberkulin, atau ada bula. Reaksi tuberkulin pada dewasa dengan daerah angka kesakitan TB yang tinggi, sensitifitasnya sangat rendah.^{31,72}

Gupta dkk di India tahun 2001 mendapatkan dari 250 pasien 23,6% pasien adalah TB klinis dan mikrobiologik. Untuk *cut-off* point 10mm sensitifitas 70,68% dan spesifisitas 20,34% dan untuk *cut-off* point 15mm didapat sensitifitas 62,71% dan spesifisitas 97,38%, sehingga dibuat patokan 10 mm bila pasien secara klinis jelas dan ini umumnya terjadi, sedangkan 15 mm kadang-kadang dipakai bila gejala klinis tidak jelas.⁹

Penelitian PPD pada siswa SD di Yogyakarta didapat sensitifitas dan spesifisitas uji PPD mencapai 100% dan uji tuberkulin positif kuat hanya terdapat sampai dengan 3-7 th setelah vaksinasi BCG.²⁹

M.bovis dan M. tb dapat menginfeksi domba dengan sensitifitas tuberkulin 86% dan spesifisitas 99% (Francis dkk di USA)

Sensitifitas dan spesifisitas yang kami dapat di Semarang adalah: sensitifitas Tes tuberkulin saja dalam diagnosa TB 52 %, spesifisitas 60,47 % dan nilai ramal positif 27, 66 %. Suatu hasil yang tidak jauh berbeda

Hasil yang negatif bukan hanya menunjukkan tidak adanya penularan tetapi juga dapat disebabkan kesalahan teknis pengerjaan, karena kegagalan reaksi imunitas penderita misalnya bayi baru lahir, infeksi akut terutama oleh virus, malnutrisi energi protein, obat-obat immunosupresif kortikosteroid, penyakit ganas seperti penyakit Hodgkin atau antigen yang berlebihan.^{17,29} Penyebab mantoux negatif yang lain adalah variabilitas biologik dan faktor pembacaan.

Penelitian lain mendapatkan 20% pasien TB aktif mempunyai tes kulit negatif . Peneliti lain mendapatkan negatif semu pada 21-30% kasus TB aktif baru. 68 Negatif semu juga terdapat pada lebih 50% pasien HIV. Sehingga uji tuberkulin tidak menyingkirkan adanya TB, sedang bila positif saja tidak cukup untuk diagnosis TB.

Das mendapatkan bahwa individu dengan PPD negatif tidak memproduksi IFN- γ setelah vaksinasi dan adanya konversi tuberkulin menggambarkan bahwa BCG mempunyai efek kecil dalam menimbulkan respon imun. Penelitian Das dkk ini meneliti respon imunitas seluler (*cell mediated*) dengan mengukur konversi skin test, proliferasi limfosit dan gambaran sitokin sebelum dan sesudah BCG pada kelompok mantoux positif dan kelompok negatif. Di Inggris efek proteksi BCG terhadap TB 84% dalam 5 tahun setelah imunisasi dan 77% dalam 20 tahun.⁷³

Kami mendapatkan pada penelitian ini kisaran limfosit 18-43, dengan kisaran $48,4 \pm 15,42$. Untuk limfositosis (> 45 per 100 sel hitung jenis) kami dapatkan 61 orang (45,5%).

Pengaruh gizi (albumin) didapatkan Harrison dkk pada orang Nigeria dengan sputum BTA (+) bahwa ukuran reaksi tuberkulin berhubungan signifikan dengan albumin

serum dan konsentrasi transferin.⁸⁴ Orang gemuk dapat berstatus kalori protein rendah dan orang kecil/kurus dapat tidak malnutrisi, sehingga perlu pemeriksaan parameter nutrisi abnormal, antara lain: albumin, retinol, SGOT, asam askorbat, Zn, Fosfat.⁸⁵

Albumin dapat juga merupakan faktor prognostik, hidrasi dan indikator status protein. Albumin telah lama dipakai (20 tahun) sebagai penanda malnutrisi dan untuk skrining awal, tetapi karena albumin berada di ruang extravaskular dan baru akan dimobilisasi bila protein darah turun bermakna sehingga sebenarnya albuminpun tidak sensitif untuk pemantauan defisiensi protein jangka pendek karena konsentrasinya cenderung stabil. Parameter lain seperti transferin lebih dapat mengukur malnutrisi jangka pendek karena mempunyai waktu paruh 10 hari, meskipun juga dapat dipengaruhi Fe, antibiotik dan hormon.⁸⁵

Parameter terbaik bagi gambaran keseimbangan protein berumur pendek/keseimbangan energi adalah prealbumin/transthyretin, karena mempunyai *half-life* 2 hari dapat memantau perubahan nutrisi jangka pendek.¹⁰⁸ Tetapi pada penelitian ini tidak dilakukan karena biaya.⁸⁵

Anemia sebagai satu indikator gizi dalam penelitian ini (Hb <12 g/dl) kami dapat pada 38 penderita (34,23% total sampel) dan yang normal (Hb 12-15 g/dl) kami dapat pada 73 penderita (65,77%). Sensitivitas Anemia sendiri terhadap BTA relatif kurang baik (27,8%) dan spesifisitas 64,5%. Ini karena anemia dapat disebabkan faktor lain selain TB saja.

Relative Body Weight (RBW) sebagai parameter gizi sederhana yang kami pakai, didapatkan kisaran 80-120%, dan rerata 90,55 (SD 9,640). Pada kelompok penyakit/TB (kelompok diagnostik A,B,C,F) sebanyak 55 orang didapat RBW 86,35 (SD 5,560)%. Pada kelompok kontrol/non penyakit TB (kelompok diagnostik D,E) kami dapatkan 56 orang dengan rerata 94,18 (SD 11,600)%.

Bila dilihat dari kelompok TB BTA (+) (kelompok diagnostik A,C) didapat rerata RBW 85,96 (SD 4,760)%, sedangkan kelompok BTA (-) (kelompok diagnostik B,F,D,E) didapat rerata 91,56 (SD 10,640)%.

Secara kasar dari rerata di atas juga menunjukkan penderita TB (sampel) pada penelitian ini menunjukkan status gizi minimal mendekati *underweight*.

Bila pasien yang dilakukan tes tuberkulin berubah dari positif menjadi negatif kurang dari atau sama dengan 2 tahun disebut *skin test converter*. Sedangkan bila terjadi lebih dari 2 tahun disebut *skin test reactor*. Di Inggris didapatkan 5,2% akan berkonversi menjadi TB aktif, waktu dari infeksi *M. tbc* untuk menjadi konversi 8 minggu.⁴³ Penelitian di Swedia (negara dengan insiden TB yang rendah, angka vaksinasi BCG yang tinggi dan konversi tuberkulin yang tinggi) mendapatkan bahwa hasil tes tuberkulin pada pasien yang di-BCG menggambarkan respon imun proteksi sel T helper tipe I yang lebih kuat dibandingkan tes tuberkulin yang negatif. Adanya konversi uji tuberkulin dari (-) ke (+) dalam 1 bulan barulah berarti sebagai alat bantu diagnostik 22,37. Peneliti lain mendapatkan tidak ada hubungan antara penyakit kronis dan konversi PPD.⁴³

Al-Kawan dkk meneliti secara rutin tiap tahun pada 6883 tenaga kesehatan RS di Riyadh, rata-rata konversi tahunan 1,55%, dan diameter rata-rata indurasi 13,2 mm (kisaran 10-23mm). Tahun 1978 Vogler dan Burke mendapatkan angka konversi 0,11% di banyak rumah sakit, sedangkan Warren mendapatkan angka konversi 1,6% di kalangan dokter di St. Louis USA.^{25,86} Konversi tuberkulin juga dihubungkan dengan ventilasi tak adekuat dari ruang perawatan pasien, tipe pekerjaan dan lama kerja petugas kesehatan. Ini juga ditemukan Menzies dkk pada 4000-5000 petugas kesehatan di Kanada 1985-1993.⁸⁷

Pada penelitian ini kami tidak memeriksa adanya konversi karena keterbatasan waktu, biaya dan tenaga.

Pengaruh ketuaan pada respon imun sangat bervariasi. Banyak individu memperlihatkan fungsi imunologik memadai seumur hidup tapi sebagian menurun terlebih dari respon imunologik sehingga mudah terinfeksi dan aktifitas penyakit meningkat. Pada usia respon humoral dan seluler dapat abnormal, penyimpangan fungsi sel efektor T dan limfosit B (yang memproduksi antibodi) dapat menurunkan imunitas usia.⁸⁸

Pada penelitian ini kami tidak memeriksa pengaruh usia terhadap respon imun (limfosit B) karena keterbatasan waktu dan biaya.

Prevalensi positif juga didapat lebih tinggi pada penderita yang di BCG daripada yang tidak diBCG.¹¹² Didapatkan juga angka konversi 0,34-1,15%/tahun. Dengan meningkatnya umur Fine mendapatkan resiko tertular semakin tinggi.³⁹

Mantoux dapat mendeteksi limfadenitis TB sampai 100%, tetapi yang terbaik dikombinasi dengan FNAB (*Fine needle aspiration biopsy*). Sensitifitas Mantoux test dalam mendiagnosa limfadenitis TB 44%, spesifisitas 49% dan nilai ramal positif 100%. Mantoux test tidak dapat membedakan penyebab (+), tetapi bila reaksinya kuat (>24mm) dikatakan 100% karena infeksi Mycobacterial.⁷¹

Manahutu mengatakan semakin muda usia frekuensi limfadenitis TB meningkat⁵⁶ Penelitian kami mendapatkan dari 9 orang limfadenopati hanya 3 orang yang tuberkulinnya (+) (kepositifan 33,33%). Rendahnya kepositifan tuberkulin pada limfadenopati ini mungkin karena tidak semua kasus limfadenopati adalah TB, dapat juga karena infeksi lain. Meskipun demikian dari tabel kriteria alternatif (KA) diagnostik TB yang kami susun, kami mendapatkan sensitifitas Tes tuberkulin saja dalam diagnosa TB 52 %, spesifisitas 60,47 % dan nilai ramal positif 27, 66 %. Suatu hasil yang tidak jauh berbeda

V.2.BERBAGAI KOMBINASI KRITERIA ALTERNATIF (KA) DIAGNOSTIK TB

Dari hasil penelitian itu tampak yang paling baik adalah kombinasi/Kriteria Alternatif (KA) XII (*Pemeriksaan Fisik, Radiologi, Tuberkulin*), disusul kemudian KA XV (*Pemeriksaan Fisik, Radiologis, Laboratorium, Tuberkulin*) dan KA XIII (*Pemeriksaan Fisik, Laboratorium, Tuberkulin*) dengan sensitifitas 81,82% , 87,5% dan 87,5%, spesifisitas 93,33%, 85,71% dan 84,21% dan Indeks Youden 75,15% , 73,21%. dan 71,71%

Disusul kemudian Kriteria Alternatif/kombinasi KA-V (*Pemeriksaan Fisik dan Radiologis*) dan KA IX (*Radiologis-Tuberkulin*) dengan sensitifitas 90%, dan 81,25% spesifisitas 74,6% dan 88% dan Indeks Youden 64,6%. dan 62,2%

Kombinasi Kriteria Alternatif lain yang masih dapat dipertimbangkan dalam diagnosis TB paru adalah: KA XIV (*Radiologis Laboratorium Tuberkulin*) dengan sensitifitas 90 % , spesifisitas 71,43 % dengan Indeks Youden 61,43 %.

Ini berarti bila ditemukan KA XV (*Pemeriksaan Fisik, Radiologis, Laboratorium dan Tuberkulin*) (+) maka angka kemungkinan (+) TB lebih besar, ini terlihat juga dari Nilai ramal positif yang besar (>80%). Meskipun dari segi spesifisitas KA XII (*Pemeriksaan Fisik, Radiologis, Tuberkulin*) lebih baik. Ini disebabkan faktor Laboratorium saja (LED meningkat, Hb anemia dan hitung jenis bergeser ke kiri) tidak hanya khas untuk TB tetapi dapat karena infeksi kronis lain.

Dari kurva *Receiver Operator Curve* didapat sensitivitas dan spesifisitas terbaik untuk kelompok penderita BCG (-) adalah 9 mm (sensitifitas 80% dan spesifisitas 40%) dan untuk kelompok penderita dengan BCG (+) adalah 16 mm (sensitifitas 40% dan spesifisitas 80%). Ini berarti untuk kelompok yang tidak di BCG indurasi tuberkulin dengan *cut-off point* 9 mm adalah positif TB, sedangkan untuk yang telah divaksinasi BCG indurasi tuberkulin dengan *cut-off point* 16 mm adalah juga positif TB. Ini menandakan Indonesia khususnya Semarang adalah endemis TB. Angka yang kami dapat tidak jauh beda dengan penelitian Gupta di India suatu daerah endemis juga dengan *cut-off point* 15 mm ataupun penelitian Al-Jahdali di Saudi dengan *cut-off point* 18 mm. Bahkan angka yang kami dapat lebih kecil dari penelitian Harsono di RS Persahabatan Jakarta, dimana beliau mengemukakan positif bila di atas 20 mm, ataupun penelitian PDPI Malang tahun 1964 dengan *cut-off point* di pedesaan Malang 16,94-19,6 mm dan perkotaan 17,1 mm^{9,28,29,61}. Apakah jumlah penderita TB klinis dan subklinis di Semarang lebih banyak daripada daerah lain agaknya perlu penelitian lanjutan dengan tempat penelitian dan sampel lebih merata.⁷⁷

V.3. KETERBATASAN PENELITIAN

Karena keterbatasan waktu, sarana dan dana, sehingga dengan jumlah sampel yang terbatas dan baku emas (*gold standard*) hanya bakteriologik pewarnaan BTA kurang bisa mendapatkan hasil analisa yang diharapkan. Untuk itu diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel lebih banyak dan baku emas yang lebih baik (bakteriologik kultur atau PCR, Rapid IgG anti TB, Bactec,dll).⁷⁷.

BAB VI

KESIMPULAN DAN SARAN

VI.1. KESIMPULAN

1. Sensitivitas tes tuberkulin sebagai uji diagnostik pada TB paru adalah **52 %** dan spesifisitas **60,47 %**. Nilai ramal (+) adalah **27,66 %** dan nilai ramal (-) adalah **81,25 %** Akurasi **58,56 %** dan Indeks Youden **12,47%..**

2. Kombinasi Kriteria Alternatif terbaik untuk diagnosa TB dalam penelitian ini adalah : **Pemeriksaan Fisik, Radiologis, Tuberkulin** dengan sensitifitas **81,82 %**, spesifisitas **93,33 %**, nilai ramal (+) **81,82%**, nilai ramal (-) **93,33 %**, akurasi **90,24 %** dan Indeks Youden **75,15 %**. Disusul kriteria **Pemeriksaan Fisik, Radiologis, Laboratorium, Tuberkulin** dengan sensitifitas **87,50 %**, spesifisitas **85,71 %**, nilai ramal (+) **77,78 %**, nilai ramal (-) **92,31 %**, akurasi **86,36%** dan Indeks Youden **73,21 %**.

3. Berdasarkan kurva ROC, cut-off point untuk kelompok BCG (-) adalah diameter tuberkulin **9 mm** dan kelompok yang sudah divaksinai BCG adalah **16 mm**.

4. Sehingga uji tuberkulin tidak menyingkirkan adanya TB, sedangkan bila positif saja tidak cukup untuk diagnosis TB terutama secara klinis.

VI.2. SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian dengan jumlah sampel yang lebih besar, multisenter dan memakai baku emas yang lebih baik seperti kultur atau PCR, Bactec, dll.
2. Berdasarkan sensitivitas dan spesifisitas pada penelitian kombinasi Kriteria Alternatif diagnostik untuk TB, kami merekomendasikan kombinasi pemeriksaan **Pemeriksaan Fisik, Radiologis, Tuberkulin** pada kasus-kasus TB yang baru datang dan belum jelas tegak diagnosanya.
3. Pemeriksaan tambahan Laboratorium (kombinasi **Pemeriksaan Fisik, Radiologis, Laboratorium, Tuberkulin**) menambah sensitifitas untuk diagnostik, meskipun kami tidak anjurkan karena lebih invasif(mengambil darah pasien).
4. Tidak dianjurkan memakai Tes tuberkulin saja untuk diagnostik TB, terutama di Semarang dan sekitarnya karena sensitifitas dan spesifisitasnya yang sudah tidak terlalu baik dan karena daerah endemis.
5. Bila ditemui indurasi tuberkulin 9 mm pada pasien tidak divaksinasi BCG dan 16 mm pada pasien yang sudah divaksinasi BCG, di Semarang dan sekitarnya, patut dipertimbangkan infeksi Mycobacterium

DAFTAR PUSTAKA

1. Asril Bahar. Tata Laksana Baru Tuberkulosis Paru. Dalam: Acta Medica Indonesiana.vol XXVI. No 1-2. Balai Penerbit FKUI. Jakarta. 1994: 129-41.
2. Eddie Soeria Soemantri, 1996. Pemberantasan Tuberkulosis di Indonesia dan resistensi terhadap OAT. Kopapdi X. Padang 1996:74.
3. Kwan Susan. Pulmonary Tuberculosis-The Asian Tiger returns. 8th International Conference on Health Problem Related to Chinese. 1996:/Pulmonary Tuberculosis-the Asian Tiger Returns.htm
4. Menzies Dick. Interpretation of repeated tuberculin test. Am J Respir Crit Care Med. Vol 159. 1999: 15-21.
5. Dolin, Raviglione, Kochi. Global Tuberculosis Incidence and Mortality during 1990-2000. Buletin of the World Health Organization 72(2). 1994: 213-20
6. Zul Dahlan. Diagnosis dan Penatalaksanaan Tuberkulosis. Cermin Dunia Kedokteran. No 115. 1997:8-12.
7. Darma Setyakusuma. Perkembangan Diagnostik Tuberkulosis. Berkala Ilmiah Kesehatan FATMAWATI. Vol 1. No 3. Desember 1999: 115-8.
8. H.Nuchsan Umar Lubis. Hubungan Uji Tuberkulin dengan vaksinasi BCG. Maj. Kedok. Indon. Vol 42. NO 10. 1992: 609-12.
9. Karnen Garna Baratawidjaja. Imunopatologi. Dalam : Imunologi Dasar. Penerbit Fakultas Kedokteran UI. Jakarta. 1988.: 47-57.
10. Gupta D, Saiprakash BV, Anggarwai AN, et al. Value of different cut-off points of tuberculin skin test to diagnose tuberculosis among patients with respiratory symptoms in a chest clinic. J Assoc Physicians India, 2001; March; 49.: 332-5.
11. Anik Widijanti. Perbandingan hasil uji coba ELISA Makro pada penderita Tuberkulosis Paru Biakan Positif dan Negatif. Cermin Dunia Kedokteran. No. 115. 1997: 27-9.
12. Crofton J, Norman Horne, Fred Miller. Tuberculin testing. In: Clinical Tuberculosis. The McMillan Press. London.1992:187-92
13. McMurray David N. Mycobacterium and Nocardia./MedmicroChapter33.htm

14. -.Advisory for tuberculosis and tuberculosis infections in high risk populations: recommendations of Advisory council for the elementation of tuberculosis, sept 1995; /National Guideline. Clearinghouse.htm
15. Sepulveda Ricardo L, Araya Delfina, Ferrer Ximena,et al. Repeated Tuberculin Testing in patients with active pulmonary tuberculosis. *Chest*. 103(2), Februari 1993: 359-63
16. Daniel TM. Tuberculosis. In: Isselbacher, Braunwald, Wilson,et al(eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 13th ed. McGraw Hill Inc. New York.1994:710-8.
17. Screening for tuberculosis infections. Including Baccilus Calmette Guerin Immunization. US Preventive Services Task Force. *Guide to clinical preventive services*.2nd ed. Department of Health and human resources.Washington. 1996
18. Jasmer Robert M, Huang Laurence. TB or not TB. *Aids care*.AidsCare.okt1997.htm
19. Ozuah Philip O, Burton William, Lerro Keith A, et al. Assessing the validity of tuberculin skin test readings by trained professionals and patients. *Chest* 116: 1999: 104-6.
20. Hennessey Karen A, Schulte Joann M, Cook Linda, et al. Tubeculin skin test screening practices among US colleges and universities. *JAMA*, 280, 1998: 2008-12.
21. Chong LY. Cutaneus tuberculosis and atypical mycobacterial infection. In: *Handbook of Dermatology & Venerology*. 2nd ed; \Tbskin.htm
22. McDougall David S. Worldwide effots to eradicate TB must specifically target the HIV infected population. IAPAC. May 1999; /TB & HIVtheDeadly Intersection.htm
23. Bates Joseph, Nardell Edward. Institutional Control Measures for tuberculin in the Era of Multiple Drug Resistance. *Chest*, 108, 1995:1690-1710..
24. California Tuberculosis Controllers Association(CTCA). Guidelines for the tratment of TB infection in adults and children
25. Anonymous. Diagnostic testing example 2 bovine tuberculin and diagnostic testing in series. 2003 [cited 2003 may 14]:[1 screen]. Available from: <http://prevmed.vet.ohio-state.edu/ext-62b.htm>.

26. Cobelens Frank GJ, van Deutekom Henk, Draayer Inez WE, et al. Association of tuberculin sensitivity in Dutch adults with history of travel to areas of with a high incidence of TB. *Clin Infect Dis*. Agst 2001; 33: 300-4.
27. Morse Dale L, Hansen Russel E, Grabau John C. Tuberculin conversions in Indochinese refugees, an assesment of boosting and anergy. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 132: 516-9
28. Faisal Yunus. Diagnostik TB paru. Dalam: Faisal Yunus, Menaldi Rasmin, A Hudoyo(eds). *Pulmonologi Klinik*. Jakarta: FKUI., 1992:
29. Wahyu Damayanti. Pemeriksaan uji BCG terhadap uji PPD pada siswa SD di Kodya Yogyakarta. Tesis. Yogyakarta Bagian IKA FKUGM/RSUP Dr Sarjito, 2002: 12-48.
30. Nastiti N Rahajoe. Berbagai masalah diagnosis dan tatalaksana TB anak. Dalam: Noenoeng Rahajoe, Nastiti N Rahajoe, I Boediman, dkk(eds). *Perkembangan dan masalah Pulmonologi anak saat ini*. PKB IKA XXXIII. Jakarta: FKUI, 1994: 161-73.
31. Muh Nur Azis. Penerapan upaya klasifikasi TB paru pada penderita sputum BTA negatif di RS Persahabatan Jakarta. Tesis. Jakarta: Fak Pasca Sarjana UI, 1986: 2
32. Daniel TM. Tuberculosis. In: Isselbacher, Braunwald, Wilson,et al(eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed. New York: McGraw Hill Inc. 1994: 714-9.
33. Al-Jahdali H, Al-Zahrani K, Amene P, et al. Clinical aspects of miliary tuberculosis in Saudi adults. *Int J Tuberc Lung Dis*. Vol 4(no3): 252-5.
34. Dewan penelitian dan ilmiah IDPI. Pengobatan pada penderita TB paru dengan basil tahan asam sputum negatif. Dalam: Anwar Yusuf, TY Aditama (eds). *Penyeragaman beberapa pengertian dan penatalaksanaan TB paru*. PIT I IDPI. Jakarta. IDPI; 1984: 35.
35. Richard Menzies, Bilkis Vissandjee. Effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin reactivity. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 145: 621-5.
36. Nastiti N. Rahajoe. Berbagai masalah diagnosis dan tatalaksana tuberkulosis anak. Dalam: Noenoeng Rahajoe, Nastiti N.Rahajoe, I.Budiman, dkk(eds) *Perkembangan*

- dan masalah pulmonologi anak saat ini. PKB IKA XXXIII Jakarta. FKUI; 1994: 167-75.
37. H Fjallbrant, M Ridell, LO Larson. The tuberculin skin test in relation to immunological in vitro reactions in BCG vaccinated health care workers. *Eur Respir J.* 2001; 18: 376-80.
 38. Warren David K, Folley Kristin M, Polish Louis B. Tuberculin skin testing of physicians at a midwestern teaching hospital: a 6 year prospective study. *Clin Infectious Dis.* May. 2001; 32: 1331-7
 39. Fine PE, Bruce J, Ponnighaus JM. *International Journal Tuberculin Lung Disease.* Nov 1999; 3(11): 962-75.
 40. SJ Mc Conkey, FG Youssef, E Azem, et al. Evaluation of rapid-format antibody test and the tuberculin skin test for diagnosis of tuberculosis in two contrasting endemic settings. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2000; 6(3): 246-52.
 41. Lockman S, Tappero JW, Kenyon TA. Tuberculin reactivity in a pediatric population with high BCG vaccination coverage. *Int J Tuberc Lung Dis.* 3(1): 23-30
 42. Lordi George M, Reichman Lee B. Tuberculin skin testing. In: *Tuberculosis Praeger Monographs in infectious disease.* Sclossberg David (ed). Vol 2. New York, 1983: 53-63.
 43. Al-Kawan Rashed, Erasmus Robert JE. Tuberculin test conversion among employees of tertiary care hospital in Riyadh Saudi Arabia. *Ann Saudi Med* 1999; 19(3): 228-31.
 44. BM Lumunon, S Sjamsudin, S Djauzi. Pemeriksaan tes tuberkulin dan limfosit total pada penderita Ca cervix. *Maj Obst Ginekol Ind.* 1996; 20(4): 235-8.
 45. Priyadi Wijanarko. Peranan pemeriksaan terhadap antigen 38 kiloDalton *Mycobacterium tuberculosis* dalam diagnosis TB paru di RSUP Persahabatan Jakarta. Tesis. Jakarta. Bagian Pulmonologi FKUI/RS Persahabatan. 1996: 1-39.
 46. Penduduk menurut Umur, Daerah Perkotaan/Pedesaan dan Jenis Kelamin Jawa Tengah, Hasil Sensus Penduduk tahun 2000 Tabel 02. Katalog Biro Pusat Statistik (BPS). 2000: 2117.34

47. Proyeksi Penduduk menurut jenis kelamin dan umur Tahun 1995-2005 Prop. Jawa Tengah. Proyeksi Penduduk Indonesia per propinsi 1995-2005 Tabel I.11.1-2. SUPAS 95 seri: S7. Biro Pusat Statistik. 2000
48. Eddie Soeria Soemantri. Pemberantasan Tuberkulosis di Indonesia dan resistensi terhadap OAT. Naskah Lengkap Kopapdi X. Padang. Kopapdi. 1996: 74
49. Firdaus Iskandar, E Peetosutan. Penemuan kasus TB paru dengan menggunakan cara biakan sederhana menurut Kudoh di Puskesmas. Skripsi. Bagian Pulmonologi FKUI/RS Persahabatan. 1982.
50. EJ Manuhutu. Alergi tuberkulin sebelum dan sesudah vaksinasi BCG dan reaksi BCG setempat pada anak SD di kabupaten Tangerang. Bagian Pulmonologi FKUI/RS Persahabatan....
51. JP Stevens, TM Daniel. Bacille Camette Guerin immunization of health care workwers exposed to multidrug-resistant tuberculosis: a decision analysis. *Tubercle and Lung Disease*. Vol 77. 1996: 315-21.
52. M Yusuf Hanafiah Pohan. Proteksi BCG terhadap terjadinya TB. Jakarta: Bagian Pulmonologi FKUI/RSUP Persahabatan, 2001: 1-8.
53. Crofton J, Norman Horne, Fred Miller. Tuberculin testing. In: *Clinical Tuberculosis (editorial)*. The McMillan Press. London. 1992: 187-92.
54. Labbe RF, Veldee MS. Nutrition in the cliinical laboratory. *Clin Lab Med* 1993; 13: 313-27
55. Tjandra Yoga Aditama, Priyanti ZS (eds). *Tuberkulosis, Diagnosis, terapi dan masalahnya*. Jakarta: Lab Mikobakteriologi RSUP Persahabatan/ WHO Collaborating Center for Tuberculosis; 2000: 12-20.
56. Departemen Kesehatan RI. *Diagnosis Penderita Tuberkulosis*. Dalam: *Pedoman Nasional Penanggulangan Tuberkulosis*. Jakarta: Depkes RI; 2001: 11-8.
57. Abiyoso. *Tuberkulosis praktis*. Malang: Program Studi Paru FKUnbraw/RSU Dr. Saiful Anwar. 2003: 4-7.
58. Long R, Connor RO, Palayero M, et al. Disseminated tuberculosis with and without a milliary pattern on chest radiograph: ma clinical-pathologic-radiologic correlation. *Int J Tuberc Lung Dis*. Vol 1(no1): 52-8.

59. NS Ali, SF Hussain, SI Azam. Is there a value of Mantoux test and erythrocyte sedimentation rate in pre-employment screening of health care workers for tuberculosis in a high prevalence country? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 6(11): 1012-6.
60. Prodia Diagnostic Educational Services. *Diagnosis TB. Forum Diagnosticum.* 1995. no 5: 1-11.
61. AW Susilo. Hubungan antara pemeriksaan dahak dan kelainan radiografi penderita Tuberkulosis paru sebelum pengobatan spesifik. Dalam: Wibowo Suryatenggara, Anwar Jusuf, Sidharma Husada (eds). *Kumpulan Naskah Ilmiah Lengkap. Kongres Ikatan Dokter Paru Indonesia ke-1.* Jakarta; PP IDPI:211-5.
62. Haimi-Cohen Yishai, Zeharia Avraham, Mimouni Mark. Skin indurations in response to tuberculin testing in patients with non tuberculous Mycobacterial lymphadenitis. *Clin Infect Dis.* Nov 2001; 33: 1786-8
- Chong LY. Cutaneous tuberculosis and atypical mycobacterial infection. In: *Handbook of Dermatology & Venerology.* 2nd ed [cited 2001 august 14]. Available from: <http://www.Tbskin.htm>
63. TB. 2001. (800)998-6374. (781)237-4788 [cited 2003 may 14] [6 screens]. Available from: URL: HYPERLINK <http://www.upToDate.com>..
64. Ermita Magdalena. Beberapa temuan baru pemeriksaan Mycobacterium tuberculosis. Jakarta: Bagian Pulmonologi FKUI/RS Persahabatan. 1993: 16.
65. Besser Richard E, Pakiz Bilge, Schultze Joann M, et al. Risk factors for positive mantoux tuberculin skin tests in children in San Diego California, evidence for boosting and possible food borne transmission. *Pediatrics.* 2001; 108(2): 305-9.
66. Indah Rahmawati. Peranan BCG dalam diagnosis TB. Tinjauan pustaka. Bagian Pulmonologi FKUI/RS Persahabatan Jakarta, 2001.
67. Kim SJ, Hong YP, Bai GH. Tuberculin PPD RT-23: has it lost some of its potency? *Int J Tuberc Lung Dis.* 2(10): 857-60.
68. Al-Zahrani, Al-Jahdali, Menzies. Diagnostic utility of size of tuberculin reactions. *Am J of Respiratory and Critical Care Med.* 2000; 162:1421-2.

69. Al-Zahrani Kheder, Al-Jahdali Hamdan, Menzies Dick. Does Size metter? Utility of size of tuberculin reactions for the diagnosis of Mycobacterial disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162: 1419-22.
70. Duchin JS, Jereb JA, Nolan CM, et al. Comparison of sensitivities to two commercially available tuberculin skin test reagents in persons with recent tuberculosis. *Clin Infect Dis.* Maret 1997; 25: 661-3.
71. Margarita Villarino E, William Burman, Yong Chen Wang. Comparable spesificity of 2 commercial tuberculin reagents,. persons at low risk for tuberculous infection. *JAMA.* 1999; 281(2): 169-71.
72. Nastiti N Rahajoe. Subbagian Pulmonologi-Anak Bagian Ilmu Kesehatan Anak, FKUI, Jakarta, 7 Maret 2004. Komunikasi pribadi.
73. Anonymous. Advisory for tuberculosis and tuberculosis infections in high risk populations: recommendations of Advisory council for the elementation of tuberculosis, 1995 sept[cited 2001 july 14]. Available from;URL: HYPERLINK <http://www.National Guideline. Clearinghouse.htm>
74. Arend Sandra M, Engelhard Anrik C, Groot Gertjan, et al. Tuberculin skin testing Compared with T-Cell Responses to Mycobacterium tuberculosis-Specific and Nonspecific Antigens for detection of Latent Infection in Persons with Recent Tuberculosis Contact. *Clin Diagnosis Lab Immunology*, Nov 2001: 1089-96
75. Chee CBE, Soh CH, Boudville IC. Interpretation of the tuberculin skin test in Mycobacterium bovis BCG vaccinated Singaporean School children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001. 164: 958-61.
76. American Thoracic Society. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* August 2000; 161: 221-47.
77. McDougall David S. Worldwide effots to eradicate TB must specifically target the HIV infected population. IAPAC. May 1999[cited 2001 august 14].Available from:<http://www. TB & HIVtheDeadly Intersection.htm>
78. Bates Joseph, Nardell Edward. Institutional Control Measures for tuberculin in the Era of Multiple Drug Resistance. *Chest*, 1995; 108: 1690-710,

79. P Kelly, D McKeown, L Clancy. Neonatal BCG vaccination in Ireland: evidence of its efficacy in the prevention of childhood tuberculosis. *Eur Respir J.* 10. 1997: 619-23.
80. Harries Anthony, Maher Dermot, Uptekar Mukund. TB a clinical manual for south east asia. WHO. 1997: 49-51.
81. EJ Manuhutu. 'Naturally acquired tuberculin sensitivity' pada anak SD di Kabupaten Tangerang. *Medika.* Jan 1978; no 1 th 4: 22-7.
82. Marks Guy B, Bai Jun, Simpson Sheila E, et al. Incidence of tuberculosis among a cohort of tuberculin-positive refugees in Australia. *Am J Respir Crit Care Med.* Juni 2000; 162: 1851-4.
83. Sidharma Husada, Erwin Peetosutan. Hasil sediaan apus hari ke-7, ke-10 dan ke-15 biakan dahak untuk diagnosis dini M. tuberculosis. Dalam: Wibowo Suryatenggara, Anwar Jusuf, Sidharma Husada(eds). *Kumpulan Naskah Ilmiah Lengkap. Kongres Ikatan Dokter Paru Indonesia ke-1.* Jakarta;PP IDPI: 207-9.
84. Harrison BDW, Tugwell P, Fawcet IW. Tuberculin reaction in adult Nigerians with sputum-positive pulmonary tuberculosis. *Lancet.* 1975; 22: 421-4.
85. Endang Hoyaranda. Pemantauan malnutrisi, malnutrisi marginal dan berbagai penandanya. *Forum Diagnosticum. Prodia Diagnostics Educational Services.* 1996. no 2.: 1-11.
86. Lau Sai-Kit, Ignace William, Kwan Susan, et al. Combined use of fine needle aspiration cytologic examination and tuberculin skin test in the diagnosis of cervical tuberculous lymphadenitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1991; 117: 87-90.
87. Menzies Dick, Fanning Anne, Yuan Lilian, et al. Hospital ventilation and risk for tuberculosis infection in Canadian health care workers. *Ann Intern Med.* 2000; 133: 779-89.
88. M Fahlan Darip. Respon imun pada umur lanjut. *Maj Ked Nusantara.* Jun 1999; XXIX(2): 37-41.
89. Wang L, Turner MO, Elwood RK. A metaanalysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax.* 2002; 57: 804-9.

90. Dharmawan Liunanda. Reaksi Tuberkulin pada Tuberkulosis paru. Dalam: Wibowo Suryatenggara, Anwar Jusuf, Sidharma Husada(eds). Kumpulan Naskah Ilmiah Lengkap. Kongres Ikatan Dokter Paru Indonesia ke-1. Jakarta; PP IDPI: 177-83.
91. Perhimpunan Dokter Paru Indonesia. Diagnosis TB paru Jakarta: Konker VIII PDPI; November 1998: 1-4.
92. Soedarsono. Penatalaksanaan TB paru dalam strategi DOTS. Dalam: JF Palilingan, Daniel Maranatha, Winariani (eds). Simposium Nasional TB UpDate 2002. Surabaya 2002: 19-25.
93. Naomi N Bock, Metzger Brian S, Tapia Jane R. A tuberculin screening and isoniazid preventive therapy program in an inner-city population. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 295-300.
94. David L Cohn. The effect of BCG vaccination on tuberculin skin testing. Does it matter? *Am J of respir and Crit Care Med.* 2001; 164: 915-6.
95. Baley WC, Gerald LB, Kimerling ME. Predictive model to identify positive TB skin test results during contact investigations.
96. Hadiarto Mangunegoro. Pedoman diagnosis dan penatalaksanaan TB paru. Dalam: Anwar Jusuf, Arjatmo Tjokronegoro (eds). TB paru. Jakarta: FKUI, 1985: 27-31.
97. Roni Naning. Masalah Tuberkulosis. KumpulanKuliah IKA. Jogyakarta Bagian IKA FK-UGM/RS Dr. Sardjito: 1999
98. Das SD, Narayanan, Kolappan C, et al. The cytokine response to Bacille Calmette Guerin vaccination in South India. *Int J Tuberc Lung Dis.* Vol 2 (no10): 836-43.
99. Eric M Janis, David W Allen, Marshall J Glesby,et al. Tuberculin skin test reactivity, anergy and HIV infection in hospitalized patients. *Am J Med.* Feb 1996; 100(2): 186-91.
100. EJ Manuhutu. Usaha menggunakan reaksi BCG setempat sebagai petunjuk untuk infeksi tuberkulosis. Skripsi. Bagian Pulomonologi FKUI/RS Persahabatan. Jakarta. 1979:
101. Starbaro John A. Tuberculin test, a re-emphasis on clinical judgment. *Am Rev Repir Dis.* 1985; 132: 177-8.

102. Rasmin Rasyid. Upaya klasifikasi TB paru di RS Persahabatan Jakarta. Dalam : Anwar Yusuf, TY Aditama (eds). Penyeragaman beberapa pengertian dan penatalaksanaan TB paru. PIT I IDPI. Jakarta: IDPI; 1984: 11-2.
103. Sutaryo. Limfosit Plasma Biru anti diagnostik dan sifat imunologik pada infeksi dengue. Disertasi. Jogjakarta. Bagian Ilmu Kesehatan Anak (IKA) FKUGM/RSUP Dr. Sardjito; 1991: 140-70.
104. Hardiono D Puspongoro, IGN Wila Wirya, Anton H Pudjiadi,dkk. Uji Diagnostik. Dalam: Sudigdo Sastroasmoro, Sofyan Ismael (eds). Dasar-dasar metodologi penelitian klinis. Jakarta: Bagian IKA FKUI, 1995: 126-42.
105. Suharjo Hadisaputro. Pedoman Penulisan Tesis. Program Pasca Sarjana Universitas Diponegoro. Semarang 2001:1-22.
106. Tonny Sadjimin, Adi Heru Sutomo. Sari Epidemiologi Klinik. Ed 2. Jogjakarta: Gajah Mada University Press. 1988: 58-104.