

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tuberkulosis

2.1.1 Etiologi

Tuberkulosis (TB) disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis* (M.Tb), yaitu kuman berbentuk batang dengan ukuran panjang 1-4/um dan tebal 0,3-0,6/um. Dinding bakteri ini terdiri dari asam lemak (lipid), peptidoglikan dan arabinomannan. Lipid yang terdapat pada dinding bakteri tersebut yang menyebabkan lebih tahan terhadap asam sehingga disebut bakteri tahan asam.⁵

2.1.2 Cara Penularan

Transmisi tuberkulosis terjadi akibat penularan dari satu orang ke orang lain yang mengandung *droplet nuclei* melalui inhalasi basil, terutama pasien TB dengan batuk berdarah atau berdahak yang mengandung basil tahan asam (BTA).⁵

2.1.3 Faktor Risiko

a. Faktor Penjamu

Faktor yang mempengaruhi TB paru pada anak berdasarkan faktor penjamu adalah usia, jenis kelamin, status sosial ekonomi, kekebalan, status gizi dan infeksi HIV.

b. Faktor Agen Penyebab

Faktor yang mempengaruhi TB paru anak berdasarkan faktor agen penyebab adalah faktor virulensi M.Tb dan jumlah kuman.

c. Faktor lingkungan

Faktor yang mempengaruhi TB paru anak berdasarkan faktor lingkungan adalah kepadatan penghuni rumah, kelembapan rumah, ventilasi, dan pencahayaan sinar matahari.

2.1.4 Gambaran Klinis

Semua orang dengan penyakit TB tidak selalu memiliki gejala. Namun, setidaknya orang dengan penyakit TB memiliki satu atau lebih gejala yang menuntun mereka untuk mencari perawatan medis.^{11,12}

Penelitian sebelumnya ditemukan bahwa kebanyakan TB pada anak tidak bergejala akan tetapi setidaknya anak memiliki 1 gejala yang jelas. Gejala umum yang sering terjadi adalah penurunan berat badan, batuk dan demam.¹³

Penyakit TB dapat menyebabkan gejala yang berhubungan dengan bagian tubuh yang dipengaruhi. Misalnya pada TB tulang belakang dapat menyebabkan nyeri pada punggung; TB ginjal menyebabkan terdapat darah dalam urin; Meningitis TB dapat menyebabkan sakit kepala ataupun gangguan kesadaran.¹³

Rangkuman gejala umum pada anak dengan TB adalah sebagai berikut :⁵

1. Demam > 2 minggu dan/atau berulang tanpa sebab yang jelas yang dapat disertai keringat dingin di malam hari (pada TB demam umumnya tidak tinggi)
2. Batuk lama > 3 minggu, dan penyebab lainnya sudah disingkirkan
3. Berat badan penderita turun tanpa sebab yang jelas, atau pada penderita dengan penanganan gizi yang adekuat berat badan tidak naik dalam 1 bulan

4. Hilangnya nafsu makan (anoreksia) dengan gagal tumbuh dan tidak naiknya berat badan secara adekuat (*failure to thrive*)
5. Terjadi malaise atau lesu
6. Diare persisten yang tidak sembuh dengan pengobatan baku untuk diare

2.1.5 Diagnosis Tuberkulosis anak

Diagnosis TB pada anak dikelompokkan berdasarkan sistem skoring, pemeriksaan bakteriologis, imunologi, radiologi dan uji tuberkulin. Pada saat ini telah dikembangkan pemeriksaan baru yaitu tes cepat molekuler *GeneXpert* MTB/RIF yang merupakan pemeriksaan molekuler yang telah diuji untuk diagnosis kasus TB dan kasus-kasus resisten terhadap obat.

2.1.5.1 Pemeriksaan Tuberkulin

Tuberculin Skin Test (TST) banyak digunakan sebagai alat diagnosis standar untuk membantu menilai infeksi akibat M.Tb. *Purified protein derivative* (PPD) secara intradermal merupakan komponen protein dari kuman M.Tb yang akan disuntikkan pada penderita lalu akan terbentuk respon berupa indurasi yang akan diukur 48-72 jam kemudian. Bila terbentuk indurasi ≥ 10 mm merupakan indikasi terinfeksi kuman M.Tb pada dewasa, namun pada anak memiliki “cut off” yang masih belum jelas.¹⁴

TST memiliki spesifisitas dan sensitivitas yang rendah sehingga tidak dapat menilai penderita TB dengan sempurna. Pada anak-anak yang sebelumnya telah divaksin *Bacille Calmette-Guerin* (BCG) atau terinfeksi mikrobakteri aktif sering kali memberikan hasil positif palsu pada pemeriksaan tuberkulin. Selain

itu, anak-anak dengan kurang gizi atau memiliki HIV atau penyakit lain yang menyebabkan penurunan sistem imun memberikan hasil negatif palsu pada pemeriksaan ini.¹⁵

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi reaktivitas dari tes tuberkulin yaitu jumlah *Tuberculin Unit* (TU) yang disuntikkan dan jenis tuberkulin yang bervariasi.¹⁶ Beberapa laporan menunjukkan vaksinasi BCG saat lahir dapat mengakibatkan tes tuberkulin ≥ 10 mm untuk 6 - 12 bulan.^{17,18} Pada studi longitudinal di Taiwan anak yang divaksinasi pada saat lahir memiliki “*cut off*” > 10 mm untuk anak-anak berusia kurang dari 7 tahun, dimana pada tahun pertama kehidupan indurasi mencapai 21 mm.¹⁸ Menariknya, indurasi antara 5-10 mm dapat bertahan sampai 25 tahun setelah vaksinasi BCG.¹⁹ Efek pada reaktivitas tes tuberkulin tergantung pada dosis BCG yang digunakan^{20,21}, metode pemberian vaksin, waktu sejak vaksinasi, jumlah vaksinasi BCG yang diberikan^{22,23}, usia, berat badan dan status nutrisi seseorang pada saat vaksinasi^{24,25} dan faktor genetik²⁶.

2.1.5.2 Radiologi

Gambaran radiologis X-foto thoraks pada TB anak tidak memiliki gambaran yang khas karena kelainan-kelainan radiologis pada TB dapat juga dijumpai pada penyakit lain. Gambaran X-foto thoraks yang terlihat normal (tidak terdeteksi secara radiologis) dengan gambaran klinis dan pemeriksaan lain yang mendukung, tidak dapat menyingkirkan diagnosis TB.⁴

Pemeriksaan X-foto thoraks dapat membantu diagnosis TB anak dengan gejala klinis yang kurang jelas. Gambaran radiologi yang sering ditemukan adalah perbesaran hilus dan Kelenjar Getah Bening (KGB) di mediastinum. Perbesaran KGB memberikan gambaran foto thoraks berupa peningkatan densitas dengan batas yang tidak jelas dikarenakan KGB yang berbatasan dengan parenkim paru. Gambaran radiologis lain yang sering timbul adalah atelektasis, konsolidasi alveolar, efusi pleura, dan gambaran lain yang jarang terjadi adalah tuberkuloma. Kavitas jarang terjadi pada anak-anak tetapi lebih sering terjadi pada remaja.²⁷

Foto thoraks secara posterior-anterior (PA) adalah posisi yang biasa digunakan untuk mendeteksi TB dengan gambaran abnormalitas thoraks. Tetapi pada beberapa kasus, terutama anak-anak, harus ditambah dengan foto thoraks proyeksi lateral. Hal ini dikarenakan gambaran KGB lebih jelas terlihat pada proyeksi lateral.⁴

Pemeriksaan radiologi lain yang dapat dilakukan adalah *Computerized Tomography* (CT-Scan) thoraks. Pada anak yang diduga TB, CT-Scan dapat membantu dalam investigasi keterlibatan paru²⁷. Tahun 1993 Delacourt menerbitkan sebuah studi dari 15 anak-anak dengan infeksi tuberkulosis tanpa bukti penyakit, dengan tes tuberkulin positif, foto thoraks normal dan kultur bilas lambung negatif. Seluruh anak dilakukan CT-Scan dengan menggunakan kontras intravena. Didapatkan 9 anak (60%) dengan perbesaran KGB. Perbesaran KGB terutama terdeteksi pada anak-anak usia kurang dari 4 tahun dan sering terdapat pada paratrakeal kanan dan hilus.²⁸

Kemudian, pada kelompok lain dilakukan CT-Scan menggunakan kontras intravena yaitu pada 22 anak dengan tes tuberkulin positif, tanpa gejala TB, pemeriksaan foto thoraks normal dan kultur negatif. Dari pemeriksaan tersebut di dapatkan 14 anak (63%) dengan pembesaran KGB. Pembesaran KGB terutama pada daerah paratrakheal.²⁹

Penelitian terbaru yang menganalisis kegunaan dari CT-Scan untuk mendiagnosis TB pada kejadian wabah TB yang mempengaruhi 28 anak-anak di Spanyol. 14 dari anak-anak tersebut memiliki foto thoraks yang normal tetapi pada 12 anak (8 anak tanpa gejala klinis) terdapat Pembesaran KGB > 10 mm atau infiltrat pada pemeriksaan CT-Scan.²⁷

2.1.5.3 Pemeriksaan Bakteriologi

Diagnosis kerja TB biasanya dibuat berdasarkan gambaran klinis, uji tuberkulin dan gambaran radiologis paru. Diagnosis pasti ditegakkan bila ditemukan Kuman Tahan Asam (BTA) pada pemeriksaan bakteriologis. Pemeriksaan bakteriologis yang dilakukan terdiri dari dua macam, yaitu pemeriksaan BTA dengan apusan langsung untuk menemukan BTA dan pemeriksaan biakan kuman M.Tb.⁵

Saat ini, sulit untuk menegakkan diagnosis pasti TB. Hal ini dipengaruhi oleh beberapa faktor. Pertama, tingginya kejadian penyakit TB ekstra-paru sehingga memberikan gambaran klinis tuberkulosis yang tidak spesifik yang mengakibatkan salah diagnosis. Kedua, spesimen bakteriologis yang cukup sulit untuk diperoleh karena anak-anak mengalami kesulitan dalam pengeluaran sputum untuk pemeriksaan bakteriologis. Akhirnya, ketika sampel diperoleh, tes

yang tersedia sering tidak sensitif, lambat, atau terlalu mahal karena jumlah bakteri basil yang rendah pada spesimen anak.³⁰⁻³³

Pada pemeriksaan mikroskopis apusan langsung, untuk penegakan diagnosis dilakukan pengambilan sputum sebanyak tiga kali yaitu pemeriksaan sputum sewaktu-pagi-sewaktu (SPS):²

- S (Sewaktu) : pada saat pasien terduga TB datang berkunjung ke fasyankes dilakukan penampungan sputum. Pada saat pasien tersebut pulang, pasien yang terduga TB tersebut membawa sebuah pot sputum yang akan digunakan untuk menampung sputum pada hari kedua.
- P (Pagi) : pada hari kedua, sputum ditampung pada pagi hari dengan menggunakan pot sputum yang diberikan pada pasien terduga TB saat berkunjung ke fasyankes.
- S (Sewaktu) : pada hari kedua sputum di tampung kembali di fasyankes, pada saat menyerahkan sputum pagi.

Di Vietnam dan negara lain yang memiliki beban kasus TB yang tinggi, untuk menemukan kuman BTA dilakukan pewarnaan *Ziehl Neelsen* (ZN) pada pemeriksaan apusan langsung yang merupakan metode utama untuk diagnosis TB. Hasil pemeriksaan BTA pada spesimen sputum biasanya diperoleh dalam beberapa jam setelah pengumpulan sampel, tetapi pemeriksaan ini mengandalkan pengalaman dari pemeriksa dan pemeriksaan ini lebih cocok untuk mendeteksi penyakit TB apabila kuman BTA terdapat dalam jumlah yang banyak dimana pada anak kuman BTA terdapat dalam jumlah yang sedikit. Pemeriksaan apusan

langsung juga tidak dapat mendeteksi MDR-TB dan tidak dapat membedakan antar spesies mycobacterium.³⁴

Pemeriksaan biakan untuk identifikasi *M.Tb* dimaksudkan untuk menegakkan diagnosis pasti pada pasien tertentu, misal pasien TB ekstra paru, pasien TB anak dan pasien TB dengan hasil pemeriksaan sputum mikroskopis langsung negatif. Pemeriksaan biakan metode konvensional terdiri dari media agar dan media telur (*egg-based and agar-based media*) seperti media *Lowenstein-Jensen* (LJ) dan *middlebrook agar*. Kedua media tersebut merupakan media padat dan memerlukan 3 – 8 minggu untuk masa inkubasi. Media cair lebih cepat menimbulkan pertumbuhan kuman. Pada dasarnya metode biakan merupakan kombinasi antara media cair dan media padat atau kombinasi *bifasik* (padat dan cair), guna media padat untuk memaksimalkan sensitivitas deteksi kuman.⁴

2.1.5.4 Tes cepat molekuler *GeneXpert* MTB/RIF

Tes cepat molekuler *GeneXpert* MTB/RIF merupakan pemeriksaan molekuler menggunakan *catridge* berdasarkan *Nucleic Acid Amplification Test* (NAAT) yang secara otomatis mendeteksi *M.tuberculosis* dan sekaligus mendeteksi resistensi *M.tuberculosis* terhadap rifampisin^{7,35}.

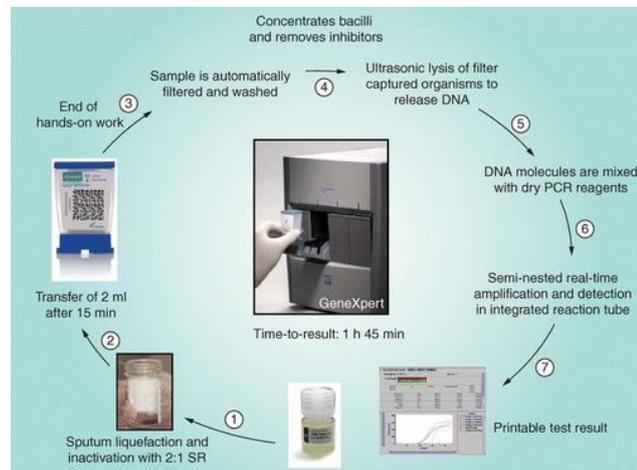
Rifampisin merupakan penanda pengganti (*surrogate marker*) yang mewakili suatu MDR-TB, dibuktikan dari beberapa hasil penelitian yang menyatakan lebih dari 90% penderita TB yang resisten rifampisin, juga mengalami resistensi terhadap isoniazid³⁶⁻³⁹. Gen *rpoB* mengkode subunit- β *ribonucleic acid* (RNA) polimerase yang bekerja berikatan dengan rifampisin, yang merupakan komponen

penting dalam proses transkripsi. Sintesis Protein akan terhambat disebabkan terhambatnya transkripsi RNA tersebut. Bila terjadi mutasi pada gen *rpoB*, akan terjadi resistensi rifampisin dimana obat rifampisin tidak dapat berikatan dengan subunit- β RNA polimerase. Beberapa peneliti mendapatkan >95% isolat *M. tuberculosis* yang resisten terhadap rifampisin mengalami mutasi pada gen *rpoB*, sehingga regio ini merupakan target yang ideal untuk memeriksa resistensi rifampisin secara molekular.⁴⁰⁻⁴⁴

Sistem *GeneXpert* diluncurkan tahun 2004 dimana pemeriksaan ini menggunakan metode *heminested real-time polymerase chain reaction* (PCR) *assay* untuk mendeteksi mutasi pada regio *hot spot rpoB*, kemudian diperiksa dengan *beacon molecular* sebagai *probe*. Pengujian dilakukan pada platform tes cepat molekular *GeneXpert* MTB/RIF, mengintegrasikan sampel yang akan diolah dalam *cartridge* plastik sekali pakai dan secara otomatis mendeteksi melalui 3 proses yaitu persiapan sampel, amplifikasi dan deteksi. *Cartridge* ini berisi semua reagen yang diperlukan untuk dapat melisiskan bakteri, ekstraksi asam nukleat, amplifikasi, dan deteksi gen yang sudah diamplifikasi. Pemeriksaan ini tidak memerlukan tenaga ahli yang khusus karena pemeriksaan ini bersifat otomatis dan hasil dapat diperoleh kurang dari 2 jam.^{3,7,40-42}

Sputum yang terkontaminasi dicampurkan dengan reagen sampel (RS) yaitu berupa natrium hidroksida dan isopropanolol. RS ditambahkan ke sampel dan diinkubasi pada suhu kamar selama 15 menit. Langkah ini dirancang untuk mengurangi kelangsungan hidup *M. tuberculosis* di sputum setidaknya 106 kali lipat untuk mengurangi risiko *Biohazard*. Sampel yang telah dicampur dengan SR

tersebut kemudian secara manual ditransfer ke *cartridge* kemudian dimasukkan ke dalam mesin. Pengolahan selanjutnya sepenuhnya otomatis.³⁵



Gambar 1. Cara kerja GeneXpert MTB/RIF

(Diagram supplied by *C Boehme, Foundation for Innovative New Diagnostics*)

Sampel yang secara otomatis diputar dan di filter sehingga M.Tb akan terpisah dari sampel sputum. Kemudian inhibitor mencuci sel organisme yang ditangkap dengan *buffer* kemudian platform akan melisiskan menggunakan sumber energi ultrasonik sehingga DNA dari M.Tb akan terlepas dan dialirkan melalui saringan membran. Lalu DNA dicampur dengan reagen PCR kering dan dipindahkan ke dalam tabung reaksi untuk amplifikasi dan dideteksi.³⁵

Dalam salah satu laporan penelitian, sampel sputum pasien non-TB ditambahkan kuman M.Tb 10-300 CFU/ml sputum kemudian dilakukan tes cepat molekuler *GeneXpert* MTB/RIF, ditemukan batas terdeteksi kuman adalah 131 CFU/ml sputum. Bila dibandingkan dengan pemeriksaan apusan langsung sputum yang diperkirakan memiliki batas terdeteksi 10.000 CFU/ml sputum dan batas terdeteksi pada kultur diperkirakan 10-100 CFU/ml sputum. Hal tersebut membuktikan bahwa tes cepat molekuler *GeneXpert* MTB/RIF memiliki

sensitivitas lebih besar dari pemeriksaan apusan sputum dan memiliki sensitivitas yang mendekati pemeriksaan kultur.³⁵

Menurut laporan penelitian lainnya, pada sampel sputum ditambahkan 20 jenis NTM yang telah di isolasi (termasuk 16 spesies yang menyebabkan penyakit pada manusia). kemudian dilakukan tes cepat molekuler *GeneXpert* MTB/RIF dan didapatkan hasil negatif pada semua sampel. Hal ini membuktikan bahwa *GeneXpert* memiliki spesifisitas yang cukup tinggi. Akan tetapi apabila dilakukan percobaan dimana sampel sputum ditambahkan NTM dalam konsentrasi tinggi lalu dicampur kuman *M.Tb* dalam konsentrasi rendah tes cepat molekuler *GeneXpert* MTB/RIF mengalami penurunan sensitivitas.³⁵

Pengujian lain yang dilakukan adalah tes cepat molekuler *GeneXpert* MTB/RIF diuji pada 89 organisme termasuk bakteri, jamur, virus yang umum di temukan pada saluran pernapasan. Dari percobaan tersebut tidak di dapatkan hasil negatif palsu sampai setidaknya terbentuk 10^8 salinan sehingga hasil positif palsu pada tes cepat molekuler *GeneXpert* MTB/RIF sangat kecil terjadi.³⁵

2.1.5.5 Sistem Skoring

Diagnosis TB pada anak sulit untuk dilakukan sehingga untuk memudahkan diagnosis TB pada anak Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) merekomendasikan sistem skoring.^{5,45}

Sistem skoring gejala dan pemeriksaan penunjang TB anak

PARAMETER	0	1	2	3
Kontak dengan pasien TB	Tidak jelas		Laporan keluarga, kontak dgn pasien BTA negatif atau tidak tahu, atau BTA tidak jelas	Kontak dengan pasien BTA positif
Uji Tuberkulin	Negatif			Positif (≥ 10 mm, atau ≥ 5 mm pada keadaan immunosupresi)
Berat badan/Keadaan gizi (dengan KMS atau tabel)		Gizi kurang: BB/TB < 90% atau BB/U < 80%	Gizi buruk: BB/TB < 70% atau BB/U < 60%	
Demam tanpa sebab jelas		≥ 2 minggu		
Batuk		≥ 3 minggu		
Pembesaran kelenjar limfe koli, aksila, inguinal		≥ 1 cm Jumlah ≥ 1 , Tidak nyeri		
Pembengkakan tulang/sendi panggul, lutut, falang		Ada pembengkakan		
Foto dada	Normal/ tidak jelas	Sugestif TB		

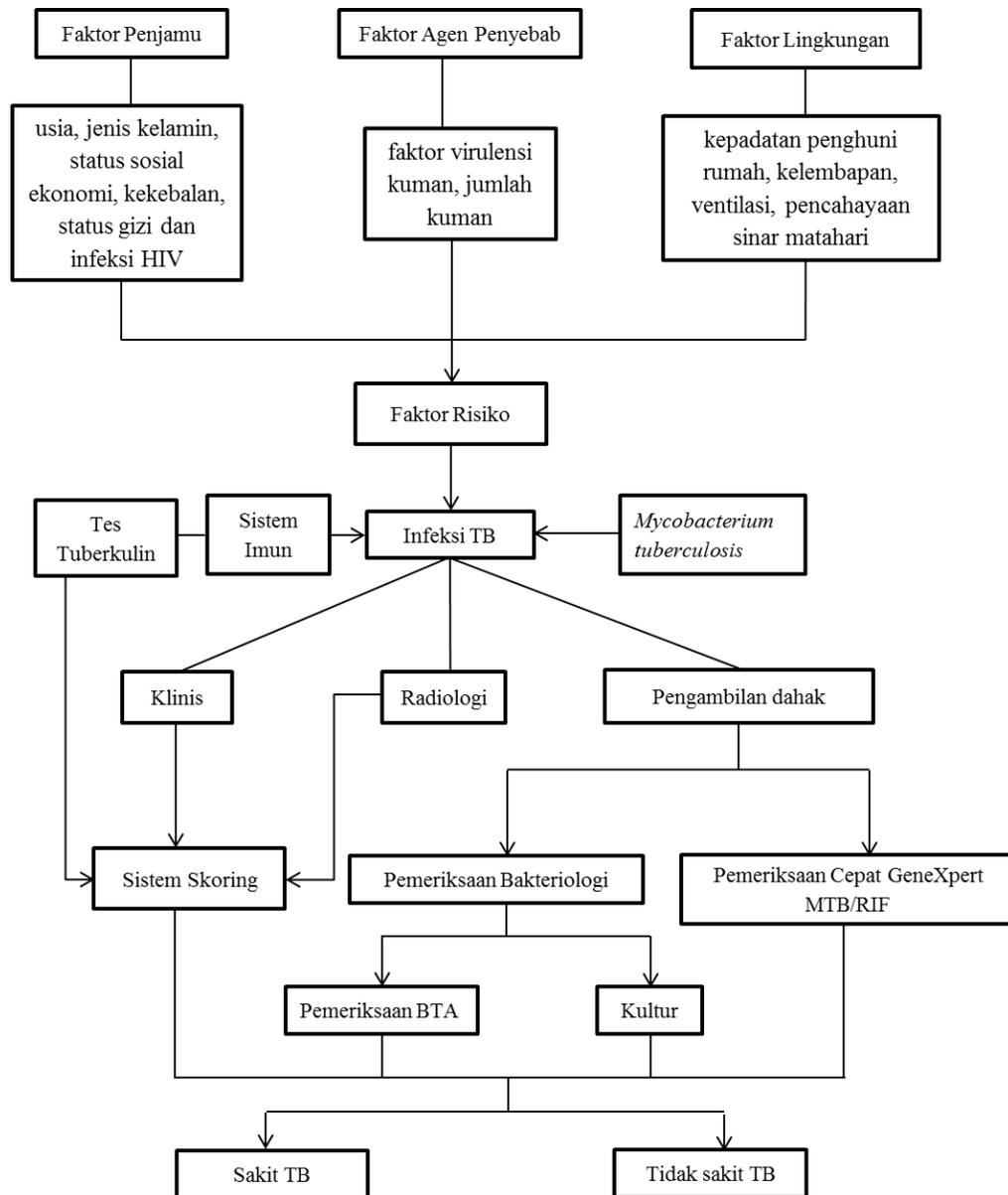
Catatan:

- o Diagnosis dengan sistem skoring ditegakkan oleh dokter.
- o Jika dijumpai skrofuloderma (TB pada kelenjar dan kulit), pasien dapat langsung didiagnosis tuberkulosis.
- o Berat badan dinilai saat pasien datang → lihat tabel berat badan pada lampiran 5.
- o Demam dan batuk tidak respons terhadap terapi sesuai baku Puskemas.
- o Foto dada bukan alat diagnostik utama pada TB anak.
- o Semua anak dengan reaksi cepat BCG (reaksi lokal timbul < 7 hari setelah penyuntikan) harus dievaluasi dengan sistem skoring TB anak.
- o Anak didiagnosis TB jika jumlah skor ≥ 6 (skor maksimal 13).
- o Pasien usia balita yang mendapat skor 5, dirujuk ke RS untuk evaluasi lebih lanjut

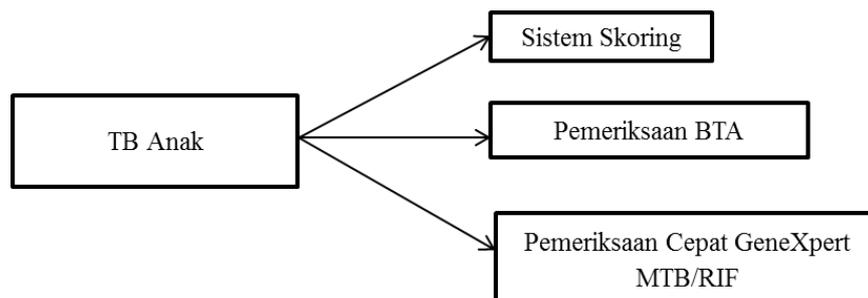
Gambar 2. Sistem Skoring

(sumber: <http://www.ichrc.org/481-tuberkulosis-diagnosis>)

2.2 Kerangka Teori



2.3 Kerangka Konsep



2.4 Hipotesis

2.4.1 Hipotesis Mayor

Terdapat perbedaan antara sistem skoring dan pemeriksaan BTA dengan tes cepat molekuler *Genexpert* MTB/RIF sebagai baku emas pada tuberkulosis paru anak.

2.4.2 Hipotesia Minor

- a. Pemeriksaan BTA lebih akurat dibandingkan sistem skoring dengan tes cepat molekuler *GeneXpert* MTB/RIF sebagai baku emas
- b. Nilai sensitivitas, spesifisitas, NDP dan NDN Pemeriksaan BTA lebih baik dibandingkan sistem skoring dengan tes cepat molekuler *GeneXpert* MTB/RIF sebagai baku emas