



# **DIAGNOSIS TUBERKULOSIS**

**@ Yayasan Barcode  
All Right Reserved**

**Penulis :  
Dr. Rosana Agus, M.Si**

**Desain & Layout :  
Ayu Wulandari, S.Si**

**Editor :  
Ayu Wulandari, S.Si**

**Perpustakaan Nasional : Katalog Dalam Terbitan  
ISBN : 978-623-7642-06-0**

**Cetakan 1, 2019**

**Penerbit:  
Yayasan Bercode**

# **DIAGNOSIS TUBERKULOSIS**

Penulis :

Dr. Rosana Agus, M.Si

ISBN : 978-623-7642-06-0

Editor :

Ayu Wulandari, S.Si

Desain Sampul dan Tata Letak :

Ayu Wulandari, S.Si

Penerbit :

Yayasan Barcode

Redaksi :

Yayasan Barcode

Telp : 085 340 391 342

E-Mail : penerbitbarcode@gmail.com

Percetakan :

Cv Purilestari

Jl. Abdullah Daeng Sirua No 404

Telp : 081 343 270 366

E-Mail : purilestari404@gmail.com

Cetakan Pertama, 2019

Hak cipta dilindungi undang-undang

Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan dengan

Cara apapun tanpa ijin tertulis dari penerbit

## KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis panjatkankehadirat Tuhan Yang Maha Esa karena kasihNya, sehingga buku ajar ini dapat diselesaikan dengan baik. Buku ajar dengan judul *Diagnosis Tuberkulosis* ini disusun untuk memudahkan mahasiswa, ilmuwan dan praktisi kesehatan untuk mengetahui diagnosis penyakit tuberkulosis secara dini,cepat dan akurat.

Pada kesempatan ini penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada Kementerian Riset Teknologi dan Pendidikan Tinggi yang telah mendanai buku ajar ini melalui Hibah Desentralisasi melalui skim Penelitian Dasar Unggulan Perguruan Tinggi tahun 2018-2019. Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada Rektor UNHAS, Dekan Fakultas MIPA, Ketua Departemen Biologi, dosen dan mahasiswa Biologi S1 dan S2 yang senantiasa memberi semangat untuk selalu berkarya, serta kepada semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian buku ini.

Penulis dengan senang hati akan menerima saran dan kritik dari pembaca demi kesempurnaan buku ajar ini. Harapan penulis semoga buku ini dapat memberi manfaat dan menambah wawasan ilmu pengetahuan bagi kita semua.

Makassar, 2019

Penulis

## DAFTAR ISI

Prakata .....	i
Daftar Isi .....	ii
Daftar Gambar .....	iii
Daftar Tabel .....	iv
BAB 1 PENDAHULUAN .....	1
BAB II KASUS TUBERKULOSIS DI INDONESIA.....	9
BAB III TUBERKULOSIS PARU .....	20
BAB IV GEJALA PENYAKIT TUBERKULOSIS .....	28
BAB V PATOGENESIS TUBERKULOSIS.....	39
BAB VI DIAGNOSIS TUBERKULOSIS ANAK .....	77
BAB VII DIAGNOSIS TUBERKULOSIS LATEN .....	86
BAB VIII DIAGNOSIS TUBERKULOSIS EKSTRAPULMONARY .....	106
DAFTAR PUSTAKA .....	136
TENTANG PENULIS.....	140

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 .....	5
Gambar 2 .....	6
Gambar 3 .....	11
Gambar 4 .....	12
Gambar 5 .....	13
Gambar 6 .....	15
Gambar 7 .....	15
Gambar 8 .....	17
Gambar 9 .....	18
Gambar 10 .....	40
Gambar 11 .....	41
Gambar 12 .....	42
Gambar 13 .....	50
Gambar 14 .....	53
Gambar 15 .....	76

## DAFTAR TABEL

TABEL 1 .....	33
TABEL 2 .....	83
TABEL 3 .....	108

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

Tuberkulosis (TB) adalah penyakit infeksi menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Kuman TB banyak menyerang organ paru meskipun dapat menyerang organ yang lain sehingga penyakit ini dikenal dengan nama tuberkulosis paru (TB paru) sedangkan yang menyerang organ lain dinamakan tuberkulosis ekstra paru. Penyakit ini bila tidak diobati atau pengobatannya tidak tuntas dapat menimbulkan komplikasi berbahaya hingga kematian. TB diperkirakan sudah ada di dunia sejak 5000 tahun sebelum Masehi, namun kemajuan dalam penemuan dan pengendalian penyakit TB paru terjadi dalam 2 abad terakhir. Bakteri tuberkulosis mempunyai keistimewaan, yaitu tahan terhadap pencucian warna dengan asam dan alkohol, oleh karena itu disebut basil tahan asam.

Penyakit tuberkulosis menjadi salah satu indikator penyakit menular yang pengendaliannya menjadi perhatian dunia internasional. Penyakit tuberkulosis termasuk dalam penyakit menular kronis. WHO menetapkan bahwa tuberkulosis merupakan kedaruratan global (*global emergency*) bagi masyarakat sejak tahun 1993. Kondisi ini menyebabkan penyakit tuberkulosis paru sampai saat ini masih merupakan masalah kesehatan masyarakat terutama di negara-negara berkembang.

Penyakit tuberkulosis dapat menginfeksi suatu individu ketika daya tahan tubuh menurun. Dalam epidemiologi yang melihat kejadian penyakit sebagai hasil interaksi antar tiga komponen yaitu pejamu (host), penyebab (agent), dan lingkungan (environment). Kerentanan terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* sangat dipengaruhi oleh daya tahan tubuh seseorang. Pengidap HIV/AIDS atau orang dengan status gizi yang buruk lebih mudah untuk terinfeksi dan terjangkit TB. Munculnya pandemi HIV/AIDS menambah permasalahan TB. Koinfeksi dengan HIV akan meningkatkan risiko kejadian TB secara signifikan. Pada saat yang sama, kekebalan ganda kuman TB terhadap obat anti TB (*multidrug resistance* =MDR) menyebabkan terjadinya epidemi TB yang sulit ditangani.

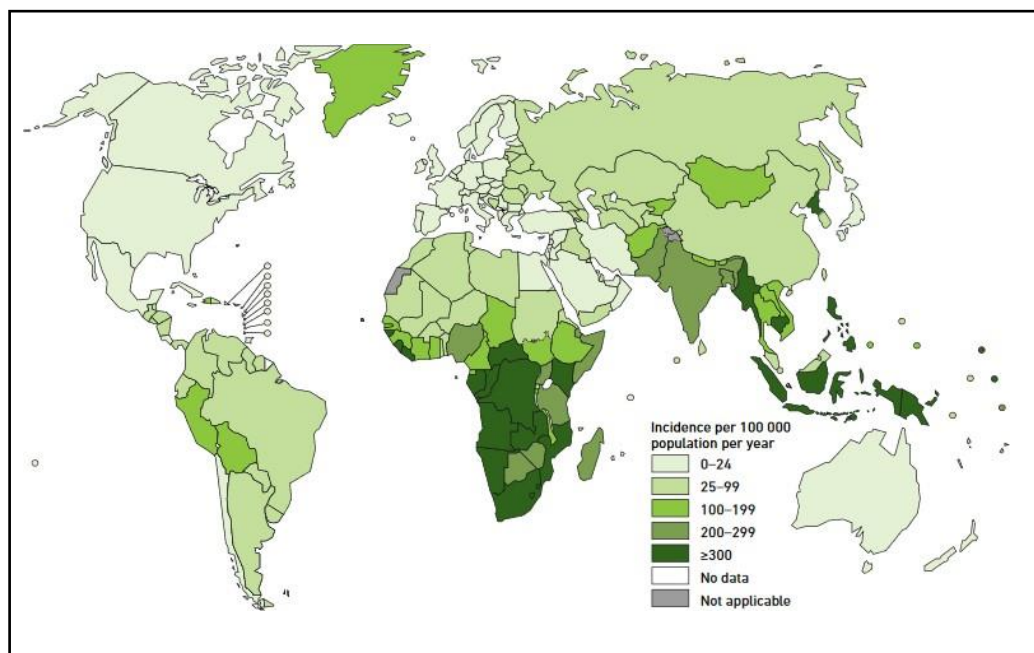
Pengendalian TB di Indonesia sudah berlangsung sejak zaman penjajahan Belanda, namun masih terbatas pada kelompok tertentu. Setelah perang kemerdekaan penanggulangan TB dilakukan melalui Balai Pengobatan Penyakit Paru-Paru (BP-4). Sejak tahun 1969 pengendalian TB dilakukan secara nasional melalui Puskesmas dan pada tahun 1995, program nasional pengendalian TB mulai menerapkan strategi pengobatan jangka pendek dengan pengawasan langsung DOTS (*Directly Observed Treatment Short-course*). Sejak tahun 2000 strategi DOTS dilaksanakan secara nasional di seluruh Fasyankes terutama Puskesmas yang diintegrasikan dalam pelayanan kesehatan dasar.

Sasaran strategi nasional pengendalian TB hingga 2014 mengacu pada rencana strategis Kementerian Kesehatan 2009-2014 yaitu menurunkan prevalensi TB dari 235 per 100.000 penduduk menjadi 224 per 100.000 penduduk. Saat ini diperkirakan ada 1 dari setiap 3 kasus TB yang belum terdeteksi oleh program dari pemerintah.

Penyakit TB merupakan salah satu ancaman terbesar di dunia karena dapat menyebabkan kematian dengan penyebab utama berasal dari agen infeksi tunggal. Pada tahun 2016 diperkirakan TB membunuh 1,3 juta orang, kematian ini terdiri dari orang-orang yang terdeteksi HIV-negatif. Diperkirakan terdapat 10,4 juta orang menderita penyakit TB pada tahun 2016 yang terdiri dari 90% orang dewasa, 65% laki-laki, 10% orang hidup dengan HIV (74% berada di Afrika dan 56% berada di lima negara lainnya yaitu India, Indonesia, Cina, Filipina dan Pakistan).

Pada tahun 2017, tuberkulosis diperkirakan menyebabkan kematian sebanyak 1,3 juta kematian. Secara global penyakit tuberkulosis sudah menginfeksi sekitar 10 juta orang terdiri dari 5,8 juta pria, 3,2 juta wanita dan 1 juta anak-anak. Infeksi tuberkulosis dapat menyebar di semua negara dan menyerang semua usia, namun 90% diantara para penderita berada pada usia produktif yakni  $\geq 15$  tahun. Diketahui bahwa 9 % diantaranya merupakan penderita HIV dan 2/3 berada di 8 negara yakni India (27%), Cina (9%), Indonesia (8%), Filipina (6%), Pakistan (5%), Nigeria (4%) dan Afrika Selatan (3%).

Pada tahun 2017 diketahui tingkat keparahan epidemi TB nasional dalam jumlah insiden tahunan kasus TB terhadap ukuran populasi (tingkat kejadian) sangat bervariasi di antara negara-negara. Terdapat di bawah 10 kasus insiden per 100.000 penduduk di sebagian besar negara berpenghasilan tinggi dan 150– 400 kasus dari 30 negara dengan beban TB tinggi (gambar 1).

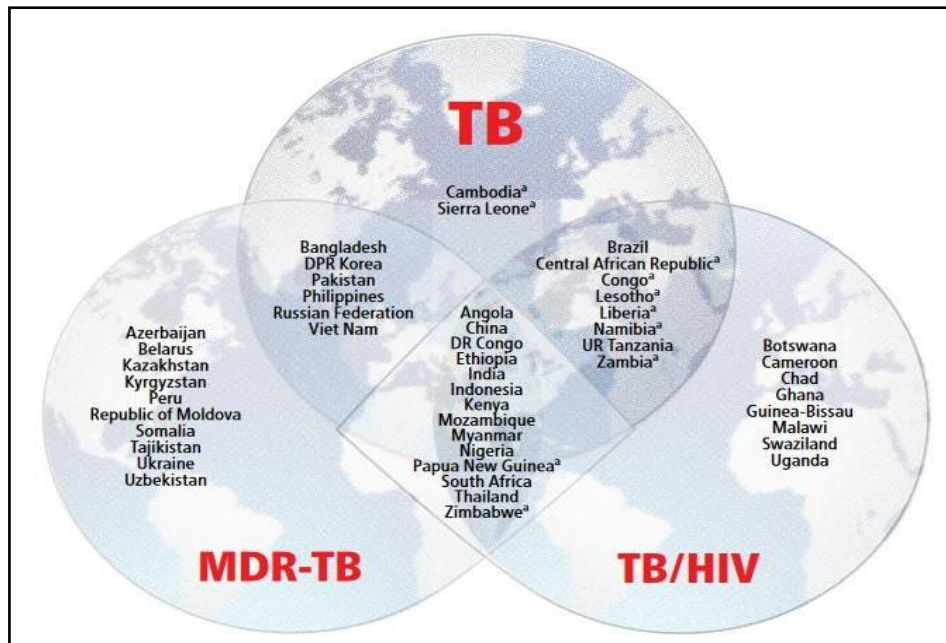


**Gambar 1.** Perkiraan angka kejadian TB tahun 2017

Meskipun beban global tuberkulosis sangat besar, deteksi kasus secara cepat dan tepat masih merupakan masalah. Diperkirakan sekitar setengah dari semua pasien TB masih belum terdiagnosis dan tepat diobati. Setiap tahun, 1,6 juta kematian terjadi karena TB. Masalahnya secara signifikan diperburuk oleh infeksi HIV dan meningkatnya prevalensi *multidrug resisten* (MDR) dan resisten terhadap obat secara luas *extensively drug-resistant* TB (XDR) TB. Penderita TB yang resisten terhadap obat terus menjadi krisis kesehatan masyarakat. Pada tahun 2017, diperkirakan sekitar 558.000 orang (kisaran, 483.000-639.000) menunjukkan kondisi dimana TB resisten terhadap rifampisin dan isoniazid.

Terdapat tiga negara yang menjadi penyumbang hampir setengah dari kasus MDR / RR-TB (*Rifampicin-resistant*) TB dunia yaitu : India (24%), Cina (13%) dan Rusia (10%). Secara global, peningkatan jumlah penderita TB

diperkirakan sebanyak 3,5% kasus TB baru dan 18% kasus yang diobati sebelumnya memiliki MDR / RR-TB. Proporsi tertinggi > 50% dalam kasus yang ditangani sebelumnya terdapat di Rusia. Di antara kasus MDR-TB pada tahun 2017, sekitar 8,5% memiliki kasus TB yang resistan terhadap obat secara luas (XDR-TB). Diperkirakan 23% dari populasi dunia 1,7 miliar orang memiliki infeksi TB laten, dan berisiko berkembang menjadi penyakit TB aktif (gambar 2).



**Gambar 2.** Negara-negara dengan beban tinggi untuk TB, TB / HIV dan MDR-TB menurut WHO selama periode 2016-2020

Indonesia merupakan negara yang menempati posisi kedua penderita tuberkulosis setelah India. Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia tahun 2018 per 100 ribu penduduk dengan usia 15 tahun keatas terdapat kurang lebih 759 penderita tuberkulosis. Pada tahun 2017 jumlah kasus baru TB di Indonesia sebanyak 420.994 kasus. Berdasarkan Survei Prevalensi Tuberkulosis prevalensi pada laki-laki 3 kali lebih tinggi dibandingkan pada perempuan. Hal ini terjadi kemungkinan karena laki-laki lebih mudah terpapar pada fakto risiko TB misalnya merokok dan kurangnya ketidapatuhan minum obat. Survei ini menemukan bahwa dari seluruh partisipan laki-laki yang merokok sebanyak 68,5% dan hanya 3,7% partisipan perempuan yang merokok. Selain itu faktor usia

sangat berpengaruh terhadap resiko infeksi TB, semakin bertambah usia, prevalensinya semakin tinggi.

Sebagai negara dengan predikat penderita TB tertinggi kedua di dunia, hal ini berarti penyakit tuberkulosis benar-benar menjadi ancaman bagi kesehatan masyarakat di dunia. Menurut Kementerian Kesehatan tahun 2018, propinsi dengan jumlah penderita tertinggi berada di Jawa Barat yakni sebanyak 78.698 jiwa. Posisi kedua propinsi Jawa Tengah dengan jumlah 42.272 jiwa dan ketiga yaitu DKI Jakarta dengan jumlah 35.733 jiwa, sehingga jumlah keseluruhan penderita TB untuk semua tipe yaitu 366.770 orang. Jika dipersentasikan jumlah penderita dengan jenis kelamin laki-laki lebih tinggi daripada jumlah penderita tuberkulosis dengan jenis kelamin perempuan, yaitu 209.650 : 151.120 atau 58,11% : 41,89%. Sedangkan persentasi menurut jenis umur, usia 0-14 tahun 10,08%, usia 15-24 tahun 15,60%, usia 25-34 tahun 17,32%, usia 35-44 tahun 16,43%, usia 45-54 tahun 17,09%, usia 55-64 tahun 14,24% dan usia diatas 65 tahun 9,25%.

Jumlah penderita TB Paru BTA Positif di Sulawesi Selatan pada tahun 2015 masih tinggi yaitu 8.470 kasus, yang terdiri dari 3.499 penderita laki-laki dan 4.971 penderita perempuan. Berdasarkan seluruh Kabupaten/Kota se-Sulawesi Selatan, Kota Makassar menduduki peringkat pertama dengan jumlah penderita TB Paru BTA Positif sebanyak 1.884 kasus, menyusul Kabupaten Gowa sebanyak 765 kasus dan Kabupaten Bone sebanyak 518 kasus.

Mengetahui apakah suatu individu mengidap TB merupakan hal yang sangat penting dalam langkah pencegahan dan pengobatan TB dengan memanfaatkan beberapa metode dalam mendiagnosis. Beberapa teknik saat ini digunakan dalam mendiagnosis TB seperti, apusan dahak mikroskopi, gambar dada (radiologi) dan tes kulit tuberkulin (TST). Dalam buku ini, penulis menyediakan beberapa informasi mengenai diagnosis tuberkulosis secara cepat dan tepat serta perkembangan metode diagnosis TB saat ini.

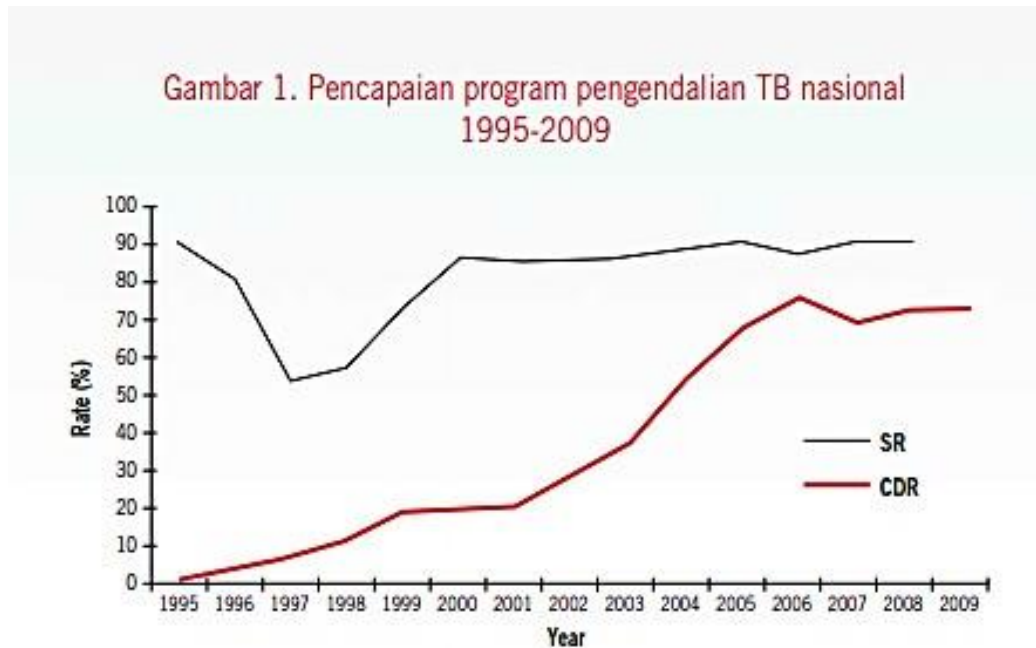
## **BAB II**

### **KASUS TUBERKULOSIS DI INDONESIA**

Berdasarkan Kementerian Kesehatan , prevalensi kasus Tuberkulosis paru di Indonesia secara nasional pada tahun 2013 adalah sebesar 285 per 100.000 penduduk sedangkan angka kematian tuberkulosis paru telah turun menjadi 27 per 100.000 penduduk. Laporan World Health Organization (WHO) tahun 2014 , angka kejadian tuberkulosis paru pada tahun 2013 diperkirakan terdapat 450.000 orang, 170.000 orang diantaranya meninggal dunia. Dinas Kesehatan Provinsi Jawa Timur (2014), merujuk pada hasil survei terakhir tahun 2014 tentang prevalensi penyakit tuberkulosis paru didapatkan angka 165 per 100.000 penduduk.

Indonesia sekarang berada pada ranking kelima negara dengan beban TB tertinggi di dunia. Estimasi prevalensi TB semua kasus adalah sebesar 660,000 (WHO, 2010) dan estimasi insidensi berjumlah 430,000 kasus baru per tahun. Jumlah kematian akibat TB diperkirakan 61,000 kematian per tahunnya. Indonesia merupakan negara dengan percepatan peningkatan epidemi HIV yang tertinggi di antara negara-negara di Asia. HIV dinyatakan sebagai epidemik terkonsentrasi (a concentrated epidemic), dengan perkecualian di provinsi Papua yang prevalensi HIVnya sudah mencapai 2,5% (generalized epidemic). Secara nasional, angka estimasi prevalensi HIV pada populasi dewasa adalah 0,2%. Sejumlah 12 provinsi telah dinyatakan sebagai daerah prioritas untuk intervensi HIV dan estimasi jumlah orang dengan HIV/AIDS di Indonesia sekitar 190.000- 400.000. Estimasi nasional prevalensi HIV pada pasien TB baru adalah 2.8%. Angka MDR-TB diperkirakan sebesar 2% dari seluruh kasus TB baru (lebih rendah dari estimasi di tingkat regional sebesar 4%) dan 20% dari kasus TB dengan pengobatan ulang. Diperkirakan terdapat sekitar 6.300 kasus MDR TB setiap tahunnya. Meskipun memiliki beban penyakit TB yang tinggi, Indonesia merupakan negara pertama diantara High Burden Country (HBC) di wilayah WHO South-East Asian yang mampu mencapai target global TB untuk deteksi kasus dan keberhasilan pengobatan pada tahun 2006. Pada tahun 2009, tercatat sejumlah sejumlah 294.732 kasus TB telah ditemukan dan diobati (data awal Mei 2010) dan lebih

dari 169.213 diantaranya terdeteksi BTA+. Dengan demikian, Case Notification Rate untuk TB BTA+ adalah 73 per 100.000 (Case Detection Rate 73%). Rerata pencapaian angka keberhasilan pengobatan selama 4 tahun terakhir adalah sekitar 90% dan pada kohort tahun 2008 mencapai 91%. Pencapaian target global tersebut merupakan tonggak pencapaian program pengendalian TB nasional yang utama.



Meskipun secara nasional menunjukkan perkembangan yang meningkat dalam penemuan kasus dan tingkat kesembuhan, pencapaian di tingkat provinsi masih menunjukkan disparitas antar wilayah (Tabel 3). Sebanyak 28 provinsi di Indonesia belum dapat mencapai angka penemuan kasus (CDR) 70% dan hanya 5 provinsi menunjukkan pencapaian 70% CDR dan 85% kesembuhan.

**Tabel 3. Pencapaian target pengendalian TB per provinsi 2009**

	CDR ≥70%	CDR < 70%
SR ≥85%	Jabar, Sulut, Maluku, DKI Jakarta, Banten (5)	Bali, Sulbar, Babel, Sumbar, Kalteng, Jatim, Sulsel, Jateng, Lampung, NTB, Jambi, NAD, Kalsel, Sumsel, Sultra, Kepri, Sumut, Gorontalo, Bengkulu, Kalbar, NTT Kaltim, Sulteng (23)
SR < 85%	Tidak ada	Papua Barat, Papua, DIY, Maluku, Riau (5)

Dengan angka nasional proporsi kasus relaps dan gagal pengobatan di bawah 2%, maka angka resistensi obat TB pada pasien yang diobati di pelayanan

kesehatan pada umumnya masih rendah. Namun demikian, sebagian besar data berasal dari Puskesmas yang telah menerapkan strategi DOTS dengan baik selama lebih dari tahun terakhir. Probabilitas terjadinya resistensi obat TB lebih tinggi di rumah sakit dan sektor swasta yang belum terlibat dalam program pengendalian TB nasional sebagai akibat dari tingginya ketidakpatuhan dan tingkat drop out pengobatan karena tidak diterapkannya strategi DOTS yang tinggi. Data dari penyedia pelayanan swasta belum termasuk dalam data di program pengendalian TB nasional. Sedangkan untuk rumah sakit, data yang tersedia baru berasal dari sekitar 30% rumah sakit yang telah melaksanakan strategi DOTS. Proporsi kasus TB dengan BTA negatif sedikit meningkat dari 56% pada tahun 2008 menjadi 59% pada tahun 2009. Peningkatan jumlah kasus TB BTA negatif yang terjadi selama beberapa tahun terakhir sangat mungkin disebabkan oleh karena meningkatnya pelaporan kasus TB dari rumah sakit yang telah terlibat dalam program TB nasional. Jumlah kasus TB anak pada tahun 2009 mencapai 30.806 termasuk 1,865 kasus BTA positif. Proporsi kasus TB anak dari semua kasus TB mencapai 10.45%. Angka-angka ini merupakan gambaran parsial dari keseluruhan kasus TB anak yang sesungguhnya mengingat tingginya kasus overdiagnosis di fasilitas pelayanan kesehatan yang diiringi dengan rendahnya pelaporan dari fasilitas pelayanan kesehatan

Sedangkan kasus TB paru di Kabupaten Ponorogo Jawa Timur, berdasarkan data dari Dinas Kesehatan pada tahun 2015 didapatkan 334 penemuan kasus TB paru. Kasus tuberkulosis paru dengan BTA positif di Kabupaten Ponorogo semakin tahun semakin meningkat. Hal tersebut dapat dilihat pada data temuan kasus tuberkulosis paru BTA positif pada tahun 2011 sampai dengan tahun 2015. Pada tahun 2011 didapatkan data penderita tuberkulosis sebesar 276 kasus dari 859.302 penduduk, tahun 2012 didapatkan 392 kasus dari 861.806 penduduk, pada tahun 2013 didapatkan 378 kasus dari 863.890 penduduk, pada tahun 2014 ditemukan 293 kasus dari 865.809 penduduk dan ditemukan 334 kasus tuberkulosis paru BTA positif dari 867.393 penduduk.

## **BAB III**

### **TUBERKULOSIS PARU**

#### **A. Definisi pasien TB**

Tersangka pasien TB adalah seseorang yang mempunyai keluhan atau gejala klinis mendukung TB ( sebelumnya dikenal sebagai suspek TB )

- Pasien TB berdasarkan konfirmasi hasil pemeriksaan bakteriologis: adalah seorang pasien TB yang hasil pemeriksaan sediaan biologinya positif dengan pemeriksaan mikroskopis, biakan atau diagnostik cepat yang diakui oleh WHO (misalnya : GeneXpert). Semua pasien yang memenuhi definisi ini harus dicatat tanpa memandang apakah pengobatan TB sudah dimulai atau belum. Termasuk dalam tipe pasien tersebut adalah pasien TB paru BTA positif : pasien TB yang hasil pemeriksaan sediaan dahaknya positif dengan cara pemeriksaan mikroskopis langsung, biakan atau tes diagnostik cepat (misalnya GeneXpert)
- Pasien TB berdasarkan diagnosis klinis : adalah seseorang yang memulai pengobatan sebagai pasien TB namun tidak memenuhi definisi dasar diagnosis berdasarkan konfirmasi hasil pemeriksaan bakteriologis. Termasuk dalam tipe pasien ini adalah pasien TB paru BTA negatif dengan hasil foto toraks sangat mendukung gambaran TB dan pasien TB ekstra paru tanpa hasil konfirmasi pemeriksaan laboratorium.

Pasien TB dengan diagnosis klinis apabila kemudian terbukti hasil pemeriksaan laboratorium BTA positif (sebelum atau setelah menjalani pengobatan) harus diklasifikasikan kembali sebagai pasien TB dengan konfirmasi hasil pemeriksaan bakteriologis sebagaimana definisi pasien tersebut diatas.

Guna menghindari terjadinya over diagnosis dan situasi yang merugikan pasien, pemberian pengobatan TB berdasarkan diagnosis klinis hanya dianjurkan pada pasien dengan pertimbangan sebagai berikut :

- a. Keluhan, gejala dan kondisi klinis sangat kuat mendukung TB
- b. Kondisi pasien perlu segera diberikan pengobatan misal : pada TB meningen, TB milier, pasien dengan HIV positif dan sebagainya

- c. Tindakan pengobatan untuk kepentingan pasien dan sebaiknya diberikan atas persetujuan tertulis dari pasien atau yang diberi kuasa.
- d. Apabila fasilitas memungkinkan, segera diupayakan pemeriksaan penunjang yang sesuai misal : pemeriksaan biakan, pemeriksaan diagnostik cepat. untuk memastikan diagnosis.

## **B. Klasifikasi TB**

Diagnosis TB dengan konfirmasi bakteriologis atau klinis dapat diklasifikasikan berdasarkan :

- Lokasi anatomi penyakit;
- Riwayat pengobatan sebelumnya;
- Hasil bakteriologis dan uji resistensi OAT; (pada revisi guideline WHO tahun 2013 hanya tercantum resisten obat)
- Status HIV.

### 1. Klasifikasi berdasarkan lokasi anatomi:

- a. TB paru adalah kasus TB yang melibatkan parenkim paru atau trakeobronkial.
- b. TB milier diklasifikasikan sebagai TB paru karena terdapat lesi di paru. Pasien yang mengalami TB paru dan ekstraparu harus diklasifikasikan sebagai kasus TB paru.
- c. TB ekstraparu adalah kasus TB yang melibatkan organ di luar parenkim paru seperti pleura, kelenjar getah bening, abdomen, saluran genitourinaria, kulit, sendi dan tulang, selaput otak. Kasus TB ekstraparu dapat ditegakkan secara klinis atau histologis setelah diupayakan semaksimal mungkin dengan konfirmasi bakteriologis.

### 2. Klasifikasi berdasarkan riwayat pengobatan

- a. Kasus baru adalah pasien yang belum pernah mendapat OAT sebelumnya atau riwayat mendapatkan OAT kurang dari 1 bulan
- b. Kasus dengan riwayat pengobatan sebelumnya adalah pasien yang pernah mendapatkan OAT 1 bulan atau lebih. Kasus ini diklasifikasikan lebih lanjut berdasarkan hasil pengobatan terakhir sebagai berikut:
  - Kasus kambuh adalah pasien yang sebelumnya pernah mendapatkan OAT dan dinyatakan sembuh atau pengobatan lengkap pada akhir

pengobatan dan saat ini ditegakkan diagnosis TB episode rekuren (baik untuk kasus yang benar-benar kambuh atau episode baru yang disebabkan reinfeksi).

- Kasus pengobatan setelah gagal adalah pasien yang sebelumnya pernah mendapatkan OAT dan dinyatakan gagal pada akhir pengobatan.
- Kasus setelah putus obat adalah pasien yang pernah menelan OAT 1 bulan atau lebih dan tidak meneruskannya selama lebih dari 2 bulan berturut-turut atau dinyatakan tidak dapat dilacak pada akhir pengobatan. (Pada revisi guideline WHO tahun 2013 klasifikasi ini direvisi menjadi pasien dengan perjalanan pengobatan tidak dapat dilacak (loss to follow up) yaitu pasien yang pernah mendapatkan OAT dan dinyatakan tidak dapat dilacak pada akhir pengobatan).
- Klasifikasi berikut ini baru ditambahkan pada revisi guideline WHO tahun 2013 yaitu: kasus dengan riwayat pengobatan lainnya adalah pasien sebelumnya pernah mendapatkan OAT dan hasil akhir pengobatannya tidak diketahui atau tidak didokumentasikan.
- Pasien pindah adalah pasien yang dipindah dari register TB (TB 03) lain untuk melanjutkan pengobatan. (Klasifikasi ini tidak lagi terdapat dalam revisi guideline WHO tahun 2013).
- Pasien yang tidak diketahui riwayat pengobatan sebelumnya adalah pasien yang tidak dapat dimasukkan dalam salah satu kategori di atas.

Penting diidentifikasi riwayat pengobatan sebelumnya karena terdapatnya risiko resisten obat. Sebelum dimulai pengobatan sebaiknya dilakukan pemeriksaan biakan spesimen dan uji resistensi obat atau metode diagnostik cepat yang telah disetujui WHO (Xpert MTB/RIF) untuk semua pasien dengan riwayat pemakaian OAT.

### 3. Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan bakteriologis dan uji resistensi obat

Semua pasien suspek / presuntif TB harus dilakukan pemeriksaan bakteriologis untuk mengkonfirmasi penyakit TB. Pemeriksaan bakteriologis merujuk pada pemeriksaan apusan dahak atau spesimen lain atau identifikasi *M. tuberculosis* berdasarkan biakan atau metode diagnostik cepat yang telah mendapat rekomendasi WHO (Xpert MTB/ RIF). Pada wilayah dengan

laboratorium jaminan mutu eksternal, kasus TB paru dikatakan apusan dahak positif berdasarkan terdapatnya paling sedikit hasil pemeriksaan apusan dahak BTA positif pada satu spesimen pada saat mulai pengobatan. Pada daerah tanpa laboratorium dengan jaminan mutu eksternal maka deinisi kasus TB apusan dahak positif bila paling sedikit terdapat dua spesimen pada pemeriksaan apusan dahak adalah BTA positif.

Kasus TB paru apusan negatif adalah

- a. Hasil pemeriksaan apusan dahak BTA negatif tetapi biakan positif untuk *M. tuberculosis*
- b. Memenuhi kriteria diagnostik yaitu keputusan oleh klinisi untuk mengobati dengan terapi antiTB lengkap dan temuan radiologis sesuai dengan TB paru aktif dan terdapat bukti kuat berdasarkan laboratorium atau manifestasi klinis ATAU bila HIV negatif (atau status HIV tidak diketahui tetapi tinggal di daerah dengan prevalens HIV rendah), tidak respons dengan antibiotik spektrum luas (di luar OAT dan luorokuinolon dan aminoglikosida).

Kasus TB paru tanpa pemeriksaan apusan dahak tidak diklasifikasikan apusan negatif tetapi dituliskan sebagai “apusan tidak dilakukan”.

#### 4. Klasifikasi berdasarkan status HIV

- Kasus TB dengan HIV positif adalah kasus TB konfirmasi bakteriologis atau klinis yang memiliki hasil positif untuk tes infeksi HIV yang dilakukan pada saat ditegakkan diagnosis TB atau memiliki bukti dokumentasi bahwa pasien telah terdaftar di register HIV atau obat antiretroviral (ARV) atau praterapi ARV.
- Kasus TB dengan HIV negatif adalah kasus TB konfirmasi bakteriologis atau klinis yang memiliki hasil negatif untuk tes HIV yang dilakukan pada saat ditegakkan diagnosis TB. Bila pasien ini diketahui HIV positif di kemudian hari harus disesuaikan klasifikasinya.
- Kasus TB dengan status HIV tidak diketahui adalah kasus TB konfirmasi bakteriologis atau klinis yang tidak memiliki hasil tes HIV dan tidak memiliki bukti dokumentasi telah terdaftar dalam register HIV. Bila pasien ini diketahui HIV positif dikemudian hari harus disesuaikan klasifikasinya.

### **BAB III**

#### **GEJALA PENYAKIT TUBERKULOSIS**

Gejala penyakit TB dapat dibedakan menjadi gejala sistemik/ umum dan gejala khusus sesuai dengan organ yang terlibat. Gambaran secara klinis tidak terlalu khas terutama pada kasus baru, sehingga cukup sulit untuk menegakkan diagnosa secara klinis.

Gejala umum ditandai dengan batuk-batuk selama lebih dari 3 minggu yang dapat disertai darah. Demam tidak terlalu tinggi berlangsung lama, biasanya dirasakan malam hari disertai keringat malam. Penurunan nafsu makan dan berat badan disertai perasaan tidak enak (*malaise*) dan lemah. Gejala khusus/ respiratorik ditandai dengan batuk  $\geq 3$  minggu, batuk darah, sesak napas, nyeri dada, badan lemas, nafsu makan menurun, berat badan menurun, *malaise*, berkeringat malam hari tanpa kegiatan fisik, demam lebih dari satu bulan. Pada pasien dengan HIV positif, batuk sering kali bukan merupakan gejala TB yang khas, sehingga gejala batuk tidak harus selalu selama 2 minggu atau lebih. Gejala respiratorik ini sangat bervariasi, mulai dari tidak ada gejala sampai gejala yang cukup berat tergantung dari luas lesi. Kadang penderita terdiagnosis pada saat *medical check up*. Bila bronkus belum terlibat dalam proses penyakit, maka penderita mungkin tidak ada gejala batuk. Batuk yang pertama terjadi karena iritasi bronkus, dan selanjutnya batuk diperlukan untuk membuang dahak ke luar.

Gejala tuberkulosis ekstra paru tergantung dari organ yang terlibat, misalnya pada limfadenitis tuberkulosa akan terjadi pembesaran yang lambat dan tidak nyeri dari kelenjar getah bening, pada meningitis tuberkulosa akan terlihat gejala meningitis, sementara pada pleuritis tuberkulosa terdapat gejala sesak napas & kadang nyeri dada pada sisi yang rongga pleuranya terdapat cairan. Gejala sistemik ditandai dengan demam, *malaise*, keringat malam, anoreksia, berat badan menurun .

Apabila mengenai tulang, maka akan terjadi gejala seperti infeksi tulang yang pada suatu saat dapat membentuk saluran dan bermuara pada kulit di atasnya, pada muara ini akan keluar cairan nanah. Pada anak-anak dapat mengenai

otak (lapisan pembungkus otak) dan disebut meningitis (radang selaput otak) dengan gejala demam tinggi, penurunan kesadaran dan kejang-kejang.

Pada pasien anak yang tidak menimbulkan gejala, TB dapat terdeteksi apabila diketahui adanya kontak dengan pasien TB dewasa. Kira-kira 30-50% anak yang kontak dengan penderita TB paru dewasa memberikan hasil uji tuberkulin positif. Pada anak usia 3 bulan-5 tahun yang tinggal serumah dengan penderita TB paru dewasa dengan BTA positif dilaporkan 30% terinfeksi berdasarkan pemeriksaan serologi/darah.

TB harus dicurigai ketika setidaknya satu dari empat gejala sugestif dilaporkan (demam tahan lama, batuk durasi 2 minggu atau lebih, keringat malam dan penurunan berat badan). Aspek epidemiologis, seperti riwayat kontak dengan kasus TB paru dan / atau paparan faktor risiko lain untuk perolehan TB atau reaktivasi, juga perlu dievaluasi secara hati-hati. Perhatian khusus harus diberikan kepada pasien yang terkena kondisi kronis seperti diabetes mellitus yang mungkin mengalami gejala ringan yang sering disalahtafsirkan sebagai terkait dengan penyakit yang mendasarinya. Diagnosis TB harus dikonfirmasi dengan mendeteksi agen untuk penyebab *Mycobacterium tuberculosis* dalam spesimen biologis yang tepat.

Alat diagnostik harus mampu mendeteksi penyakit paru dan luar paru ketika menguji berbagai jenis sampel klinis, yang mungkin berbeda secara substansial dalam beban *bacillary*. Kemampuan untuk membedakan secara andal antara TB aktif dan infeksi laten sangat penting, mengurangi morbiditas, mortalitas, dan risiko penularan. Diagnosis yang akurat diperlukan pada tahap awal penyakit ketika beban bacillary dalam sampel mungkin masih rendah. Tes harus berguna baik pada orang dewasa dan anak-anak serta mereka yang menderita imunodefisiensi misalnya koinfeksi HIV. Ancaman resistansi obat yang berkembang di seluruh dunia berarti bahwa tes kerentanan obat (DST) harus dilakukan secara rutin, dan keuntungan menggabungkan ini dalam penilaian diagnostik awal terbukti dengan sendirinya.

Tes diagnostik yang tepat diperlukan untuk digunakan di semua tingkat sistem perawatan kesehatan dan masyarakat, bahkan dalam pengaturan dengan infrastruktur yang paling sedikit dikembangkan. Mendapatkan sampel dan

mengujinya harus aman untuk pasien, untuk pasien lain, untuk staf di lingkungan perawatan kesehatan, dan untuk staf laboratorium. Sering kegagalan kasus TB yang didiagnosis untuk memulai pengobatan TB, sering disebut sebagai "standar pengobatan awal," menyoroti kebutuhan penting untuk diagnosis dan inisiasi pengobatan yang sama. Kerumitan berbagai persyaratan dan pengaturan yang sangat berbeda di mana tes diagnostik perlu digunakan berarti bahwa sangat tidak mungkin bahwa tes tunggal akan pernah dikembangkan, tetapi kemungkinan bahwa berbagai tes yang berbeda akan diperlukan di tingkat yang berbeda dalam sistem perawatan kesehatan.

Diagnostik TB telah mengalami perkembangan dalam beberapa tahun terakhir. Teknologi lama telah ditinjau dan diperbaiki dan yang baru telah dikembangkan, dievaluasi, dan diimplementasikan. WHO telah mengeluarkan 11 pernyataan kebijakan antara tahun 2007 dan 2014 mengenai diagnosis TB dan alat diagnostik. Dua pernyataan membahas sistem untuk diagnosis dan DST, dan satu untuk penggunaan tes line-probe (LPA) untuk diagnosis molekuler cepat terhadap resistensi obat. Rekomendasi negatif juga telah dikeluarkan mengenai penggunaan tes serodiagnostik dan tes pelepasan interferon- $\gamma$  (IGRAs) untuk diagnosis TB. Setelah pengesahan pada bulan Desember 2010, WHO mengeluarkan pernyataan kebijakan pada tahun 2011 tentang penggunaan Xpert MTB / RIF uji cepat otomatis molekuler untuk diagnosis TB paru dan deteksi resistensi rifampisin. Panduan tentang Xpert MTB / RIF diperbarui pada tahun 2013 untuk memasukkan rekomendasi tentang penggunaan pada anak-anak dan untuk diagnosis TB luar paru.

**Tabel 1.** Pernyataan kebijakan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tentang diagnosis tuberkulosis (2007–2013)

<b>Tahun</b>	<b>Kebijakan</b>	<b>Ringkasan rekomendasi</b>	<b>Referensi</b>
2007	Definisi kasus TB BTA-positif baru	Dapat didasarkan pada keberadaan $\geq 1$ basil tahan asam dalam sampel sputum $\geq 1$ di laboratorium yang terjamin kualitasnya.	WHO 2007a
2007	Jumlah apusan untuk diagnosis TB paru	Jumlah sampel yang diuji dapat dikurangi dari tiga menjadi dua di laboratorium yang terjamin kualitasnya	WHO 2007b
2007	Penggunaan media kultur cair untuk kultur dan DST	Penggunaan media cair untuk kultur, identifikasi spesies cepat, dan DST yang direkomendasikan di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah	WHO 2007c
2008	Penggunaan tes probe garis	Pemeriksaan probe jalur molekuler direkomendasikan untuk skrining cepat untuk MDR-TB	WHO 2008
2011	Diagnosis TB yang sama dengan mikroskopi	Merekomendasikan strategi penemuan kasus yang memeriksa dua spesimen berturut-turut yang diperoleh pada hari yang sama	WHO 2011a
2011	Metode kultur nonkomersial dan DST untuk mendeteksi MDR-TB	Pengamatan mikroskopis terhadap kerentanan obat (MODS), uji nitrat reduktase (NRA), dan indikator colorimetric redox (CRI) direkomendasikan untuk digunakan di laboratorium rujukan.	WHO 2011b
2011	Fluorescent light-emitting diode (LED) mikroskopi untuk diagnosis TB	Mikroskop cahaya Ziehl-Neelsen dan mikroskop fluoresensi konvensional harus diganti dengan mikroskopi LED	WHO 2011c
2011	Tes serodiagnostik komersial untuk diagnosis TB	Rekomendasi kuat bahwa tes serologi komersial yang ada untuk TB tidak digunakan untuk diagnosis TB paru atau ekstrapulmoner	WHO 2011d
2011	Penggunaan tes pelepasan interferon-	IGRAs tidak boleh digunakan di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah untuk	WHO 2011e

	((IGRAs) di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah	diagnosis TB paru atau luar paru atau untuk mengganti tes kulit tuberkulin untuk diagnosis TB laten.	
2011	Xpert / RIF untuk deteksi cepat terhadap resistansi TB dan rifampicin	Xpert / RIF harus digunakan sebagai tes diagnostik awal pada orang yang dicurigai TB-MDR atau TB terkait HIV; Xpert / RIF juga dapat digunakan sebagai tes lanjutan untuk mikroskopi di rangkaian di mana HIV dan MDR-TB kurang diperhatikan	WHO 2011f
2013	Xpert MTB / RIF untuk diagnosis TB paru dan ekstrapulmoner pada orang dewasa dan anak-anak: pembaruan kebijakan	Xpert / RIF harus digunakan sebagai tes diagnostik awal pada orang dewasa dan anak-anak yang dicurigai TB-MDR atau TB terkait HIV; Xpert harus digunakan sebagai tes diagnostik yang disukai untuk sampel CSF pada mereka dengan dugaan meningitis TB dan dapat digunakan sebagai pengganti untuk menguji kelenjar getah bening dan jaringan lain.	WHO 2013b

Diagnosis TB pada pemeriksaan jasmani, ditandai dengan adanya kelainan yang akan dijumpai tergantung dari organ yang terlibat. Pada tuberkulosis paru, kelainan yang didapat tergantung luas kelainan struktur paru. Pada permulaan (awal) perkembangan penyakit umumnya tidak (atau sulit sekali) menemukan kelainan. Kelainan paru pada umumnya terletak di daerah lobus superior terutama daerah apex dan segmen posterior, serta daerah apex lobus inferior.

Pada pemeriksaan jasmani dapat ditemukan antara lain suara napas bronkial, amforik, suara napas melemah, ronki basah, tanda-tanda penarikan paru, diafragma & mediastinum. Pada pleuritis tuberkulosa, kelainan pemeriksaan fisik tergantung dari banyaknya cairan di rongga pleura. Pada perkusi ditemukan pekak, pada auskultasi suara napas yang melemah sampai tidak terdengar pada sisi yang terdapat cairan. Pada limfadenitis tuberkulosa, terlihat pembesaran kelenjar getah bening, tersering di daerah leher (pikirkan kemungkinan metastasis tumor), kadang-kadang di daerah ketiak. Pembesaran kelenjar tersebut dapat

menjadi “cold abscess”. Cara lain yang digunakan dalam mendiagnosis penyakit tuberculosis adalah dengan pemeriksaan secara bakteriologik. Pada pemeriksaan ini digunakan sampling berupa dahak, cairan pleura, bilasan bronkus, bilasan lambung, liquor cerebrospinalis..

Pemeriksaan standar ialah foto toraks PA dengan atau tanpa foto lateral. Pemeriksaan lain atas indikasi : foto apiko-lordotik, oblik, CT-Scan. Pada pemeriksaan foto toraks, tuberculosis dapat memberi gambaran bermacam-macam bentuk (multiform). Gambaran radiologik yang dicurigai sebagai lesi TB aktif yaitu Bayangan berawan / nodular di segmen apikal dan posterior lobus atas paru dan segmen superior lobus bawah , Kaviti terutama lebih dari satu, dikelilingi oleh bayangan opak berawan atau nodular, Bayangan bercak milier, Efusi pleura unilateral (umumnya) atau bilateral (jarang). Adapun Gambaran radiologik yang dicurigai lesi TB inaktif ditandai dengan Fibrotik pada segmen apikal dan atau posterior lobus atas, klasifikasi atau fibrotic, Kompleks ranke, Fibrotoraks/Fibrosis parenkim paru dan atau penebalan pleura. Gambaran radiologik yang menunjukkan kerusakan jaringan paru yang berat, biasanya secara klinis disebut luluh paru .Gambaran radiologik luluh paru terdiri dari atelektasis, multikaviti dan fibrosis parenkim paru.

## BAB IV

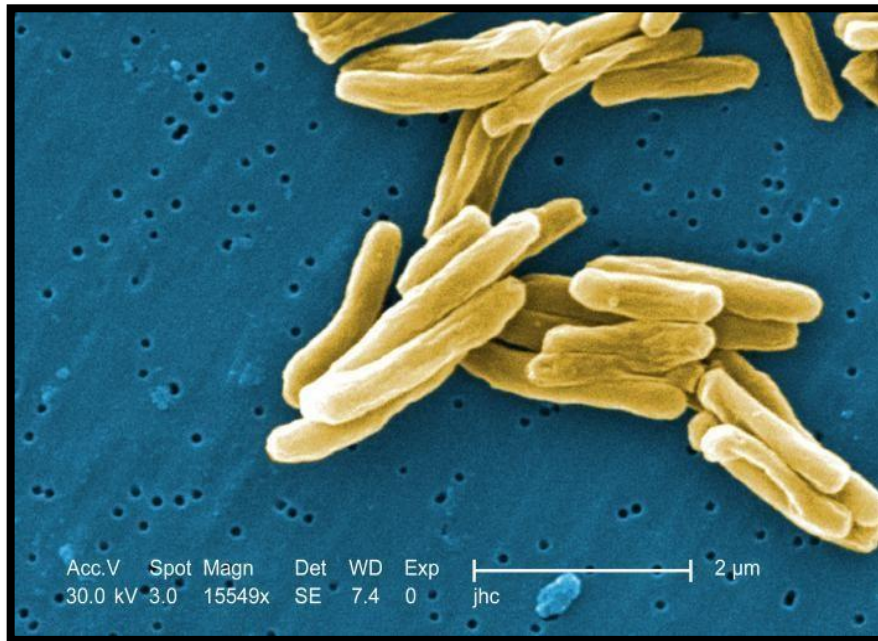
### PATOGENESIS TUBERKULOSIS

#### A. Karakteristik *Mycobacterium tuberculosis*

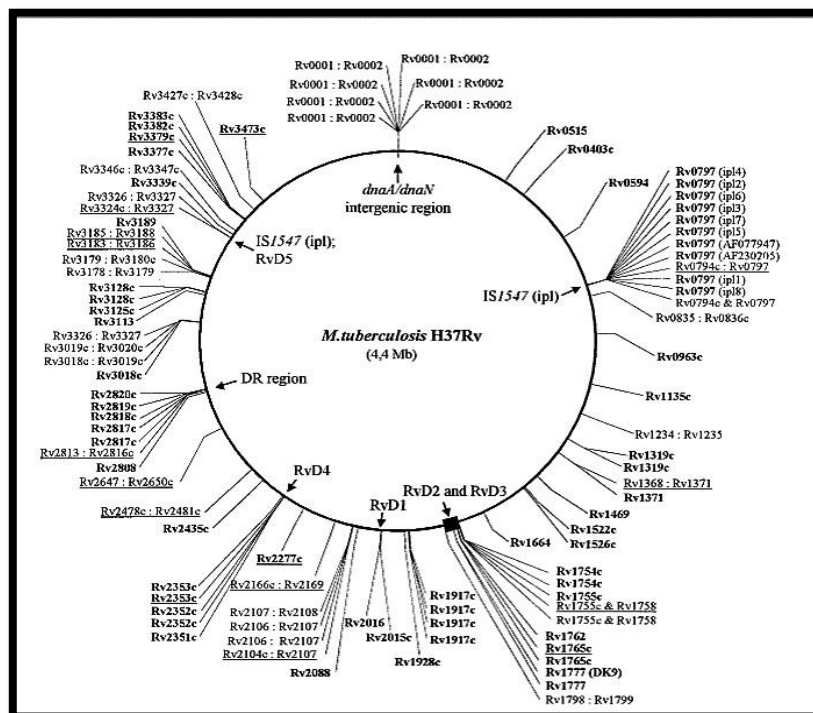
Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* pertama kali ditemukan oleh Robert Koch pada tanggal 24 Maret 1882, *Mycobacterium tuberculosis* merupakan bakteri yang berbentuk batang nonmotil dengan panjang 2-4  $\mu\text{m}$  dan lebar 0,2-0,5  $\mu\text{m}$ . *Mycobacterium tuberculosis* bersifat parasit intraselular fakultatif, terutama pada makrofag dan memiliki waktu generasi yang lambat, 15-20 jam. *Mycobacterium tuberculosis* adalah bakteri aerob obligat karena selalu ditemukan di lobus anterior plumonary yang mendapatkan energi dengan baik

Selubung pada *Mycobacterium tuberculosis* memiliki tiga komponen penyusun yaitu struktur plasma membran, dinding dan kapsul. Pelasma membran memainkan peran dalam proses patologis, dinding menyerupai dinding gram positif tetapi memiliki lapisan lipid ester mikolat yang semua komponennya mempunyai peran penting dalam fisiologi dan patogenesis

Struktur dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* memiliki peptidoglikan tetapi lebih dari 60% komponen selnya merupakan lipid. Fraksi lipid dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* terdiri atas 3 komponen yaitu asam mikolat, *cord factor* dan wax-D. Asam mikolat merupakan molekul hidrofob kuat yang membentuk lapisan lipid organisme dan berperan dalam permeabilitas permukaan sel. *Cord factor* bersifat toksik terhadap sel mamalia dan merupakan inhibitor migrasi leukosit polimorfonuklear (*Polymorphonuclear Leukocyte*, PMNL). Wax-D pada dinding sel merupakan komponen utama *Freund's complete adjuvant* (CFA). Konsentrasi lipid yang tinggi pada dinding sel *Mycobacterium tuberculosis* yang menyebabkan *Mycobacterium tuberculosis* bersifat impermiabel terhadap pewarnaan, resisten terhadap kebanyakan antibiotik, tidak bisa dibunuh dengan menggunakan senyawa asam atau basa, resisten terhadap lisis osmotik, oksidasi dan dapat bertahan dari makrofag.



Gambar 3. *Mycobacterium tuberculosis* scanning electron micrograph. Mag 15549X. CDC



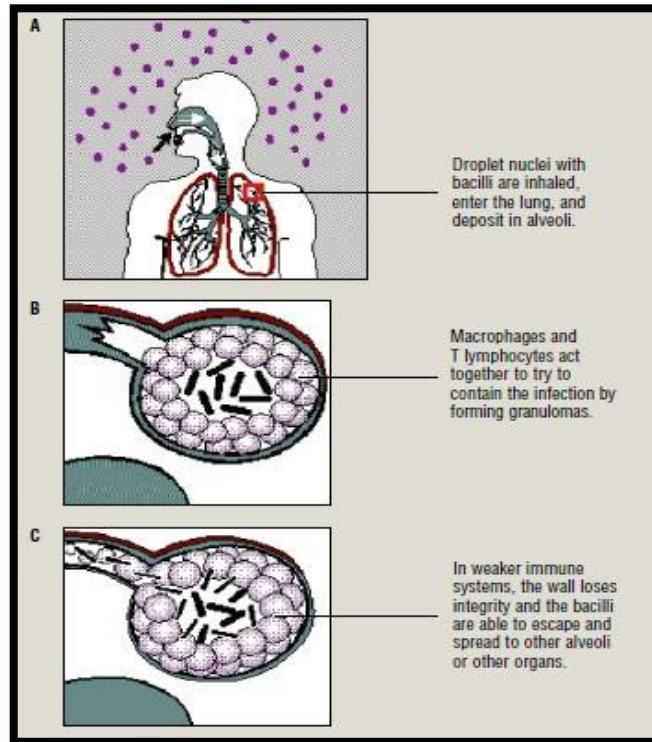
Gambar 4. Genom *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv

Genom *M.tuberculosis* mempunyai ukuran 4,4 Mb (*mega base*) dengan kandungan guanin (G) dan sitosin (C) terbanyak. Dari hasil pemetaan gen, telah diketahui lebih dari 165 gen dan penanda genetik yang dibagi dalam 3 kelompok. Kelompok 1 gen yang merupakan sekwens DNA mikobakteria yang selalu ada (*conserved*) sebagai DNA target, kelompok II merupakan sekwens DNA yang menyandi antigen protein berjumlah, sedangkan kelompok III adalah sekwens DNA ulangan seperti elemen sisipan (PDPI, 2006).

Gen *pab* dan gen *groEL* masing masing menyandi protein berikatan posfat misalnya protein 38 kDa dan protein kejut panas (*heat shock protein*) seperti protein 65 kDa, gen *katG* menyandi katalase-peroksidase dan gen *16SrRNA (rrs)* menyandi protein ribosomal S12 sedangkan gen *rpoB* menyandi RNA polimerase. Sekwens sisipan DNA (IS) adalah elemen genetik yang mobil. Lebih dari 16 IS ada dalam mikobakteria antara lain IS6110, IS1081 dan elemen seperti IS (IS-like element). Deteksi gen tersebut dapat dilakukan dengan teknik PCR dan RFLP

## **B. Patogenesis Tuberkulosis**

Paru merupakan port d'entrée lebih dari 98% kasus infeksi TB. Karena ukurannya yang sangat kecil, kuman TB dalam *droplet nuclei* yang terhirup, dapat mencapai alveolus. Masuknya kuman TB ini akan segera diatasi oleh mekanisme imunologis non spesifik. Makrofag alveolus akan menfagosit kuman TB dan biasanya sanggup menghancurkan sebagian besar kuman TB. Akan tetapi, pada sebagian kecil kasus, makrofag tidak mampu menghancurkan kuman TB dan kuman akan bereplikasi dalam makrofag. Kuman TB dalam makrofag yang terus berkembang biak, akhirnya akan membentuk koloni di tempat tersebut. Lokasi pertama koloni kuman TB di jaringan paru disebut Fokus Primer GOHN.



**Gambar 5.** Pathogenesis tuberkolosis: A. inhalasi dari basi, B. kandungan dalam granuloma C. dan kerusakan granuloma pada individu yang kurang imunokompeten

Dari fokus primer, kuman TB menyebar melalui saluran limfe menuju kelenjar limfe regional, yaitu kelenjar limfe yang mempunyai saluran limfe ke lokasi focus primer. Penyebaran ini menyebabkan terjadinya inflamasi di saluran limfe (limfangitis) dan di kelenjar limfe (limfadenitis) yang terkena. Jika fokus primer terletak di lobus paru bawah atau tengah, kelenjar limfe yang akan terlibat adalah kelenjar limfe parahilus, sedangkan jika fokus primer terletak di apeks paru, yang akan terlibat adalah kelenjar paratrakeal. Kompleks primer merupakan gabungan antara fokus primer, kelenjar limfe regional yang membesar (limfadenitis) dan saluran limfe yang meradang (limfangitis).

Waktu yang diperlukan sejak masuknya kuman TB hingga terbentuknya kompleks primer secara lengkap disebut sebagai masa inkubasi TB. Hal ini berbeda dengan pengertian masa inkubasi pada proses infeksi lain, yaitu waktu yang diperlukan sejak masuknya kuman hingga timbulnya gejala penyakit. Masa inkubasi TB biasanya berlangsung dalam waktu 4-8 minggu dengan rentang

waktu antara 2-12 minggu. Dalam masa inkubasi tersebut, kuman tumbuh hingga mencapai jumlah 10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup>, yaitu jumlah yang cukup untuk merangsang respons imunitas seluler.

Selama berminggu-minggu awal proses infeksi, terjadi pertumbuhan logaritmik kuman TB sehingga jaringan tubuh yang awalnya belum tersensitisasi terhadap tuberculin, mengalami perkembangan sensitivitas. Pada saat terbentuknya kompleks primer inilah, infeksi TB primer dinyatakan telah terjadi. Hal tersebut ditandai oleh terbentuknya hipersensitivitas terhadap tuberkuloprotein, yaitu timbulnya respons positif terhadap uji tuberculin. Selama masa inkubasi, uji tuberculin masih negatif.

Setelah kompleks primer terbentuk, imunitas seluler tubuh terhadap TB telah terbentuk. Pada sebagian besar individu dengan system imun yang berfungsi baik, begitu system imun seluler berkembang, proliferasi kuman TB terhenti. Namun, sejumlah kecil kuman TB dapat tetap hidup dalam granuloma. Bila imunitas seluler telah terbentuk, kuman TB baru yang masuk ke dalam alveoli akan segera dimusnahkan.

Setelah imunitas seluler terbentuk, focus primer di jaringan paru biasanya mengalami resolusi secara sempurna membentuk fibrosis atau kalsifikasi setelah mengalami nekrosis perkijuan dan enkapsulasi. Kelenjar limfe regional juga akan mengalami fibrosis dan enkapsulasi, tetapi penyembuhannya biasanya tidak sesempurna focus primer di jaringan paru. Kuman TB dapat tetap hidup dan menetap selama bertahun-tahun dalam kelenjar ini.

Kompleks primer dapat juga mengalami komplikasi. Komplikasi yang terjadi dapat disebabkan oleh focus paru atau di kelenjar limfe regional. Fokus primer di paru dapat membesar dan menyebabkan pneumonitis atau pleuritis fokal. Jika terjadi nekrosis perkijuan yang berat, bagian tengah lesi akan mencair dan keluar melalui bronkus sehingga meninggalkan rongga di jaringan paru (kavitas). Kelenjar limfe hilus atau paratrakea yang mulanya berukuran normal saat awal infeksi, akan membesar karena reaksi inflamasi yang berlanjut. bronkus dapat terganggu.

Obstruksi parsial pada bronkus akibat tekanan eksternal dapat menyebabkan ateletaksis. Kelenjar yang mengalami inflamasi dan nekrosis

perkijuan dapat merusak dan menimbulkan erosi dinding bronkus, sehingga menyebabkan TB endobronkial atau membentuk fistula. Massa kiju dapat menimbulkan obstruksi komplis pada bronkus sehingga menyebabkan gabungan pneumonitis dan ateletaksis, yang sering disebut sebagai lesi segmental kolaps-konsolidasi.

Selama masa inkubasi, sebelum terbentuknya imunitas seluler, dapat terjadi penyebaran limfogen dan hematogen. Pada penyebaran limfogen, kuman menyebar ke kelenjar limfe regional membentuk kompleks primer. Sedangkan pada penyebaran hematogen, kuman TB masuk ke dalam sirkulasi darah dan menyebar ke seluruh tubuh. Adanya penyebaran hematogen inilah yang menyebabkan TB disebut sebagai penyakit sistemik.

Penyebaran hematogen yang paling sering terjadi adalah dalam bentuk penyebaran hematogenik tersamar (*occult hematogenic spread*). Melalui cara ini, kuman TB menyebar secara sporadic dan sedikit demi sedikit sehingga tidak menimbulkan gejala klinis. Kuman TB kemudian akan mencapai berbagai organ di seluruh tubuh. Organ yang biasanya dituju adalah organ yang mempunyai vaskularisasi baik, misalnya otak, tulang, ginjal, dan paru sendiri, terutama apeks paru atau lobus atas paru. Di berbagai lokasi tersebut, kuman TB akan bereplikasi dan membentuk koloni kuman sebelum terbentuk imunitas seluler yang akan membatasi pertumbuhannya.

Di dalam koloni yang sempat terbentuk dan kemudian dibatasi pertumbuhannya oleh imunitas seluler, kuman tetap hidup dalam bentuk dormant. Fokus ini umumnya tidak langsung berlanjut menjadi penyakit, tetapi berpotensi untuk menjadi fokus reaktivasi. Fokus potensial di apeks paru disebut sebagai Fokus SIMON. Bertahun-tahun kemudian, bila daya tahan tubuh pejamu menurun, fokus TB ini dapat mengalami reaktivasi dan menjadi penyakit TB di organ terkait, misalnya meningitis, TB tulang, dan lain-lain.

Bentuk penyebaran hematogen yang lain adalah penyebaran hematogenik generalisata akut (*acute generalized hematogenic spread*). Pada bentuk ini, sejumlah besar kuman TB masuk dan beredar dalam darah menuju ke seluruh tubuh. Hal ini dapat menyebabkan timbulnya manifestasi klinis penyakit TB secara akut, yang disebut TB diseminata. TB diseminata ini timbul dalam waktu

2-6 bulan setelah terjadi infeksi. Timbulnya penyakit bergantung pada jumlah dan virulensi kuman TB yang beredar serta frekuensi berulangnya penyebaran. Tuberkulosis diseminata terjadi karena tidak adekuatnya system imun pejamu (host) dalam mengatasi infeksi TB, misalnya pada balita.

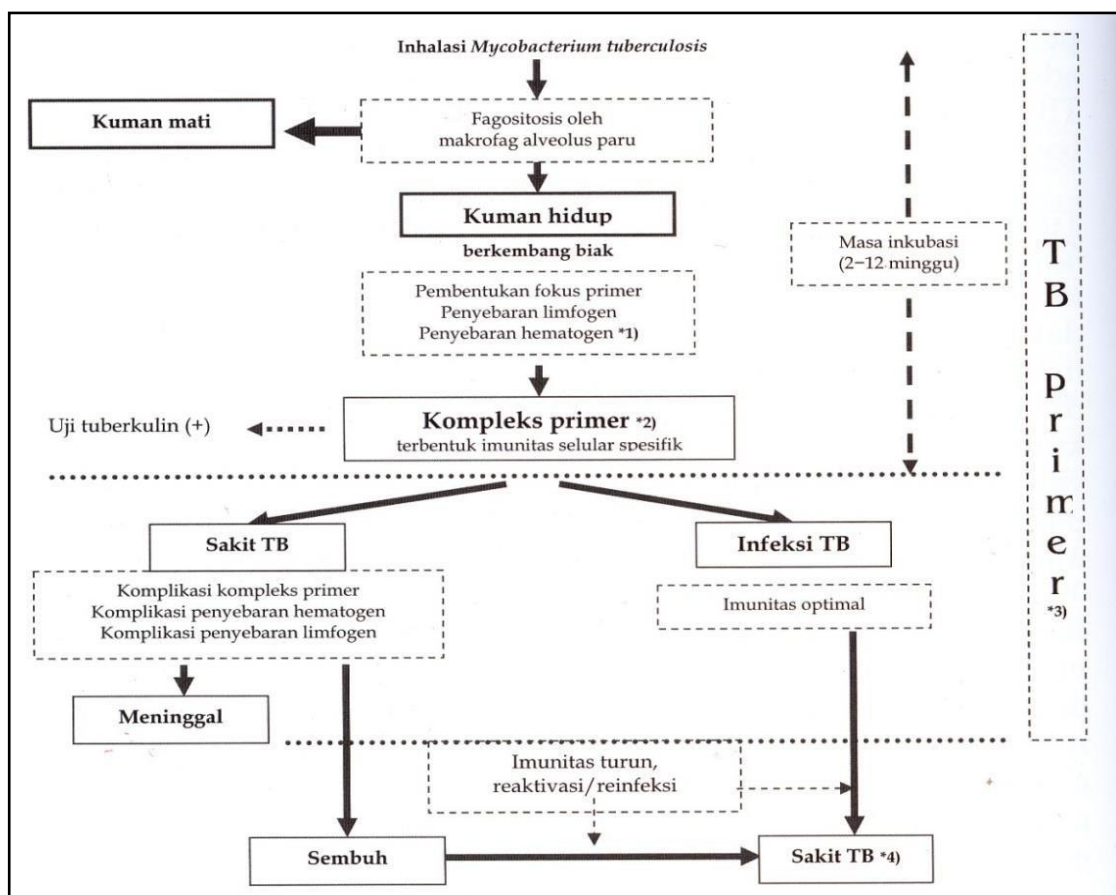
### **C. Tuberkulosis Primer**

Kuman tuberkulosis yang masuk melalui saluran napas akan bersarang di jaringan paru sehingga akan terbentuk suatu sarang pneumoni, yang disebut sarang primer atau afek primer. Sarang primer ini mungkin timbul di bagian mana saja dalam paru, berbeda dengan sarang reaktivasi. Dari sarang primer akan kelihatan peradangan saluran getah bening menuju hilus (limfangitis lokal). Peradangan tersebut diikuti oleh pembesaran kelenjar getah bening di hilus (limfadenitis regional). Afek primer bersama-sama dengan limfangitis regional dikenal sebagai kompleks primer. Kompleks primer ini akan mengalami salah satu nasib sebagai berikut :

1. Sembuh dengan tidak meninggalkan cacat sama sekali (restitution ad integrum)
2. Sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas (antara lain sarang Ghon, garis fibrotik, sarang perkapuran di hilus)
3. Menyebar dengan cara :
  - a. Perkontinuitatum, menyebar ke sekitarnya  
Salah satu contoh adalah epituberkulosis, yaitu suatu kejadian penekanan bronkus, biasanya bronkus lobus medius oleh kelenjar hilus yang membesar sehingga menimbulkan obstruksi pada saluran napas bersangkutan, dengan akibat atelektasis. Kuman tuberkulosis akan menjalar sepanjang bronkus yang tersumbat ini ke lobus yang atelektasis dan menimbulkan peradangan pada lobus yang atelektasis tersebut, yang dikenal sebagai epituberkulosis.
  - b. Penyebaran secara bronkogen, baik di paru bersangkutan maupun ke paru sebelahnya atau tertelan
  - c. Penyebaran secara hematogen dan limfogen. Penyebaran ini berkaitan dengan daya tahan tubuh, jumlah dan virulensi kuman. Sarang yang

ditimbulkan dapat sembuh secara spontan, akan tetapi bila tidak terdapat imuniti yang adekuat, penyebaran ini akan menimbulkan keadaan cukup gawat seperti tuberkulosis milier, meningitis tuberkulosis, *typhobacillosis Landouzy*. Penyebaran ini juga dapat menimbulkan tuberkulosis pada alat tubuh lainnya, misalnya tulang, ginjal, anak ginjal, genitalia dan sebagainya. Komplikasi dan penyebaran ini mungkin berakhir dengan :

- Sembuh dengan meninggalkan sekuele (misalnya terbelakang pada anak setelah mendapat ensefalomeningitis, tuberkuloma) atau
- Meninggal



**Gambar 6.** Patogenesis TB pulmoner primer

#### D. Tuberkulosis Post Primer

Dari tuberkulosis primer ini akan muncul bertahun-tahun kemudian tuberkulosis post-primer, biasanya pada usia 15-40 tahun. Tuberkulosis post primer mempunyai nama yang bermacam macam yaitu tuberkulosis bentuk dewasa, *localized tuberculosis*, tuberkulosis menahun, dan sebagainya. Bentuk

tuberkulosis inilah yang terutama menjadi problem kesehatan rakyat, karena dapat menjadi sumber penularan. Tuberkulosis post-primer dimulai dengan sarang dini, yang umumnya terletak di segmen apikal dari lobus superior maupun lobus inferior.

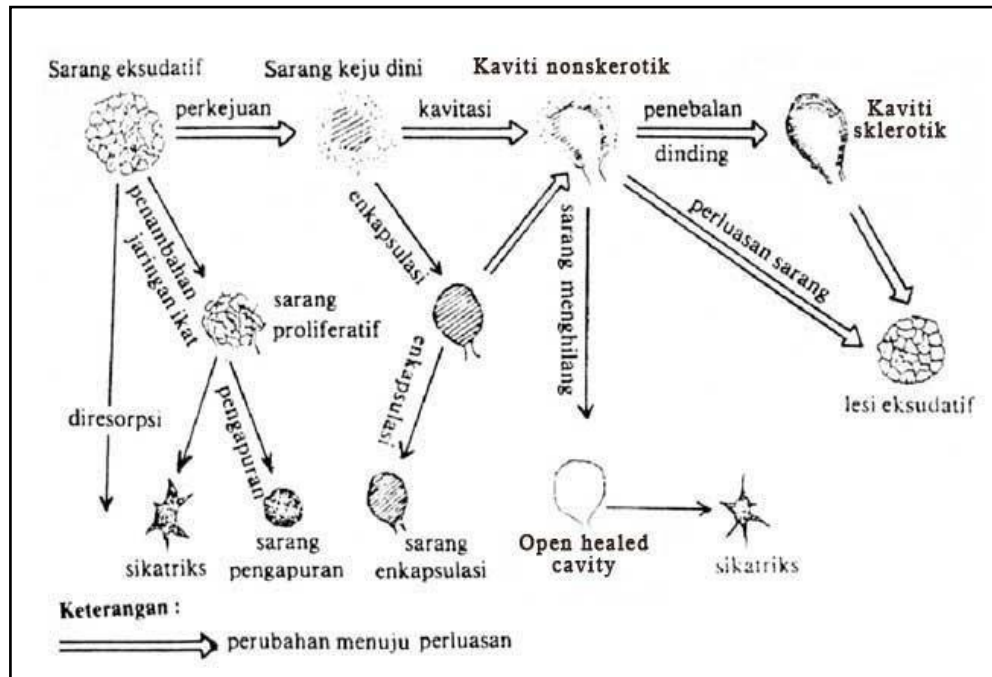
Sarang dini ini awalnya berbentuk suatu sarang pneumonik kecil. Nasib sarang pneumonik ini akan mengikuti salah satu jalan sebagai berikut :

1. Diresorpsi kembali, dan sembuh kembali dengan tidak meninggalkan cacat
2. Sarang tadi mula mula meluas, tapi segera terjadi proses penyembuhan dengan penyebukan jaringan fibrosis. Selanjutnya akan membungkus diri menjadi lebih keras, terjadi perkapuran, dan akan sembuh dalam bentuk perkapuran. Sebaliknya dapat juga sarang tersebut menjadi aktif kembali, membentuk jaringan keju dan menimbulkan kaviti bila jaringan keju dibatukkan keluar.
3. Sarang pneumonik meluas, membentuk jaringan keju (jaringan kaseosa). Kaviti akan muncul dengandibutkannya jaringan keju keluar. Kaviti awalnya ber dinding tipis, kemudian dindingnya akan menjadi tebal (kaviti sklerotik). Nasib kaviti ini :
  - Mungkin meluas kembali dan menimbulkan sarang pneumonik baru. Sarang pneumonik ini akan mengikuti pola perjalanan seperti yang disebutkan diatas
  - Dapat pula memadat dan membungkus diri (*encapsulated*), dan disebut tuberkuloma. Tuberkuloma dapat mengapur dan menyembuh, tapi mungkin pula aktif kembali, mencair lagi dan menjadi kaviti lagi
  - Kaviti bisa pula menjadi bersih dan sembuh yang disebut *open healed cavity*, atau kaviti menyembuh dengan membungkus diri, akhirnya mengecil. Kemungkinan berakhir sebagai kaviti yang terbungkus, dan menciut sehingga kelihatan seperti bintang (*stellate shaped*).

Kuman TB dapat juga menginfeksi kelenjar limfe tanpa terlebih dahulu menginfeksi paru. Kuman ini akan berdiam di mukosa orofaring setelah kuman TB masuk melalui inhalasi droplet. Kuman TB di mukosa orofaring akan difagosit oleh makrofag dan dibawa ke tonsil, selanjutnya dibawa ke kelenjar limfe di leher.

Tuberkulosis milier merupakan hasil dari *acute generalized hematogenic spread* dengan jumlah kuman yang besar. Semua tuberkel yang dihasilkan melalui

cara ini akan mempunyai ukuran yang lebih kurang sama. Istilah milier berasal dari gambaran lesi diseminata yang menyerupai butur padi-padian/jewawut (*millet seed*). Secara patologi anatomik, lesi ini berupa nodul kuning berukuran 1-3 mm, yang secara histologi merupakan granuloma.



**Gambar 7.** Skema perkembangan tuberkulosis post primer

Bentuk penyebaran hematogen yang jarang terjadi adalah *protracted hematogenic spread*. Bentuk penyebaran ini terjadi bila suatu focus perkejuan menyebar ke saluran vascular di dekatnya, sehingga sejumlah kuman TB akan masuk dan beredar di dalam darah. Secara klinis, sakit TB akibat penyebaran tipe ini tidak dapat dibedakan dengan *acute generalized hematogenic spread*. Hal ini dapat terjadi secara berulang.

Pada anak, 5 tahun pertama setelah infeksi (terutama 1 tahun pertama), biasanya sering terjadi komplikasi. Menurut Wallgren, ada 3 bentuk dasar TB paru pada anak, yaitu penyebaran limfohematogen, TB endobronkial, dan TB paru kronik. Sebanyak 0.5-3% penyebaran limfohematogen akan menjadi TB milier atau meningitis TB. Hal ini biasanya terjadi 3-6 bulan setelah infeksi primer. Tuberkulosis endobronkial (lesi segmental yang timbul akibat pembesaran kelenjar regional) dapat terjadi dalam waktu yang lebih lama (3-9 bulan).

Terjadinya TB paru kronik sangat bervariasi, bergantung pada usia terjadinya infeksi primer. TB paru kronik biasanya terjadi akibat reaktivasi kuman di dalam lesi yang tidak mengalami resolusi sempurna. Reaktivasi ini jarang terjadi pada anak, tetapi sering pada remaja dan dewasa muda.

Tuberkulosis ekstrapulmonal dapat terjadi pada 25-30% anak yang terinfeksi TB. TB tulang dan sendi terjadi pada 5-10% anak yang terinfeksi, dan paling banyak terjadi dalam 1 tahun tetapi dapat juga 2-3 tahun kemudian. TB ginjal biasanya terjadi 5-25 tahun setelah infeksi primer.

Diagnosis TB paru ditegakkan berdasarkan diagnosis klinis, dilanjutkan dengan pemeriksaan fisik, pemeriksaan laboratorium dan pemeriksaan radiologis. Diagnosis klinis adalah diagnosis yang ditegakkan berdasarkan ada atau tidaknya gejala pada pasien.

### **1. Gejala Klinik**

Gejala klinis tuberkulosis dapat dibagi menjadi 2 golongan, yaitu gejala lokal dan gejala sistemik, bila organ yang terkena adalah paru maka gejala lokal ialah gejala respiratori (gejala lokal sesuai organ yang terlibat)

#### **a. Gejala respiratorik**

- batuk  $\geq$  2 minggu
- batuk darah
- sesak napas
- nyeri dada

Gejala respiratori ini sangat bervariasi, dari mulai tidak ada gejala sampai gejala yang cukup berat tergantung dari luas lesi. Kadang pasien terdiagnosis pada saat *medical check up*. Bila bronkus belum terlibat dalam proses penyakit, maka pasien mungkin tidak ada gejala batuk. Batuk yang pertama terjadi karena iritasi bronkus, dan selanjutnya batuk diperlukan untuk membuang dahak ke luar.

#### **b. Gejala sistemik**

Demam, malaise, keringat malam, anoreksia dan berat badan menurun

#### **c. Gejala tuberkulosis ekstraparu**

Gejala tuberkulosis ekstraparu tergantung dari organ yang terlibat, misalnya pada limfadenitis tuberkulosis akan terjadi pembesaran yang lambat dan tidak nyeri dari kelenjar getah bening, pada meningitis tuberkulosis akan terlihat

gejala meningitis, sementara pada pleuritis tuberkulosis terdapat gejala sesak napas dan kadang nyeri dada pada sisi yang rongga pleuranya terdapat cairan.

## **2. Pemeriksaan fisik**

Pemeriksaan pertama pada keadaan umum pasien mungkin ditemukan konjungtiva mata atau kulit yang pucat karena anemia, suhu demam (subfebris), badan kurus atau berat badan menurun. Pada pemeriksaan fisik pasien sering tidak menunjukkan suatu kelainan terutama pada kasus-kasus dini atau yang sudah terinfiltrasi secara asimtomatik.

Pada TB paru lanjut dengan fibrosis yang luas sering ditemukan atrofi dan retraksi otototot interkostal. Bila TB mengenai pleura, sering terbentuk efusi pleura sehingga paru yang sakit akan terlihat tertinggal dalam pernapasan, perkusi memberikan suara pekak, auskultasi memberikan suara yang lemah sampai tidak terdengar sama sekali. Dalam penampilan klinis TB sering asimtomatik dan penyakit baru dicurigai dengan didaptkannya kelainan radiologis dada pada pemeriksaan rutin atau uji tuberkulin yang positif.

## **3. Pemeriksaan radiologis**

Pada saat ini pemeriksaan radiologis dada merupakan cara yang praktis untuk menemukan lesi TB. Lokasi lesi TB umumnya di daerah apex paru tetapi dapat juga mengenai lobus bawah atau daerah hilus menyerupai tumor paru. Pada awal penyakit saat lesi masih menyerupai sarang-sarang pneumonia, gambaran radiologinya berupa bercak-bercak seperti awan dan dengan batas-batas yang tidak tegas. Bila lesi sudah diliputi jaringan ikat maka bayangan terlihat berupa bulatan dengan batas yang tegas dan disebut tuberkuloma. Pada kalsifikasi bayangannya tampak sebagai bercak-bercak padat dengan densitas tinggi. Pada atelektasis terlihat seperti fibrosis yang luas dengan penciutan yang dapat terjadi pada sebagian atau satu lobus maupun pada satu bagian paru. Gambaran TB milier terlihat berupa bercak-bercak halus yang umumnya tersebar merata pada seluruh lapangan paru. Pada TB yang sudah lanjut, foto dada sering didapatkan bermacam-macam bayangan sekaligus seperti infiltrat, garis-garis fibrotik, kalsifikasi, kavitas maupun atelektasis dan emfisema.

Klasifikasi TB pasca primer menurut American Tuberculosis Association:

- a. Tuberkulosis minimal (minimal tuberculosis): yaitu luas sarang-sarang yang kelihatan tidak melebihi daerah yang dibatasi oleh garisgaris median, apeks, dan iga 2 depan, sarang-sarang soliter dapat berada dimana saja, tidak harus berada dalam daerah tersebut di atas. Tidak ditemukan adanya lubang (kavitas).
- b. Tuberkulosis lanjut sedang (moderately advanced tuberculosis): yaitu luas sarang-sarang bersifat bercak-bercak tidak melebihi luas satu paru, sedangkan bila ada lubang, diameternya tidak melebihi 4 cm. Kalau sifat bayangan sarang-sarang tersebut berupa awan-awan yang menjelma menjadi daerah konsolidasi yang homogen, luasnya tidak boleh melebihi luas satu lobus.
- c. Tuberkulosis sangat lanjut (far advanced tuberculosis): yaitu luas daerah yang dihinggapi oleh sarang-sarang lebih dari pada klasifikasi kedua di atas, atau bila ada lubang-lubang, maka diameter keseluruhan semua lubang melebihi 4 cm.

#### **4. Pemeriksaan bakteriologis**

Tuberkulosis paru pada orang dewasa dapat ditegakkan dengan ditemukannya BTA positif pada pemeriksaan dahak secara mikroskopis. Hasil pemeriksaan dinyatakan positif apabila sedikitnya dua dari tiga pemeriksaan dahak SPS (Sewaktu-Pagi-Sewaktu) BTA hasilnya positif.

##### **a. Bahan pemeriksaan**

Pemeriksaan bakteriologi untuk menemukan kuman tuberkulosis mempunyai arti yang sangat penting dalam menegakkan diagnosis. Bahan untuk pemeriksaan bakteriologi ini dapat berasal dari dahak, cairan pleura, *liquor cerebrospinal*, bilasan bronkus, bilasan lambung, kurasan bronkoalveolar (bronchoalveolar lavage/BAL), urin, faeces dan jaringan biopsi (termasuk biopsi jarum halus/BJH)

##### **b. . Cara pengumpulan dan pengiriman bahan**

Cara pengambilan dahak 3 kali (SPS) :

- Sewaktu / spot (dahak sewaktu saat kunjungan)
- Pagi ( keesokan harinya )
- Sewaktu / spot (pada saat mengantarkan dahak pagi) atau setiap pagi 3 hari berturut-turut

Bahan pemeriksaan/specimen yang berbentuk cairan dikumpulkan /ditampung dalam pot yang bermulut lebar, berpenampang 6 cm atau lebih dengan tutup berulir, tidak mudah pecah dan tidak bocor. Apabila ada fasilitas, spesimen tersebut dapat dibuat sediaan apus pada gelas objek (difiksasi) sebelum dikirim ke laboratorium.

Bahan pemeriksaan hasil BJH, dapat dibuat sediaan apus kering di gelas objek, atau untuk kepentingan biakan dan uji resistensi dapat ditambahkan NaCl 0,9% 3-5 ml sebelum dikirim ke laboratorium. Spesimen dahak yang ada dalam pot (jika pada gelas objek dimasukkan ke dalam kotak sediaan) yang akan dikirim ke laboratorium, harus dipastikan telah tertulis identitas pasien yang sesuai dengan formulir permohonan pemeriksaan laboratorium. Bila lokasi fasilitas laboratorium berada jauh dari klinik/tempat pelayanan pasien, spesimen dahak dapat dikirim dengan kertas saring melalui jasa pos.

**Cara pembuatan dan pengiriman dahak dengan kertas saring:**

Kertas saring dengan ukuran 10 x 10 cm, dilipat empat agar terlihat bagian tengahnya. Dahak yang representatif diambil dengan lidi, diletakkan di bagian tengah dari kertas saring sebanyak 1 ml. Kertas saring dilipat kembali dan digantung dengan melubangi pada satu ujung yang tidak mengandung bahan dahak. Dibiarkan tergantung selama 24 jam dalam suhu kamar di tempat yang aman misalnya dalam dus. Bahan dahak dalam kertas saring yang kering dimasukkan dalam kantong plastik kecil. Kantong plastik kemudian ditutup rapat (kedap udara) dengan melidat apikan sisi kantong yang terbuka dengan menggunakan lidi. Di atas kantong plastik dituliskan nama pasien dan tanggal pengambilan dahak. Dimasukkan ke dalam amplop dan dikirim melalui jasa pos ke alamat laboratorium.

c. Cara pemeriksaan dahak dan bahan lain

Pemeriksaan bakteriologi dari spesimen dahak dan bahan lain (cairan pleura, liquor cerebrospinal, bilasan bronkus, bilasan lambung, kurasan bronkoalveolar /BAL, urin, faeces dan jaringan biopsi, termasuk BJH) dapat dilakukan dengan cara : mikroskop dan biakan.

1) Pemeriksaan mikroskopik :

Mikroskopik biasa : pewarnaan Ziehl-Nielsen

Mikroskopik Fluoresens : pewarnaan auramin-rhodamin (khususnya untuk screening)

Interpretasi hasil pemeriksaan dahak dari 3 kali pemeriksaan ialah bila :

3 kali positif atau 2 kali positif, 1 kali negatif ® BTA positif

1 kali positif, 2 kali negatif ® ulang BTA 3 kali, kemudian

bila 1 kali positif, 2 kali negatif ® BTA positif

bila 3 kali negatif ® BTA negative

Interpretasi pemeriksaan mikroskopis dibaca dengan skala IUATLD (rekomen-dasi WHO).

Skala IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease)

- Tidak ditemukan BTA dalam 100 lapang pandang, disebut negatif
  - Ditemukan 1-9 BTA dalam 100 lapang pandang, ditulis jumlah kuman yang ditemukan
  - Ditemukan 10-99 BTA dalam 100 lapang pandang disebut + (1+)
  - Ditemukan 1-10 BTA dalam 1 lapang pandang, disebut ++ (2+)
  - Ditemukan >10 BTA dalam 1 lapang pandang, disebut +++ (3+)

2) Permeriksaan biakan kuman :

Pemeriksaan biakan *M. tuberculosis* dengan metode konvensional ialah dengan cara:

- Egg base media: Lowenstein-Jensen (dianjurkan), Ogawa, Kudoh
- Agar base media : Middle brool

Melakukan biakan dimaksudkan untuk mendapatkan diagnosis pasti, dan dapat mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* dan juga *Mycobacterium other than tuberculosis* (MOTT). Untuk mendeteksi MOTT dapat digunakan beberapa cara, baik dengan melihat cepatnya pertumbuhan, menggunakan uji nikotinamid, uji niasin maupun pencampuran dengan *cyanogen bromide* serta melihat pigmen yang timbul.

Berdasarkan diagnosis di atas WHO pada tahun 1991 memberikan kriteria pada pasien TB paru menjadi:

- a) Pasien dengan sputum BTA positif adalah pasien yang pada pemeriksaan sputumnya secara mikroskopis ditemukan BTA, sekurang kurangnya pada 2 kali pemeriksaan/1 sediaan sputumnya positif disertai kelainan radiologis yang

sesuai dengan gambaran TB aktif /1 sediaan sputumnya positif disertai biakan yang positif.

- b) Pasien dengan sputum BTA negatif adalah pasien yang pada pemeriksaan sputumnya secara mikroskopis tidak ditemukan BTA sama sekali, tetapi pada biakannya positif

Bila hanya 1 spesimen yang positif perlu diadakan pemeriksaan lebih lanjut yaitu foto rontgen dada atau pemeriksaan spesimen SPS diulang. 1). Kalau hasil rontgen mendukung Tb, maka penderita didiagnosis sebagai penderita TB BTA positif. 2). Kalau hasil rontgen tidak mendukung TB, maka pemeriksaan dahak SPS diulangi. Bila ketiga spesimen dahak negatif, diberikan antibiotik spektrum luas (misalnya, Kotrimoksazol atau Amoksisilin) selama 1-2 minggu. Bila tidak ada perubahan, namun gejala klinis mencurigakan TB, ulangi pemeriksaan dahak SPS. 1). Kalau hasil SPS positif, didiagnosis sebagai penderita tuberkulosis BTA positif. 2). Kalau hasil SPS tetap negatif, lakukan pemeriksaan foto rontgen dada, untuk mendukung diagnosis TB :

- a. Bila hasil rontgen mendukung TB, didiagnosis sebagai penderita TB BTA negatif rontgen positif.
- b. Bila hasil rontgen tidak mendukung TB, penderita tersebut bukan TB.

### **5. Pemeriksaan Darah**

Pada saat TB baru mulai (aktif) akan didapatkan jumlah leukosit yang sedikit meninggi dengan pergeseran hitung jenis ke kiri. Jumlah limfosit masih di bawah normal. Laju endap darah (LED) mulai meningkat. Bila penyakit mulai sembuh, jumlah leukosit kembali ke normal dan jumlah limfosit masih tinggi, LED mulai turun ke arah normal lagi. Hasil pemeriksaan darah lain juga didapatkan: anemia ringan dengan gambaran normokrom normositer, gama globulin meningkat, dan kadar natrium darah menurun. Diagnosis TB paru sesuai alur yang dibuat oleh Depkes RI, sebagaimana bisa dilihat di sebagai berikut : Pada saat ini uji tuberkulin tidak mempunyai arti dalam menentukan diagnosis TBC pada orang dewasa sebab sebagian besar masyarakat sudah terinfeksi dengan *Mycobacterium tuberculosis* karena tingginya prevalensi TBC. Suatu uji tuberkulin positif hanya menunjukkan bahwa yang bersangkutan pernah terpapar *M.tuberculosis*.

Kelemahan tes ini adalah adanya positif palsu yakni pada pemberian BCG atau terinfeksi dengan Mycobacterium lain, negatif palsu pada pasien yang baru 2-10 minggu terpajan TB, anergi, penyakit sistemik (Sarkoidosis, LE), penyakit eksantematous dengan panas yang akut (morbili, cacar air, poliomyelitis), reaksi hipersensitivitas menurun pada penyakit hodgkin, pemberian obat immunosupresi, usia tua, malnutrisi, uremia, dan penyakit keganasan.

Pada pasien dengan HIV positif, tes mantoux  $\pm$  5 mm, dinilai positif. Penyakit TB paru bila tidak ditangani dengan benar akan menimbulkan komplikasi. Komplikasi dibagi atas komplikasi dini dan komplikasi lanjut:

a. Komplikasi dini dengan mekanisme sebagai berikut:

1) Efusi pleura, pleuritis, empiema

Pada awalnya terjadi pleuritis karena adanya fokus pada pleura sehingga pleura robek atau fokus masuk melalui kelenjar limfe, kemudian cairan melalui sel mesotelial masuk kedalam rongga pleura dan juga dapat masuk ke pembuluh limfe sekitar pleura. Proses penumpukan cairan pleura karena proses peradangan. Bila peradangan karena bakteri piogenik akan membentuk pus/ nanah sehingga terjadi empiema. Bila mengenai pembuluh darah sekitar pleura dapat menyebabkan hemotoraks. Efusi cairan dapat berbentuk transudat, terjadinya karena bukan dari primer paru seperti gagal jantung kongestif, sirosis, sindrom nefrotik dan sebagainya. Efusi yang berbentuk eksudat karena proses peradangan yang menyebabkan permeabilitas kapiler pembuluh darah pleura meningkat sehingga sel mesotelial berubah menjadi bulat atau kuboid dan akhirnya terjadi pengeluaran cairan ke rongga pleura.

b. Komplikasi lanjut dengan mekanisme sebagai berikut:

1. Obstruksi jalan nafas

Komplikasi lanjut dari TB paru karena adanya peradangan pada sel-sel otot jalan nafas. Dari peradangan yang kronis itu menyebabkan paralisis silia sehingga terjadi statis mukus dan adanya infeksi kuman. Karena adanya infeksi sehingga menyebabkan erosi epitel, fibrosis, metaplasia sel skamosa serta penebalan lapisan mukosa sehingga terjadi obstruksi jalan nafas yang irreversibel (stenosis). Dari Infeksi tersebut terjadi proses inflamasi yang menyebabkan bronkospasme sehingga terjadi obstruksi jalan nafas yang reversibel. Selain itu

dari proses inflamasi tadi juga dapat menyebabkan hipertrofi hiperplasi kelenjar mukus sehingga produksi mukus berlebih akhirnya terjadi erosi epitel, fibrosis, metaplasia skuamosa serta penebalan lapisan mukosa sehingga terjadi obstruksi jalan nafas yang irreversible. Dari obstruksi tadi juga dapat menyebabkan gagal nafas.

## 2. CA paru

Pada awalnya terjadi karena adanya infeksi dari kuman TB yang masuk ke dalam paru. Dalam tubuh infeksi tersebut ditangkap oleh sel stresor yang nantinya akan diapoptosis. Jika imunitas seseorang itu baik maka orang tersebut tidak sakit TB jika imun seseorang tersebut rendah maka kuman tersebut akan menyebar ke seluruh tubuh sehingga menjadi sakit TB. Dari sel stresor yang tidak mampu mengapoptosis kuman TB sel tersebut bisa melakukan mutasi gen. Hal ini disebabkan karena ketidakseimbangan antara fungsi onkogen dan gen tumor suppressor dalam proses tumbuh kembangnya sel. Mutasi gen yang menyebabkan terjadinya hipereksresi onkogen dan atau hilangnya fungsi gen suppressor yang menyebabkan sel tumbuh dan berkembang tak terkendali sehingga menjadi ca paru.

## 3. Kor Pulmonal

Penyakit paru kronis menyebabkan: berkurangnya “vascularized” paru, disebabkan oleh terdesaknya pembuluh darah oleh paru yang mengembang atau kerusakan paru, Asidosis dan hiperkapnia, hipoksia alveolar yang merangsang vasokonstriksi pembuluh paru, polisitemi dan hiperviskositas darah. Keempat kelainan ini akan menyebabkan timbulnya hipertensi pulmonal. Dalam jangka panjang mengakibatkan hipertrofi dan dilatasi ventrikel kanan dan kemudian akan berlanjut menjadi gagal jantung kanan.

## **Tipe Penderita TB**

Tipe penderita TB berdasarkan riwayat pengobatan sebelumnya, yaitu :

### a. Kasus baru

Kasus baru adalah pasien yang belum pernah diobati dengan OAT atau sudah pernah mengkonsumsi OAT kurang dari satu bulan (30 dosis harian).

### b. Kambuh (relaps)

Kambuh (relaps) adalah pasien TB yang sebelumnya pernah mendapat pengobatan tuberkulosis dan telah dinyatakan sembuh, kemudian kembali lagi berobat dengan pemeriksaan dahak BTA positif.

c. Pindahan (transfer in)

Pindahan (transfer in) adalah pasien yang sedang mendapat pengobatan di suatu kabupaten lain dan kemudian pindah berobat ke kabupaten ini. Penderita pindahan tersebut harus membawa surat rujukan / pindah.

d. Setelah lalai (pengobatan setelah default / drop out)

Setelah lalai (pengobatan setelah default / drop out) adalah pasien yang sudah berobat paling kurang 1 bulan, dan berhenti 2 bulan atau lebih, kemudian datang kembali berobat. Umumnya penderita tersebut kembali dengan hasil pemeriksaan dahak BTA positif.

e. Gagal

Gagal adalah pasien BTA positif yang masih tetap positif atau kembali menjadi positif pada akhir bulan kelima (satu bulan sebelum akhir pengobatan) atau pada akhir pengobatan. Atau penderita dengan hasil BTA negatif rontgen positif pada akhir bulan kedua pengobatan.

f. Kasus kronis

Kasus kronis adalah pasien dengan hasil pemeriksaan masih BTA positif setelah selesai pengobatan ulang kategori II dengan pengawasan yang baik g. Tuberkulosis resistensi ganda Tuberkulosis resistensi ganda adalah tuberkulosis yang menunjukkan resistensi terhadap Rifampisin dan INH dengan/tanpa OAT lainnya.

## 6. Pemeriksaan khusus

Salah satu masalah dalam mendiagnosis pasti tuberkulosis adalah lamanya waktu yang dibutuhkan untuk pembiakan kuman tuberkulosis secara konvensional. Dalam perkembangan kini ada beberapa teknik yang lebih baru yang dapat mengidentifikasi kuman tuberkulosis secara lebih cepat.

a. Pemeriksaan BACTEC

Dasar teknik pemeriksaan biakan dengan BACTEC ini adalah metode radiometrik. *M tuberculosis* memetabolisme asam lemak yang kemudian

menghasilkan CO<sub>2</sub> yang akan dideteksi *growth index*nya oleh mesin ini. Sistem ini dapat menjadi salah satu alternatif pemeriksaan biakan secara cepat untuk membantu menegakkan diagnosis dan melakukan uji kepekaan. Bentuk lain teknik ini adalah dengan menggunakan *Mycobacteria Growth Indicator Tube* (MGIT).

b. Polymerase Chain Reaction (PCR)

Pemeriksaan PCR adalah teknologi canggih yang dapat mendeteksi DNA, termasuk DNA *M.tuberculosis*. Salah satu masalah dalam pelaksanaan teknik ini adalah kemungkinan kontaminasi. Cara pemeriksaan ini telah cukup banyak dipakai, kendati masih memerlukan ketelitian dalam pelaksanaannya. Hasil pemeriksaan PCR dapat membantu untuk menegakkan diagnosis sepanjang pemeriksaan tersebut dikerjakan dengan cara yang benar dan sesuai standar internasional.

Apabila hasil pemeriksaan PCR positif sedangkan data lain tidak ada yang menunjang ke arah diagnosis TB, maka hasil tersebut tidak dapat dipakai sebagai pegangan untuk diagnosis TB. Pada pemeriksaan deteksi M.tb tersebut diatas, bahan / spesimen pemeriksaan dapat berasal dari paru maupun ekstraparu sesuai dengan organ yang terlibat.

c. Pemeriksaan serologi dengan berbagai metode

1) *Enzym linked immunosorbent assay* (ELISA)

Teknik ini merupakan salah satu uji serologi yang dapat mendeteksi respons humoral berupa proses antigen-antibodi yang terjadi. Beberapa masalah dalam teknik ini antara lain adalah kemungkinan antibodi menetap dalam waktu yang cukup lama.

2) . ICT

Uji Immunochromatographic tuberculosis (ICT tuberculosis) adalah uji serologi untuk mendeteksi antibodi *M.tuberculosis* dalam serum. Uji ICT merupakan uji diagnostik TB yang menggunakan 5 antigen spesifik yang berasal dari membran sitoplasma *M.tuberculosis*, diantaranya antigen M.tb 38 kDa. Ke 5 antigen tersebut diendapkan dalam bentuk 4 garis melintang pada membran immunokromatografik (2 antigen diantaranya digabung dalam 1 garis) disamping garis kontrol. Serum yang akan

diperiksa sebanyak 30 ml diteteskan ke bantalan warna biru, kemudian serum akan berdifusi melewati garis antigen. Apabila serum mengandung antibodi IgG terhadap *M.tuberculosis*, maka antibodi akan berikatan dengan antigen dan membentuk garis warna merah muda. Uji dinyatakan positif bila setelah 15 menit terbentuk garis kontrol dan minimal satu dari empat garis antigen pada membran.

3) Mycodot

Uji ini mendeteksi antibodi antimikobakterial di dalam tubuh manusia. Uji ini menggunakan antigen lipoarabinomannan (LAM) yang direkatkan pada suatu alat yang berbentuk sisir plastik. Sisir plastik ini kemudian dicelupkan ke dalam serum pasien, dan bila di dalam serum tersebut terdapat antibodi spesifik anti LAM dalam jumlah yang memadai sesuai dengan aktivitas penyakit, maka akan timbul perubahan warna pada sisir dan dapat dideteksi dengan mudah.

4) Uji peroksidase anti peroksidase (PAP)

Uji ini merupakan salah satu jenis uji yang mendeteksi reaksi serologi yang terjadi. Dalam menginterpretasi hasil pemeriksaan serologi yang diperoleh, para klinisi harus hati hati karena banyak variabel yang mempengaruhi kadar antibodi yang terdeteksi.

5) Uji serologi yang baru /IgG TB

Uji IgG adalah salah satu pemeriksaan serologi dengan cara mendeteksi antibodi IgG dengan antigen spesifik untuk *Mycobacterium tuberculosis*. Uji IgG berdasarkan antigen mikobakterial rekombinan seperti 38 kDa dan 16 kDa dan kombinasi lainnya akan memberikan tingkat sensitiviti dan spesifisiti yang dapat diterima untuk diagnosis. Di luar negeri, metode imunodiagnosis ini lebih sering digunakan untuk mendiagnosis TB ekstraparu, tetapi tidak cukup baik untuk diagnosis TB pada anak. Saat ini pemeriksaan serologi belum dapat dipakai sebagai pegangan untuk diagnosis

## **7. Pemeriksaan penunjang lain**

### **a. Analisis cairan pleura**

Pemeriksaan analisis cairan pleura dan uji Rivalta cairan pleura perlu dilakukan pada pasien efusi pleura untuk membantu menegakkan diagnosis. Interpretasi hasil analisis yang mendukung diagnosis tuberkulosis adalah uji Rivalta positif dan kesan cairan eksudat, serta pada analisis cairan pleura terdapat sel limfosit dominan dan glukosa rendah.

### **b. Pemeriksaan histopatologi jaringan**

Pemeriksaan histopatologi dilakukan untuk membantu menegakkan diagnosis TB. Pemeriksaan yang dilakukan ialah pemeriksaan histopatologi. Bahan jaringan dapat diperoleh melalui biopsy atau otopsi yaitu

- Biopsi aspirasi dengan jarum halus (BJH) kelenjar getah bening (KGB)
- Biopsi pleura (melalui torakoskopi atau dengan jarum abram, Cope dan Veen Silverman)
- Biopsi jaringan paru (trans bronchial lung biopsy/TBLB) dengan bronkoskopi, trans thoracal needle aspiration/TTNA, biopsi paru terbuka).
- Otopsi

Pada pemeriksaan biopsi sebaiknya diambil 2 sediaan, satu sediaan dimasukkan ke dalam larutan salin dan dikirim ke laboratorium mikrobiologi untuk dikultur serta sediaan yang kedua difiksasi untuk pemeriksaan histologi.

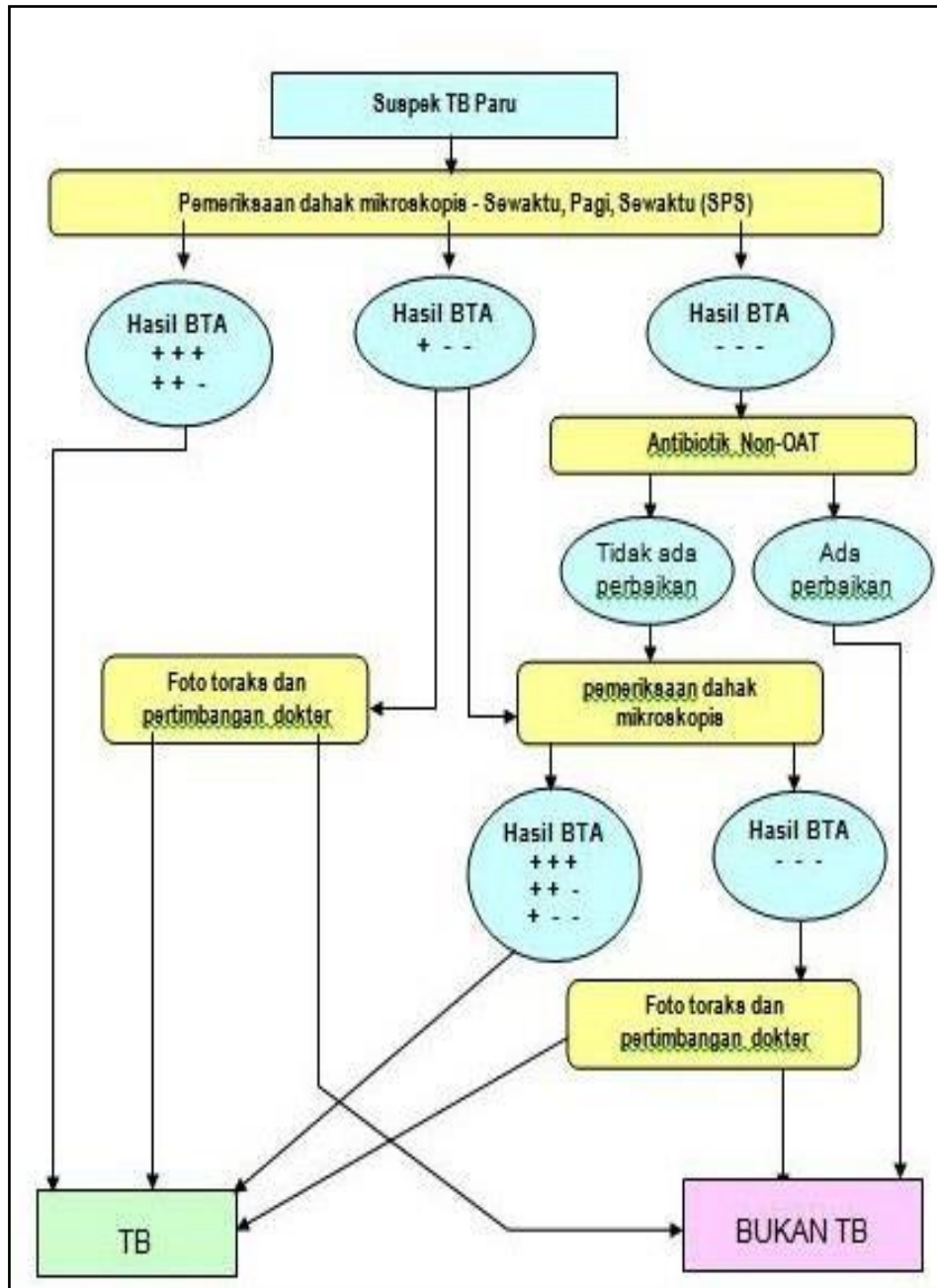
### **c. Pemeriksaan darah**

Hasil pemeriksaan darah rutin kurang menunjukkan indikator yang spesifik untuk tuberkulosis. Laju endap darah (LED) jam pertama dan kedua dapat digunakan sebagai indikator penyembuhan pasien. LED sering meningkat pada proses aktif, tetapi laju endap darah yang normal tidak menyingkirkan tuberkulosis. Limfositpun kurang spesifik.

### **d. Uji Tuberkulin**

Uji tuberkulin yang positif menunjukkan ada infeksi tuberkulosis. Di Indonesia dengan prevalens tuberkulosis yang tinggi, uji tuberkulin sebagai alat bantu diagnostik penyakit kurang berarti pada orang dewasa. Uji ini akan mempunyai makna bila didapatkan konversi, bula atau apabila kepositivan dari uji

yang didapat besar sekali. Pada malnutrisi dan infeksi HIV uji tuberkulin dapat memberikan hasil negatif.



Gambar 8. Alur Diagnosis TB Paru

## **BAB V**

### **DIAGNOSIS TUBERKULOSIS ANAK**

Definisi anak menurut IDAI adalah usia 0-18 tahun. Penegakan diagnosis TB paling tepat adalah dengan ditemukan kuman TBC dari bahan yang diambil dari penderita misalnya dahak bilasan lambung biopsi dll, tetapi pada anak hal ini sulit dan jarang didapat sehingga sebagian besar diagnosis TBC anak didasarkan atas gambar klinis gambar foto rontgen dada dan uji tuberkulin. Untuk itu penting memikirkan adanya TBC pada anak kalau terdapat tanda-tanda yang mencurigakan atau gejala-gejala seperti : mempunyai sejarah kontak erat (serumah) dengan penderita TBC BTA positif, terdapat reaksi kemerahan cepat setelah penyuntikan BCG (dalam 3-7 hari)

Terdapat gejala umum TBC Gejala umum TBC pada anak yaitu berat badan turun selama 3 bulan berturut-turut tanpa sebab yang jelas dan tidak naik dalam 1 bulan meskipun sudah dengan penanganan gizi yang baik (failure to thrive), nafsu makan tidak ada (anorexia) dengan gagal tumbuh dan berat badan tidak naik (failure to thrive) dengan adekuat, demam lama/berulang tanpa sebab yang jelas (bukan tifus, malaria atau infeksi saluran nafas akut) dapat disertai keringat malam, pembesaran kelenjar limfe superfisial yang tidak sakit biasanya multipel paling sering di daerah leher ketiak dan lipatan paha (inguinal), gejala-gejala dari saluran nafas misalnya batuk lama lebih dari 30 hari (setelah disingkirkan sebab lain dari batuk) tanda cairan di dada dan nyeri dada dan gejala-gejala dari saluran cerna misalnya diare berulang yang tidak sembuh dengan pengobatan diare benjolan (masa) di abdomen dan tanda-tanda cairan dalam abdomen.

#### **1. Gejala spesifik**

Gejala-gejala ini biasanya tergantung pada bagian tubuh mana yang terserang misalnya, TBC Kulit/skrofuloderma, TBC tulang dan sendi :

- Tulang punggung ( spondilitis ) : gibbus
- Tulang panggul ( koksitis ) : pincang pembengkakan dipinggul
- Tulang lutut : pincang dan / atau bengkak
- Tulang kaki dan tangan, TBC Otak dan Saraf : Meningitis dengan gejala

iritabel kaku kuduk muntah-muntah dan kesadaran menurun dan gejala mata : Konjungtivitis fliktenularis, Tuberkel koroid (hanya terlihat dengan funduskopi)

## **2. Uji Tuberkulin ( Mantoux )**

Uji tuberkulin dilakukan dengan cara Mantoux ( penyuntikan intrakutan ) dengan semprit tuberkulin 1 cc jarum nomor 26. Tuberkulin yang dipakai adalah tuberkulin PPD RT 23 kekuatan 2 TU. Pembacaan dilakukan 48-72 jam setelah penyuntikan. Diukur diameter transversal dari indurasi yang terjadi. Ukuran dinyatakan dalam milimeter, uji tuberkulin positif bila indurasi  $>10$  mm ( pada gizi baik ), atau  $>5$  mm pada gizi buruk. Bila uji tuberkulin positif, menunjukkan adanya infeksi TBC dan kemungkinan ada TBC aktif pada anak. Namun uji tuberkulin dapat negatif pada anak TBC dengan anergi ( malnutrisi , penyakit sangat berat pemberian immunosupresif, dll ). Jika uji tuberkulin meragukan dilakukan uji ulang.

Berdasarkan indurasinya maka hasil tes mantoux dibagi dalam (Bahar, 2007):

- a) Indurasi 0-5 mm (diameternya): Mantoux negatif = golongan no sensitivity. Di sini peran antibodi humoral paling menonjol.
- b) Indurasi 6-9 mm: Hasil meragukan = golongan normal sensitivity. Di sini peran antibodi humoral masih menonjol.
- c) Indurasi 10-15 mm: Mantoux positif = golongan low grade sensitivity. Di sini peran kedua antibodi seimbang.
- d) Indurasi  $> 15$  mm: Mantoux positif kuat = golongan hypersensitivity. Di sini peran antibodi seluler paling menonjol.

## **3. Reaksi Cepat BcG**

Bila dalam penyuntikan BCG terjadi reaksi cepat (dalam 3-7 hari) berupa kemerahan dan indurasi  $> 5$  mm, maka anak tersebut dicurigai telah terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*.

## **4. Foto Rontgen dada**

Gambar rontgen TBC paru pada anak tidak khas dan interpretasi foto biasanya sulit, harus hati-hati kemungkinan bisa overdiagnosis atau underdiagnosis. Paling mungkin kalau ditemukan infiltrat dengan pembesar

kelenjar hilu atau kelenjar paratrakeal. Gejala lain dari foto rontgen yang mencurigai TBC adalah milier, atelektasis /kolaps konsolidasi, infiltrat dengan pembesaran kelenjar hilus atau paratrakeal, konsolidasi ( lobus ), reaksi pleura dan atau efusi pleura, kalsifikasi, bronkiektasis, kavitas dan destroyed lung

Bila ada diskongruensi antara gambar klinis dan gambar rontgen harus dicurigai TBC. Foto rontgen dada sebaiknya dilakukan PA ( posteroAnterior ) dan lateral, tetapi kalau tidak mungkin PA saja.

### **5. Pemeriksaan mikrobiologi dan serologi**

Pemeriksaan BTA secara mikroskopis langsung pada anak biasanya dilakukan dari bilasan lambung karena dahak sulit didapat pada anak. Pemeriksaan BTA secara biakan ( kultur ) memerlukan waktu yang lama cara baru untuk mendeteksi kuman TBC dengan cara PCR ( Polymery chain Reaction ) atau Bactec masih belum dapat dipakai dalam klinis praktis. Demikian juga pemeriksaan serologis seperti Elisa, Pap, Mycodot dan lain-lain masih memerlukan penelitian lebih lanjut untuk pemakaian dalam klinis praktis.

### **6. Respons terhadap pengobatan dengan OAT**

Kalau dalam 2 bulan menggunakan OAT terdapat perbaikan klinis akan menunjang atau memperkuat diagnosis TBC, bila dijumpai 3 atau lebih dari hal-hal yang mencurigakan atau gejalagejala klinis umum tersebut diatas, maka anak tersebut harus dianggap TBC dan diberikan pengobatan dengan OAT sambil di observasi selama 2 bulan . bila menunjukkan perbaikan, maka diagnosis TBC dapat dipastikan dan OAT diteruskan sampai penderita tersebut sembuh. Bila dalam observasi dengan pemberian OAT selama 2 bulan tersebut diatas, keadaan anak memburuk atau tetap, maka anak tersebut bukan TBC atau mungkin TBC tapi kekebalan obat ganda aatau Multiple Drug Resistent ( MDR ), Anak yang tersangka MDR perlu dirujuk ke rumah Sakit untuk mendapat penatalaksanaan spesialistik lebih jelas, lihat “ alur Deteksi Dini dan Rujukan TBC Anak “ pada halaman berikut. Penting diperhatikan bahwa bila pada anak dijumpai gejalagejala berupa kejang kesadaran menurun, kaku kuduk, benjolan dipunggung maka ini merupakan tanda-tanda bahaya,Anak tersebut harus segera dirujuk ke Rumash Sakit untuk penatalaksanaan selanjutnya. Penjarangan Tersangka Penderita TBC . Anak bisa berasal dari keluarga penderita BTA positif ( Kontak serumah ),

masyarakat ( kunjungan posyandu ) , atau dari penderita –penderita yang berkunjung ke Puskesmas maupun yang langsung ke Rumah Sakit. Ikatan Dokter Anak Indonesia (IDAI) telah membuat Pedoman Nasional Tuberkulosis Anak dengan menggunakan system scoring, yaitu pembobotan terhadap gejala atau tanda klinis yang dijumpai tersebut. Untuk mendiagnosis TB dengan system scoring, diperlukan beberapa pemeriksaan penunjang, antara lain :

- a. Pemeriksaan mikroskopis dahak BTA untuk anak yang dapat mengeluarkan dahak
- b. PA : sitologik dan histopatologik kelenjar getah bening
- c. Pencitraan : USG, Radiologi dan CT Scan termasuk foto tulang dan sendi.

**Tabel. 2.** Sistem Skoring TB Anak

Parameter	0	1	2	3
<b>Kontak TB</b>	Tidak jelas		Laporan keluarga, BTA (-) atau tidak tahu, BTA tidak jelas	BTA positif
<b>Uji Tuberkulin</b>	Negatif			Positif ( $\geq 10$ mm, atau $\geq 5$ mm pada keadaan immunosupresif
<b>BB / Keadaan Gizi</b>		Bawah Garis Merah (KMS) atau $BB/U < 80\%$	Klinis gizi buruk ( $BB/U < 60\%$ )	
<b>Demam tanpa sebab yang jelas</b>		$\geq 2$ minggu		
<b>Batuk</b>		$\geq 3$ minggu		
<b>Pembesaran Kelenjar limfe koli, aksila, inguinal</b>				
<b>Pembengkakan tulang/sendi, panggul, lutut, falang</b>		Ada pembengkakan		
<b>Foto thoraks</b>	Normal / tidak jelas	Kesan TB		

Catatan :

- Diagnosis dengan system scoring ditegakkan oleh dokter
- Batuk dimasukkan dalam skor setelah disingkarkan penyebab batuk kronik lainnya seperti asma, sinusitis, dan lain-lain
- Jika dijumpai Skrofuloderma (TB pada kelenjar dan kulti), pasien dapat langsung didiagnosis tuberculosis. Berat badan dinilai saat pasien datang (moment opname)
- Foto thorak bukan alat diagnostic utama pada TB anak:

- Uji Tuberkulin menggunakan PPD (purified protein derivatives) dengan kekuatan intermediate 2-5 TU (Tuberculin Unit) - Semua anak dengan reaksi cepat BCG (reaksi local timbul < 7 hari setelah penyuntikan) harus dievaluasi dengan system scoring TB anak
- Anak didiagnosis TB jika jumlah skor <sup>3</sup> 6 (skor maksimal 13) dan harus ditatalaksana sebagai pasien TB dan mendapat OAT (Obat Anti Tuberkulosis)
- Pasien usia balita yang mendapat skor <6 tapi secara klinis dicurigai TB, maka perlu dirujuk ke RS untuk evaluasi lebih lanjut.
- Perlu perhatian khusus jika ditemukan salah satu keadaan di bawah ini :
  - a. Tanda bahaya : kejang, kaku kuduk, penurunan kesadaran dan kegawatan lain, misalnya sesak nafas.
  - b. Foto thoraks menunjukkan gambaran milier, cavitas, efusi pleura
  - c. Gibbus, koksitis

## **BAB VI**

### **DIAGNOSIS TUBERKULOSIS LATEN**

TB laten adalah suatu keadaan seseorang terinfeksi kuman TB namun tidak didapatkan tanda dan gejala klinis maupun mikrobiologis kuman TB. Apabila seseorang dinyatakan mengidap TB laten itu berarti bahwa kuman yang ada di dalam tubuh orang tersebut sedang “tidur” namun masih hidup. Kuman TB akan tetap “tidur” selama sistem pertahanan tubuh masih dapat melawannya, sehingga tidak dapat menularkannya kepada orang lain.

Patogenesis terjadinya infeksi TB dimulai dari masuknya *Mycobacterium tuberculosis* yang terdapat dalam percik renik, karena ukurannya sangat kecil maka bakteri tersebut dapat mencapai alveolus. Selanjutnya terjadi proses fagositosis oleh makrofag yang menyebabkan sebagian bakteri mati dan sebagiannya lagi mengalami perkembangbiakan di dalam makrofag dan melakukan lisis terhadap makrofag. Setelah itu *Mycobacterium tuberculosis* membentuk lesi yang disebut fokus primer dan Ghon. Dari fokus primer kuman Tb menyebar melalui saluran limfe menuju kelenjar limfe regional.

Selama masa inkubasi, sebelum terbentuknya imunitas seluler, dapat terjadi penyebaran limfogen dan hematogen. Penyebaran hematogen yang paling sering terjadi adalah dalam bentuk penyebaran hematogenik tersamar (occult hematogenic spread). Melalui cara ini, kuman TB menyebar secara sporadik dan sedikit demi sedikit sehingga tidak menimbulkan gejala klinis. Kuman TB kemudian mencapai berbagai organ di seluruh tubuh, bersarang di organ yang mempunyai vaskularisasi baik, paling sering di apeks paru, limpa, dan kelenjar limfe superfisialis.

Selain itu, dapat juga bersarang di organ lain seperti otak, hati, tulang, ginjal dan lain-lain. Pada umumnya, kuman disarang tersebut tetap hidup, tetapi tidak aktif (tenang), demikian pula dengan proses patologiknya. Di dalam koloni yang sempit terbentuk dan kemudian dibatasi pertumbuhannya oleh imunitas seluler, kuman tetap hidup dalam bentuk dormant. Fokus ini umumnya tidak langsung berlanjut menjadi penyakit, tetapi berpotensi untuk menjadi fokus reaktivasi. Fokus potensial di apkes paru disebut sebagai Fokus SIMON.

Bertahun-tahun kemudian, bila daya tahan tubuh pejamu menurun, focus TB ini dapat mengalami reaktivasi dan menjadi penyakit TB di organ terkait, misalnya meningitis, TB tulang, dan lain-lain.

Ada beberapa faktor risiko yang mempermudah terjadinya infeksi TB pada anak. Faktor risiko terjadinya infeksi TB pada anak tersebut adalah anak yang terpajan dengan orang dewasa dengan TB aktif (kontak BTA positif), tinggal di daerah endemis, tempat penampungan umum (panti asuhan, penjara, atau panti perawatan lain), lingkungan dengan kebersihan dan sanitasi yang tidak baik, serta faktor kemiskinan. Tidak semua anak yang telah terinfeksi akan mengalami sakit TB. Sumber infeksi TB pada anak yang terpenting adalah pajanan terhadap orang dewasa yang infeksius. Risiko timbulnya transmisi kuman dari orang dewasa ke anak akan lebih tinggi jika pasien dewasa tersebut mempunyai BTA positif, infiltrat luas atau kavitas pada lobus atas, produksi sputum banyak dan encer, batuk produktif dan kuat, serta terdapat faktor lingkungan yang kurang sehat terutama sirkulasi yang kurang baik.

Secara imunopatogenesis, setelah terinhalasi di paru, kuman TB mempunyai beberapa kemungkinan. Pertama, respon imun awal pejamu secara efektif membunuh semua kuman TB, sehingga TB tidak terjadi. Kedua, segera setelah infeksi terjadi multiplikasi, pertumbuhan kuman TB dan muncul manifestasi klinis, yang dikenal sebagai TB primer. Ketiga, kuman TB dalam keadaan dorman, terjadi infeksi laten dengan uji tuberkulin positif sebagai satu-satunya manifestasi. Keempat, kuman TB laten tumbuh dan muncul manifestasi klinis, disebut sebagai reaktivasi TB (TB pasca primer).

Diagnosis dan pengobatan infeksi tuberkulosis laten (LTBI) adalah salah satu strategi yang direkomendasikan oleh Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) untuk mengontrol dan menghilangkan penyakit tuberkulosis (TB) di seluruh dunia, dan menjadi salah satu elemen dari strategi WHO dalam mengakhiri kasus TB. Anak dengan TB laten lebih mungkin berkembang menjadi penyakit yang serius dibanding dewasa, karena kemampuan yang rendah melawan infeksi akibat sistem imun yang belum berkembang sempurna (immature).

Jumlah kuman sangat sedikit pada TB laten, pemeriksaan direk untuk mendeteksi keberadaan kuman tidak mungkin bisa dilakukan. Belum ada

pemeriksaan baku emas yang dapat mendiagnosis TB laten pada anak. Tidak adanya perangkat diagnostik mikrobiologis untuk TB laten, sehubungan dengan rendahnya jumlah bakteri yang juga nonreplikasi, diagnosis TB laten hanya mungkin dengan metode imunologis.

Pemeriksaan indirek seperti foto dada bukan pemeriksaan yang sensitif dan spesifik untuk mendiagnosis TB laten. Diagnostik dasar yang terbukti berguna untuk mengidentifikasi TB laten pada praktek klinis adalah uji tuberkulin dan IGRA.

### **1. Uji Tuberkulin**

Uji tuberkulin telah digunakan sejak lebih dari 100 tahun, merupakan pengukuran imunitas seluler delayed type hypersensitivity (DTH) terhadap purified protein derivative (PPD) tuberkulin, yang merupakan antigen berbagai mikobakteria termasuk *M. tuberculosis*, BCG *M. tuberculosis*, BCG *M. bovis* dan berbagai mikobakteria di lingkungan. Tes kulit tuberkulin (TST), atau tes Mantoux, adalah satu-satunya alat skrining untuk LTBI. 0,1 mL turunan protein murni. Protein yang disekresi tuberkulosis disuntikkan secara intradermal ke permukaan volar lengan bawah, dan hipersensitivitas tipe tertunda positif atau negatif reaksi dievaluasi (sebagai milimeter indurasi) setelah 48 hingga 72 jam. Jika penilaian awal adalah diperlukan untuk TST, terutama bagi orang-orang yang menerima pengujian TST tahunan (mis., pekerja perawatan kesehatan), dan kemungkinan "dorongan" imunologi untuk injeksi, lalu pengujian 2 langkah sekuensial, atau TST kedua, akan terjadi setelah negatif awal TST, karena pengujian TST tahunan dapat diperkenalkan antigen Mycobacterium untuk dikenali oleh sistem kekebalan, "dorongan" imunologi ini dapat menghasilkan reaksi pada administrasi TST, yang merupakan indikasi dari kepositifan sebelumnya dan tidak tentu saja konversi terbaru.

Uji tuberkulin merupakan salah satu dasar kenyataan bahwa infeksi oleh *M.tb* akan menyebabkan reaksi delayed-type hypersensitivity terhadap komponen antigen yang berasal dari ekstrak *M.tb* atau tuberkulin. Ada 2 perusahaan yang memproduksi tuberkulin (PPD) yaitu PPD dari USA : Parke-Davis (Aplisol) dan Tubersol. PPD yang dipakai ada 2 jenis yaitu PPD-S dibuat oleh Siebert dan Glenn tahun 1939 yang sampai sekarang digunakan sebagai standart Internasional.

Sebagai dosis standart adalah 5 Tuberkulin Unit (TU) PPD-S yang diartikan aktivitas uji tuberkulin ini dapat mengekskresikan 0.1 mg/0.1 ml PPD-S. Dosis lain yang pernah dilaporkan adalah dosis 1 dan 250 TU, tetapi dosis ini tidak digunakan karena akan menghasilkan reaksi yang kecil dan membutuhkan dosis yang besar. PPD jika diencerkan dapat diabsorpsi oleh gelas dan plastik dalam jumlah yang bervariasi, sehingga untuk menghindarinya didalam sediaan PPD ditambah dengan Tween 80 untuk menghindari sediaan tersebut terabsorpsi. Standart tuberkulin ada 2 yaitu PPD-S dan PPD RT 23, dibuat oleh Biological Standards Staten, Serum Institute, Copenhagen, Denmark. Dosis standart 5 TU PPD-S sama dengan dosis 1 / 2 TU PPD RT 23. WHO merekomendasikan penggunaan 1 TU PPD RT 23 Tween 80 untuk penegakan diagnosis TB guna memisahkan terinfeksi TB dengan sakit TB.

Reaksi uji tuberkulin yang dilakukan secara intradermal akan menghasilkan hipersensitivitas tipe IV atau delayed-type hypersensitivity (DTH). Masuknya protein TB saat injeksi akan menyebabkan sel T tersensitisasi dan menggerakkan limfosit ke tempat suntikan. Limfosit akan merangsang terbentuknya indurasi dan vasodilatasi lokal, edema, deposit fibrin dan penarikan sel inflamasi ke tempat suntikan.

Reaksi tuberkulin merupakan reaksi DTH. Protein tuberkulin yang disuntikkan di kulit, kemudian diproses dan dipresentasikan ke sel dendritik/Langerhans ke sel T melalui molekul MHC-II. Sitokin yang diproduksi oleh sel T, akan membentuk molekul adhesi endotel. Monosit keluar dari pembuluh darah dan masuk ke tempat suntikan yang berkembang menjadi makrofag. Produk sel T dan makrofag menimbulkan edema dan bengkak. Test kulit positif maka akan tampak edema lokal atau infiltrat maksimal 48-72 jam setelah suntikan.

Pembacaan uji tuberkulin dilakukan dalam waktu 48-72 jam, tetapi dianjurkan untuk 72 jam. Hasil yang dilaporkan adalah indurasi lokal (bukan kemerahan) dengan palpasi, diameter transversal dan dicatat dalam millimeter. Interpretasi ukuran diameter uji tuberkulin.

## 2. Pemeriksaan IGRA

Sebelum tahun 2001, tes tuberkulin merupakan satu-satunya pemeriksaan imunologis yang tersedia untuk mengetahui infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Adanya reaksi silang antara derivat protein pada tes tuberkulin dengan vaksinasi BCG dan mikobakteri non tuberkulosis menyebabkan timbulnya hasil positif palsu dan rendahnya spesifisitas pada tes tuberkulin. Tes tuberkulin memiliki sensitivitas yang rendah pada individu dengan sistem imun yang kompromis seperti pasien HIV dan anak.

Ditemukannya peran penting interferon gamma pada regulasi respon imun seluler pada infeksi M.tb diikuti berkembangnya pemeriksaan interferon gamma release assays (IGRA) untuk mendeteksi infeksi M. Tb. IGRA mendeteksi adanya sensitivasi M. Tb dengan mengukur pelepasan IFN- $\gamma$  sebagai respon terhadap antigen *M. tuberculosis*. Antigen ESAT-6, CFP-10 dan TB7.7 yang digunakan pada IGRA tidak ditemukan pada BCG dan mikobakteria di lingkungan (kecuali *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. flavescens* dan *M. gastrii*), sehingga spesifisitas pada IGRA lebih baik dibandingkan tes tuberkulin. Antigen-antigen ini merupakan target utama sel limfosit pada infeksi M. Tb. Terdapat 2 jenis IGRA yang tersedia secara komersial saat ini, yaitu IGRA yang dibaca secara ELISA (Quantiferon) dan secara spot (ELIspot). Pada orang yang terinfeksi TB sel darah putih akan mengenali antigen yang terstimulasi sehingga mengeluarkan IFN- $\gamma$ , sehingga hasil pemeriksaan IGRA adalah berdasarkan jumlah IFN- $\gamma$  yang dikeluarkan.

IGRA direkomendasikan digunakan pada individu yang sudah mendapatkan BCG dan individu dengan riwayat tidak kembali sesudah tes tuberkulin. Saat ini IGRA direkomendasikan untuk mendiagnosis infeksi TB laten, tetapi tidak untuk TB aktif. Beberapa faktor yang dapat mengganggu hasil pemeriksaan IGRA adalah flebotomi yang seringkali sulit terutama pada anak/ bayi, adanya hasil indeterminate, standarisasi pemeriksaan serta dibutuhkan laboratorium dengan peralatan yang kompleks untuk dapat melaksanakan pemeriksaan IGRA, serta biaya pemeriksaan yang relatif lebih tinggi dibandingkan dengan tes tuberkulin.

Tuberkulosis (TB) masih merupakan masalah sosial dan kesehatan masyarakat yang serius, memengaruhi jutaan orang setiap tahunnya.<sup>1</sup> Vaksin Bacille calmette-guerin (BCG) telah digunakan sebagai profilaksis tetapi tidak menghambat

perkembangan dari penyakit ini. Diagnosis dini dan polychemotherapy, dapat mengontrol penyebaran infeksi TB. Metode diagnostik yang ada saat ini masih memiliki permasalahan. Masalah tersebut termasuk sensitivitas yang rendah dari pemeriksaan mikroskop basil tahan asam (BTA), kultur *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) membutuhkan waktu yang lama, dan spesifisitas yang rendah dari tuberculinskin test(TST) yang menggunakan purified protein derivative (PPD) dari Mtb.

Metode diagnostik baru, yang menggunakan antigen spesifik seperti Early secreted antigen target 6 kDa (ESAT-6) dan culture filtrate protein-10 kDa (CFP-10) dari *M.tuberculosis* telah dievaluasi. Gen-gen yang mengkode antigen ini terletak pada deoxyribonucleic acid (DNA) region of difference (RD)-1 dari *M. tuberculosis*, *M. africanum* dan *M. bovis*. Namun, mereka terdlesi pada strain *M. bovis* BCG dan pada sebagian besar spesies dari environmental mycobacteria.

Metode diagnostik seperti Quantiferon-TB dan T SPOT.TB, yang berdasarkan pada produksi interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) oleh limfosit T sehingga respon terhadap antigen Mtb, telah diuji dan ditemukan memiliki sensitivitas yang melebihi PPD skin test, cross-reactivity yang lebih rendah karena vaksin BCG atau infeksi dari environmental mycobacteria.<sup>4</sup> Interferon-gamma release assays merupakan in vitro blood tests yang berfungsi untuk mendeteksi respon CMI pada infeksi Mtb, dengan demikian IGRA hanya mengukur secara tidak langsung adanya Mtb. Tes ini mengukur produksi IFN- $\gamma$  yang dilepaskan sel limfosit T yang telah tersensitasi oleh antigen spesifik Mtb kompleks. Interferon-gamma dihasilkan oleh sel-sel dari sistem imun seperti CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, dan NK cells.

Sitokin ini berperan penting dalam mengeliminasi *M.tuberculosis* dengan mengaktivasi produksi reactive oxygen species dalam makrofag, yang terlibat dalam destruksi bakteri patogen. Sel T yang secara khusus mengenal antigen Mtb adalah sel T CD4, yang menghasilkan IFN- $\gamma$  untuk mengaktivasi makrofag yang terinfeksi Mtb. Makrofag yang teraktivasi dapat menangkap dan mengontrol perkembangan dari Mtb.<sup>26</sup> Food and Drug Administration (FDA) telah menyetujui dua teknik komersial pemeriksaan IGRA yaitu QuantiFERON-TB dan T-SPOT.TB untuk mendeteksi infeksi *M.tuberculosis*. Saat ini yang banyak digunakan di pasaran adalah generasi ketiga QFT-GIT, yang disetujui oleh FDA

tahun 2007. Antigen yang digunakan pada QFT-GIT adalah peptide cocktail stimulating protein ESAT-6, CFP-10 dan TB7.7(p4).

Tes ini memiliki beberapa kelebihan seperti kunjungan penderita hanya satu kali untuk pemeriksaan, tidak seperti seperti pada TST yang membutuhkan dua kali kunjungan untuk membaca hasil, hasil pemeriksaan keluar dalam 24 jam, dapat digunakan untuk evaluasi infeksi TB dan LTBI, lebih spesifik dari TST karena tidak dipengaruhi oleh vaksinasi BCG sebelumnya atau tidak memberikan hasil positif dari paparan NTM, hasil positif merupakan indikasi seseorang telah mengalami infeksi TB tetapi tidak dapat membedakan antara TB aktif dan LTBI, dan hasil negatif dapat mengeksklusi TB pada penderita imunokompeten.

Kekurangan tes ini adalah membutuhkan penanganan sampel dalam waktu 12 jam setelah pengambilan darah, dan masih sedikit data yang berhubungan dengan penggunaannya dalam menentukan risiko menderita TB. Tes ini juga berfungsi untuk diagnosis LTBI dan sebagai diagnosis pembantu pada yang terinfeksi *M.tuberculosis* kompleks. Hasil positif dapat mendukung diagnosis penyakit TB, namun infeksi oleh karena mikobakterium lain seperti *M. kansasii* dapat juga memberikan hasil positif. Akurasi aplikasi IGRAs ini telah diteliti, dapat digunakan pada populasi yang berbeda seperti pada anak-anak, pasien immunosuppressed, dan petugas kesehatan.

Pemeriksaan yang direferensikan untuk diagnosis infeksi TB masih kurang. Hal ini disebabkan oleh sulitnya menetapkan sensitivitas dan spesifitas dari teknik diagnostik yang baru. Untuk mengatasi masalah pada sensitivitas, terdapat tiga strategi yang telah digunakan yaitu mengelompokkan orang-orang yang memiliki TB aktif, orang-orang yang ada kontak dengan penderita TB dan pisahkan berdasarkan menurut derajat paparannya, dan perhatikan waktu yang akan disepakati untuk melakukan pemeriksaan IGRA dan TST. Kedua TST dan IGRA dapat diterima tetapi tidak sempurna untuk diagnosis LTBI, dengan kelebihan dan kekurangannya.

Interferon-gamma release assays memperkenalkan beberapa perbaikan di atas TST, tetapi perbaikan itu sebagai tambahan bukan perubahan. Ada beberapa situasi di mana tes ini tidak tepat untuk digunakan misalnya, diagnosis TB aktif pada orang dewasa dan situasi di mana kedua tes mungkin diperlukan untuk

mendeteksi infeksi *Mycobacterium tuberculosis* misalnya, pada populasi immunocompromised dan ada situasi di mana satu tes mungkin lebih baik dari yang lain. Misalnya, tes IGRA mungkin lebih baik dari TST pada populasi di mana BCG diberikan setelah bayi atau diberikan beberapa kali. Sebaliknya, TST mungkin lebih baik dari IGRA untuk uji serial terhadap petugas kesehatan yang berisiko terinfeksi Mtb. Tujuan utama dari IGRA adalah untuk mengidentifikasi orang-orang yang akan mendapatkan terapi LTBI. Namun, IGRA dan TST terbatas dalam hal ini, karena beberapa alasan termasuk risiko yang rendah terhadap progresivitas penyakit, ketidakmampuan untuk membedakan reaktivasi dari infeksi ulang, akurasi yang rendah pada pasien immunocompromised, dan ketidakmampuan untuk membedakan berbagai tahapan dalam spectrum LTBI. Untuk memaksimalkan nilai prediksi positif terhadap pemeriksaan LTBI, skrining LTBI harus disediakan hanya bagi mereka yang berisiko cukup tinggi menderita penyakit.

Center for Disease Control (CDC) USA merekomendasikan penggunaan Tes IGRA pada segala kondisi dimana pemeriksaan Tuberculin Skin Test (TST) / Mantoux biasa digunakan, kecuali pada anak usia kurang dari 5 tahun. Tes IGRA dianjurkan untuk orang yang pernah mendapatkan vaksinasi BCG atau orang yang tidak mungkin datang kembali untuk pembacaan hasil TST.

IGRA baik dilakukan pada kelompok orang yang kemungkinan kecil kunjungan berulang untuk pembacaan dan interpretasi TSK dan orang yang pernah menerima vaksinasi BCG. TSK lebih dipilih untuk anak di bawah usia dengan non-HIV. Hasil TSK atau IGRA negatif tidak mengeksklusi LTBI karena kemungkinan imunokompromais. Setelah inisiasi terapi antiretroviral, disarankan pengulangan tes LTBI pada riwayat hasil TSK dan IGRA negatif.

Beberapa orang dapat memiliki reaksi negatif terhadap TSK meskipun sudah beberapa tahun terinfeksi *M. tuberculosis*. Namun, pada TSK berikutnya dapat positif karena tes pertama memberi stimulasi tubuh untuk bereaksi terhadap TSK. Fenomena booster ini dapat disalahartikan sebagai konversi tes kulit dari negatif menjadi positif. Karena hal ini, metode dua langkah direkomendasikan pada saat tes awal untuk orang yang mungkin akan dites periodik, misalnya tenaga medis.

Seseorang dengan riwayat kontak TB infeksius, seharusnya dites ulang dalam 8-10 minggu setelah paparan jika hasil TTK atau IGRA awal negatif. Hal ini bukan metode dua langkah. Tes kedua dilakukan untuk menentukan apakah infeksi terlalu dini untuk dideteksi pada tes pertama.

Pada anak di bawah 5 tahun dan pasien imunokompromais yang memiliki hasil TTK atau IGRA negatif, disarankan pemeriksaan radiografi thorax. Jika hasil radiografi thorax normal, tatalaksana LTBI sebagai window prophylaxis segera diberikan dan TTK atau IGRA dilakukan kembali setelah 8-10 minggu kontak selesai. Apabila hasil TTK atau IGRA ulang positif, terapi dapat dilanjutkan. Namun, apabila hasil negatif, maka terapi dapat dihentikan.

Pemeriksaan TTK aman selama periode kehamilan. Jika pemeriksaan TTK atau IGRA positif pada kehamilan, disarankan pemeriksaan radiografi thorax dengan perlindungan yang tepat. Penggunaan TTK dan IGRAs sebagian besar dilakukan di negara dengan insidens TB yang rendah. Namun, penggunaan TTK dan QFT-GIT di Ethiopia, salah satu negara dengan insidens TB yang tinggi, menunjukkan manfaat yang baik dalam membantu diagnosis LTBI. Hasil studi menyatakan ada konkordansi sedang antara QFT-GIT dan TTK.

Dewasa ini metode deteksi infeksi TB terus berkembang. Pemeriksaan IFN- $\gamma$  inducible protein 10 (IP-10) dan interleukin 2 (IL-2) beserta QFT dapat meningkatkan akurasi deteksi TB dan mengurangi hasil indeterminate. Rasio IL-2/IFN- $\gamma$  pada plasma terstimulasi antigen ditemukan lebih tinggi pada TB laten dibanding dengan TB aktif.

Studi di Etopia menunjukkan IGRA mempunyai sensitivitas yang lebih tinggi dalam mendeteksi infeksi TB laten pada orang dewasa yang immunocompromized. Baik uji tuberkulin maupun IGRA, keduanya tidak bisa membedakan antara infeksi TB dan sakit TB.

### **3. Anti-saccharomyces cerevisiae antibody (ASCA).**

Pemeriksaan uji tuberkulin dan IGRA dapat digunakan untuk daerah nonendemis dan tidak dianjurkan pada daerah endemis TB. IGRA tidak dianjurkan pada TB aktif karena pada TB aktif respon interferon  $\gamma$  tertekan. Sementara itu, pemeriksaan tuberkulin tidak bermakna pada pasien imunokompromise.

Selain metode-metode yang telah disebutkan di atas, telah ditemukan juga metode lainnya yaitu dengan pemeriksaan anti-saccharomyces cerevisiae antibody (ASCA). Pemeriksaan ini ditemukan lebih banyak pada pasien penyakit Crohn dibandingkan TB usus, namun penelitian di India menunjukkan ASCA tidak bermanfaat dalam membedakan Penyakit Crohn dan TB usus. Hal ini disebabkan pada kedua kondisi tersebut dapat ditemukan ASCA positif. ASCA adalah antibodi non spesifik yang dihasilkan dari transport makromolekular dari antigen makanan (termasuk antigen yang berasal dari ragi), dihasilkan oleh peningkatan permeabilitas intestinal.

Pada pasien Tuberkulosis intestinal dan penyakit Crohn terjadi inflamasi kronik di usus halus sehingga pemeriksaan ASCA akan positif. Metode yang paling dapat diandalkan adalah pemeriksaan basil tahan asam dari hapusan atau kultur, namun sensitifitasnya rendah. Terdapat studi tentang pewarnaan imunohistokimia untuk diagnosis TB. Pewarnaan tersebut menggunakan antibodi monoklonal seperti CD 68 terhadap antigen M. tuberculosis. Metode ini dinilai dapat digunakan sebagai metode membedakan TB intestinal dengan penyakit Crohn.

Untuk membedakan TB intestinal dengan penyakit Crohn. Endoskopi memungkinkan visualisasi langsung dan biopsi lesi. Daerah ileosaekal merupakan lokasi yang paling sering terkena infeksi dan kolonoskopi dengan intubasi ileum retrograd (ileokolonoskopi) adalah pemeriksaan pilihan. Ileokolonoskopi ini, pada pasien dengan dugaan atau terbukti penyakit Crohn, dibandingkan dengan video kapsul enteroskopi menunjukkan sensitifitas 67% vs 83% dan spesifisitas 100% vs 53%. Ballon assisted dan spiral enteroskopi adalah modalitas pilihan untuk mengevaluasi usus kecil karena kemampuan biopsi dan terapeutik. Biopsi usus kecil penting karena lesi ulseratif tidak dapat dibedakan hanya dari gambaran endoskopi. Biopsi dari mukosa kolon atau gastroduodenal mukosa yang tampak normal mungkin dapat menjadi kunci diagnostik pada pasien yang diduga menderita penyakit Crohn.

Skip lesion lebih umum ditemui pada pasien penyakit Crohn dibanding TB intestinal (66% vs 17%), begitu juga dengan ulserasi aftosa, ulserasi linier, ulserasi superfisial dan cobblestone mukosa kolon, yaitu masing-masing 54% vs

13%, 30 % vs 7%, 51% vs 17%) dan 17% vs 0%. Sementara itu, nodularitas kolon lebih banyak ditemukan pada TB intestinal (24.5% vs 49%). Penggunaan kapsul endoskopi untuk diagnosis TB intestinal jarang digunakan karena tidak mampu untuk biopsi. Namun, beberapa kasus TB intestinal yang diperiksa melalui kapsul endoskopi menunjukkan gambaran multipel ulkus mukosa yang scattered, pendek, oblik atau transversal dengan dasar nekrotik pada jejunum dan ileum. Sulit untuk membedakan TB intestinal dengan penyakit Crohn hanya dari gambaran kapsul endoskopi saja. Endoskopi juga digunakan untuk evaluasi lesi TB intestinal pasca terapi.

Rontgen toraks mungkin dapat membantu diagnosis TB intestinal, namun hasil yang normal tidak menyingkirkan kemungkinan TB intestinal.<sup>16</sup> Hanya 20% TB paru aktif yang dikaitkan dengan TB saluran cerna. Penggunaan fluorescent untuk diagnosis TB usus meningkatkan sensitifitas namun spesifisitas masih rendah. Pemeriksaan Barium enema akan menunjukkan ulkus segmental, ketebalan mukosa, stenosis dan deformitas katup ileosekal. Terminal ileum akan menyempit (fleischner sign). Pemeriksaan usus kecil dan barium enema menunjukkan hasil high riding caecum dengan atau tanpa string like lesion dari ileum terminal.

Pemeriksaan computer tomography scan (CT scan) mungkin menunjukkan infiltrasi omentum, peritoneum dan mesentrium pada penebalan lapisan peritoneum dan adanya cairan peritoneum yang berdensitas tinggi. Gambaran yang paling umum ditemui dari CT scan adalah penebalan dinding sirkumferensial saekum dan terminal ileum serta asimetris dari ileosaekal.

## **BAB VII**

### **DIAGNOSIS TUBERKULOSIS EKSTRAPULMONARY**

Diagnosis tuberkulosis ekstrapulmonary (EPTB) menimbulkan tantangan khusus bagi dokter karena cara protean di mana penyakit ini muncul. Diagnosis kondisi ini memerlukan kecurigaan klinis yang tinggi dan prosedur diagnostik khusus. Diagnosis EPTB mungkin tidak sulit dalam beberapa kasus dengan keterlibatan paru yang bersamaan. Namun, pasien dengan EPTB lebih cenderung memiliki hasil smear dahak negatif dan banyak kasus EPTB tidak memiliki keterlibatan paru langsung. Diagnosis EPTB jauh lebih sedikit di fasilitas kesehatan pedesaan yang digunakan oleh sekitar 70% populasi di negara berkembang. Diagnosis sangat tergantung pada metode yang tidak dapat diandalkan lagi seperti mikroskop ZN, histologi, kultur padat, dan tes tuberkulin. Berbagai program pengendalian tuberkulosis nasional dengan telah mengadopsi pedoman klinis untuk diagnosis EPTB, yang menyebabkan diagnosis dan pengobatan yang berlebihan. Dengan demikian, diagnosis klinis dapat menyebabkan keterlambatan diagnostik, misdiagnosis, strain yang resisten dan peningkatan mortalitas. Namun, kemajuan teknis dalam diagnostik telah menghasilkan sejumlah alat yang ditingkatkan, termasuk beberapa yang sesuai untuk pengaturan berpenghasilan rendah tetapi fokus alat yang ditingkatkan terutama TB paru. Selanjutnya, pekerjaan penting tetap untuk mengintegrasikan alat diagnostik baru dalam program kontrol negara-negara dengan beban tinggi untuk mendiagnosis EPTB. Dalam tinjauan umum ini, kami menggambarkan 1) Status metode laboratorium yang tersedia di rangkaian terbatas sumber daya untuk diagnosis EPTB, 2) tantangan diagnosis laboratorium EPTB dan 3) keharusan perlu perbaikan diagnosis laboratorium EPTB khusus dalam pengaturan endemik TB .

#### **A. Metode laboratorium saat ini untuk diagnosis EPTB**

Diagnosis EPTB yang akurat tergantung pada deteksi mikobakteri dengan menggunakan (i) pendekatan langsung dan (ii) tidak langsung. Dengan metode langsung, *mikobakterium* dan produknya terdeteksi atau didemonstrasikan. Metode ini memiliki sensitivitas yang rendah karena sifat

pauci-bacillary dari sebagian besar EPTB. Bukti tidak langsung untuk mendiagnosis EPTB tergantung pada pengukuran respon humoral dan seluler host terhadap *mikobakterium* seperti yang diulas di bawah ini (Tabel 3) merangkum tes laboratorium langsung dan tidak langsung yang saat ini digunakan untuk diagnosis EPTB.

**Tabel 3.** Keuntungan dan keterbatasan metode laboratorium yang tersedia saat ini untuk diagnosis TB ekstra paru di rangkaian terbatas sumber daya.

<b>Metode Diagnostik</b>	<b>Sensitivitas / spesifisitas</b>	<b>Keuntungan</b>	<b>Keterbatasan</b>
<b>Metode langsung</b>			
Noda Ziehl-Neelsen	Sangat rendah / tinggi	Sederhana, murah, cepat, kadar penyakit	Tidak ada spesies, bakteri yang layak & deteksi kerentanan obat
Mikroskop fluoresen	Rendah / tinggi	Sensitivitas sedikit lebih baik daripada pewarnaan Ziehl-Neelsen	Mahal & kompleks, tidak ada spesies, bakteri yang layak & deteksi kerentanan obat
Budaya Lowenstein-Jensen	Rendah / sangat tinggi	Standar emas, spesies, bakteri yang layak & deteksi kerentanan obat	Kompleks, mahal, memakan waktu, sensitivitas rendah, memerlukan fasilitas bio-safety
Sistem budaya BACTEC	Tinggi / sangat tinggi	cepat, otomatis, mendeteksi spesies, penyakit aktif, kerentanan obat	Bahaya mahal, radio-aktif, menuntut secara teknis
Reaksi berantai polimerase	Tinggi rendah	Spesies mikobakteri yang cepat	Mahal, kompleks, palsu-positif, tidak dapat membedakan bakteri yang hidup & mati

<b>Metode Diagnostik</b>	<b>Sensitivitas / spesifisitas</b>	<b>Keuntungan</b>	<b>Keterbatasan</b>
Xpert MTB / RIF *	Tinggi / tinggi	cepat, otomatis, kerentanan obat	Sensitivitas rendah dalam kultur-negatif EPTB †, mahal, tidak dapat mengidentifikasi bakteri yang layak
Serologi berbasis antigen	Rendah / rendah	Sederhana, cepat	Sensitivitas dan spesifisitas rendah
IHC & ICC ‡	Tinggi / tinggi	Sederhana, cepat, kuat, mengidentifikasi spesies mikobakteri	Tidak dapat mengidentifikasi bakteri yang layak, sensitivitas obat tidak mungkin
<b>Metode Tidak Langsung</b>			
Histopatologi	Tinggi / rendah	Perbedaan diagnosa	Lesi invasif, atipikal pada HIV§, diperlukan fasilitas bedah, saluran sinus & pembentukan fistula
Sitologi	Tinggi / rendah	prosedur diagnostik rawat jalan sederhana, lebih murah, cepat, rawat jalan	tidak dapat membedakan TB    dari granuloma lain, lesi atipikal pada HIV & mikobakteri non-TB
Serologi berbasis antibodi	Rendah / sangat rendah	Sederhana, lebih murah	rekomendasi negatif oleh WHO ** di negara-negara endemic
Tes kulit	tinggi / sangat	Sederhana, lebih murah, kuat	Palsu-positif & -negatif tinggi, tidak dapat

<b>Metode Diagnostik</b>	<b>Sensitivitas / spesifisitas</b>	<b>Keuntungan</b>	<b>Keterbatasan</b>
	rendah		membedakan TB laten & aktif
Uji rilis Interferon- $\gamma$	Tinggi / tinggi	Yakinkan TB laten di daerah endemis rendah	Tidak ada diferensiasi penyakit laten & aktif. Tidak digunakan di negara endemis (WHO)
Uji adenosin deaminase	Tinggi rendah	Sederhana, lebih murah, cepat	Kekhususan perlu evaluasi

Keterangan :

- \* = mycobacterium tuberculosis / Rifampicin,
- † = tuberkulosis ekstra-paru,
- ‡ = imunohistokimia dan imunositokimia,
- § = virus human immunodeficiency virus, || TBC,
- \*\* = organisasi kesehatan dunia

## 1. Metode Langsung

### a. Mikroskopi dan Pewarnaan jaringan dan aspirasi

#### 1) Pewarnaan Ziehl-Neelsen (ZN)

Membantu mendeteksi basil tahan asam (AFB) dalam jaringan dan nodula. Sederhana, murah, dan cepat. Tes ZN positif membutuhkan lebih dari 106 bakteri / g jaringan, sehingga nilai diagnostik terbatas 0-40% pada sebagian besar sampel EPTB pauci-basil. Sedangkan untuk TB paru sentrifugasi sampel EPTB dan pewarnaan fluorochrome dengan mikroskop ultraviolet meningkatkan sensitivitas mikroskop dengan 10% pewarnaan ZN. Meskipun data terbatas tersedia untuk digunakan dalam sampel EPTB dan untuk pasien koinfeksi HIV-TB, bukti menunjukkan bahwa mikroskop fluoresensi mungkin menjanjikan pada populasi ini juga. Namun, itu membutuhkan keahlian teknis yang besar dan mahal. Evaluasi WHO menunjukkan bahwa akurasi diagnostik mikroskop dioda pemancar cahaya (LED) sebanding dengan mikroskop fluoresensi konvensional

dengan biaya yang jauh lebih sedikit. Lebih lanjut, baik diagnosis etiologis *M. tuberculosis* maupun resistensi obat tidak dapat diungkapkan dengan mikroskop ZN.

## **2) Metode kultur**

Isolasi *M. tuberculosis* dari sampel klinis oleh kultur adalah "standar emas" untuk diagnosis EPTB yang pasti. Metode kultur jauh lebih sensitif karena lebih sedikit basil (10-100 basil / ml bahan terkonsentrasi) dapat dideteksi dan menyediakan isolat yang diperlukan untuk uji kerentanan obat konvensional, dan identifikasi spesies. Sebagian besar spesimen ekstra paru membutuhkan prosedur dekontaminasi yang mungkin berbahaya bagi mikobakteri, sehingga metode kultur juga tidak 100% sensitif. Kultur dengan metode tradisional (media berbasis telur padat atau agar-agar) memakan waktu (2–6 minggu), kompleks, membutuhkan teknisi laboratorium terampil dan kondisi bio-safety yang sesuai. Berbagai modifikasi dan metode kultur yang lebih baru dan lebih cepat mengatasi beberapa masalah ini untuk sampel EPTB. Kultur cair, sebagai Sistem BACTEC, meningkatkan hasil kasing sebesar 10% dibandingkan media padat. Namun, biayanya yang tinggi dan perlunya pembuangan limbah radioaktif secara aman menghalangi penggunaannya di laboratorium periferal. Teknologi non-radiometrik sebagai tabung indikator pertumbuhan Mycobacteria 960, terus memantau pertumbuhan bakteri menggunakan fluoresensi. Ini berguna untuk deteksi dini pertumbuhan mikobakteri, dan pengujian sensitivitas obat. Metode Septicheck AFB digunakan untuk deteksi simultan *M. tuberculosis*, mycobacteria atipikal, dan patogen pernapasan lainnya. Metode non-radiometrik lain yang sedikit berbeda dalam spesifikasinya adalah sistem kultur ESP II, sistem MB / Bact T, media TK. Namun, keahlian teknis yang tinggi, dan biaya instrumen menghalangi penggunaannya di laboratorium periferal di negara endemik TB. Demikian pula, pengamatan mikroskopis kultur kaldu adalah metode deteksi cepat, relatif murah untuk cocok untuk negara-negara endemik. Hasil kultur perlu diuji untuk identifikasi spesies untuk memberikan identifikasi definitif *M. tuberculosis*. Tes imunokromatografi cepat (yang disebut tes spesiasi strip), tes molekuler, dan metode biokimia direkomendasikan untuk mengidentifikasi spesies dalam rentang waktu singkat. Semua sistem kultur cair juga rentan

terhadap kontaminasi dan memerlukan fasilitas bio-safety P2. Sistem ini harus digunakan dalam kombinasi dengan media padat dan bukan sebagai metode yang berdiri sendiri.

### **3) Metode Molekuler**

Dalam dekade terakhir, teknik Nucleic Acid Amplification (NAAT) telah mengarah pada pengembangan tes dengan nilai prediktif positif yang tinggi (98-99%) dan nilai prediktif negatif yang relatif lebih rendah untuk deteksi dini *M. tuberculosis* dari berbagai spesimen klinis ekstra paru. Keuntungan dari teknik amplifikasi dibandingkan kultur adalah sensitivitas yang lebih tinggi, karena dapat mendeteksi sedikitnya 1-10 organisme dalam spesimen klinis setidaknya dalam kondisi penelitian. Tes-tes ini dapat dilakukan pada sampel yang disimpan, dan memberikan diagnosis etiologi dalam waktu singkat 6-8 jam.

Kelompok uji ini beragam di mana *Mycobacterium* diamplifikasi dengan teknik PCR; Transcription mediated amplification (TMA), atau bentuk lain dari metode amplifikasi asam nukleat. Teknik PCR dapat didasarkan pada amplifikasi DNA konvensional, PCR bersarang, atau PCR real-time. Tes PCR ditargetkan untuk berbagai gen (65 kDa, 38 kDa) atau urutan penyisipan, (misalnya elemen penyisipan IS-6110 dibawa dalam beberapa salinan oleh sebagian besar strain milik *M. tuberculosis*) dalam penggunaan rutin. Ini adalah metode yang cocok untuk deteksi sensitif dan cepat DNA *M. tuberculosis* kompleks dalam bahan histologis termasuk jaringan tetap formalin dan bahan kering yang dikikis. Ini memiliki implikasi besar pada daerah endemik TB dan non-endemis terutama ketika kultur negatif atau spesimen segar tidak tersedia untuk penyelidikan lebih lanjut dan dengan demikian menghindari pengobatan dan prosedur yang lebih invasif. Apusan aspirat etanol dapat disimpan pada suhu kamar, dan dapat dengan mudah diangkut jika fasilitas molekuler tidak tersedia di pusat kesehatan setempat. Namun, sensitivitas PCR konvensional rendah pada EPTB paucibacillary dan PCR bersarang atau PCR waktu nyata diperlukan untuk mencapai sensitivitas yang lebih baik daripada pewarnaan atau kultur AFB.

Hambatan utama dalam operasionalisasi PCR sebagai tes diagnostik rutin dalam pengaturan endemik tinggi adalah sensitivitasnya yang sangat tinggi terhadap kontaminasi yang menghasilkan hasil positif palsu yang tinggi. Selain

itu, tidak dapat membedakan antara AFB yang aktif dan yang mati, tidak ada informasi kerentanan obat yang tersedia, positif palsu pada pasien dengan riwayat infeksi baru-baru ini atau pengobatan yang memadai. Efektivitas PCR dalam mendiagnosis TB juga terkait dengan banyak faktor yang menuntut termasuk - konsentrasi DNA dalam sampel klinis, ukuran urutan DNA target, repetitifitas urutan yang diperkuat, pemilihan primer, dan keahlian personel yang melakukan pengujian. Sebuah studi kontrol kualitas dari tujuh laboratorium di seluruh dunia menemukan bahwa positif palsu berkisar antara 00 hingga 77%. American Thoracic Society telah merekomendasikan penggunaan PCR sebagai bukti tambahan dalam spesimen klinis BTA-positif, sedangkan dalam kasus BTA-negatif harus ditafsirkan dengan hati-hati. Pada tahun 2007, Program Penilaian Teknologi Kesehatan NHS menyimpulkan bahwa akurasi tes NAAT lebih unggul untuk sampel pernapasan dibandingkan dengan spesimen lainnya. Saat ini tidak ada rekomendasi yang dibuat untuk penggunaan PCR dalam diagnosis EPTB.

Pengembangan pengujian molekuler otomatis Xpert MTB / RIF (Cepheid, CA, USA) untuk diagnosis TB yang cepat dan deteksi resistensi Rifampicin, penanda MDR-TB, adalah peristiwa penting dalam penelitian TB. Pengujian dikembangkan, dioptimalkan, dinilai, dan didukung secara khusus untuk mendeteksi TB paru menggunakan dahak. Namun, baru-baru ini, penilaian tes telah meluas ke berbagai sampel klinis ekstra-paru. Sensitivitas uji yang dilaporkan untuk EPTB sangat heterogen, berkisar antara 25% hingga 96,6%, tetapi melebihi 50% dalam semua kecuali satu studi. Namun, sensitivitas yang lebih rendah dilaporkan untuk sampel cairan serebrospinal, pleural, perikardial, peritoneal, dan sinovial. Biaya tinggi, dan sensitivitas yang lebih rendah untuk BTA-negatif daripada sampel EPTB BTA-positif membatasi penggunaannya dalam diagnosis EPTB di tahun-tahun mendatang.

Banyak NAAT lain telah dikembangkan termasuk reaksi rantai ligase, TMA dan Line Probe Assay. Sistem ini saat ini digunakan untuk spesimen pernapasan untuk secara bersamaan mendeteksi kultur mikobakteri dan terkontaminasi secara bersamaan. Penggunaan metode ini untuk spesimen ekstra paru masih harus dievaluasi. Metode amplifikasi molekuler lainnya adalah uji berbasis fag. Mycobacteriophage yang direkayasa secara genetika telah digunakan

untuk mendeteksi *M. tuberculosis* yang layak secara langsung dalam spesimen klinis. Uji Phage-Tek MB adalah tes yang murah, tetapi memiliki sensitivitas dan spesifisitas rendah. Juga di negara-negara berkembang, perlu untuk mengevaluasi ketersediaan infrastruktur yang sesuai dan tenaga terlatih sebelum mengadopsi teknik diagnostik canggih dan untuk kasus-kasus EPTB.

## **b. Tes Deteksi Antigen**

### **1) Tes Serologis Berbasis Antigen**

Antigen mikobakteri bebas dapat dideteksi dalam berbagai cairan tubuh dengan konsentrasi minimum 3-20 ng / mL. Antigen yang biasa dideteksi dari spesimen EPTB adalah BCG, antigen dinding sel non-protein, antigen 5, 14kDa, antigen A60, antigen 4560 kDa, antigen lipoarabinomannan (LAM), antigen haemoglycolipid-lipid dan faktor tali pusat (trehalose-6, 6\_dimycate) . Namun, tidak satu pun dari tes ini yang menunjukkan sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik dalam EPTB pauci-bacillary yang menimbulkan tantangan diagnostik utama. Uji antigen berdasarkan deteksi mycobacterial LAM dalam urin telah mendapatkan perhatian yang cukup besar sebagai tes point-of-care. Namun, ini terbatas pada diagnosis TB paru terkait HIV, dan tidak berlaku untuk EPTB pauci-bacillary. Baru-baru ini tinjauan sistematis dan meta-analisis dari tes deteksi antigen untuk diagnosis TB telah menyimpulkan bahwa diperlukan lebih banyak penelitian untuk mengembangkan tes deteksi antigen yang lebih baik.

### **2) Tes pendeteksian antigen berdasarkan imunohistokimia (IHC) dan imunositokimia (ICC)**

Beberapa tahun terakhir, beberapa laporan menggambarkan teknik imunostaining sebagai alternatif pewarnaan cepat asam konvensional. Peningkatan sensitivitas sebagian dapat dikaitkan dengan deteksi tambahan basil terdegradasi, tidak seperti pewarnaan ZN yang membutuhkan basil utuh. Antigen mikobakteri yang berbeda telah dideteksi dalam jaringan tertanam parafin tetap formalin, aspirasi jaringan dan cairan tubuh misalnya antigen BCG, MPT64, *M. tuberculosis* 85, Antigen 5 (38kDa), LAM, ESAT6, HspX, Tb8.4, dan pengkodean fosfolipase C A (PlcA) protein. Penelitian telah menunjukkan bahwa imunostaining dapat diterapkan pada berbagai spesimen klinis ekstra-paru dengan

sensitivitas yang sangat tinggi (70-100%) dan spesifisitas (65-100%). Ia bekerja sama baiknya dalam kasus koinfeksi TB dengan fitur histologis yang tidak khas. Menjadi kuat, hasilnya tersedia dalam satu hari kerja dan tidak peka terhadap kontaminasi imunostaining cocok untuk pengaturan endemik TB yang tinggi. Kerugian utama IHC / ICC adalah bahwa pengumpulan sampel jaringan invasif dan persiapan sampel merupakan prasyarat.

## **2. Metode Tidak Langsung**

### **a. Histopatologi**

Histopatologi dianggap sebagai metode pilihan untuk diagnosis EPTB. Biopsi eksisi dengan analisis histologis rutin, pewarnaan ZN, dan kultur untuk *M. tuberculosis* memainkan peran sentral dalam diagnosis. Di negara-negara endemik, identifikasi peradangan granulomatosa dengan atau tanpa casease dan sel raksasa Langhan pada histologi dipertimbangkan dan diperlakukan sebagai TB. Sementara *M. tuberculosis* adalah agen penyebab EPTB yang paling umum, prevalensi mikobakteri non-TB meningkat dengan atau tanpa infeksi HIV dan berkisar dari 4% hingga 50% di berbagai belahan dunia. Lesi mikobakteri non-TB memiliki gambaran histologis yang mirip dengan mikobakteri TB. Karena perawatan berbeda untuk kedua kondisi, penting untuk membuat diagnosis pasti. Kelayakan dan penerimaan biopsi terbatas untuk situs EPTB yang tidak dapat didekati. Kurangnya fasilitas biopsi di pusat-pusat perawatan kesehatan perifer dan sifat invasif membatasi penggunaannya dalam semua kasus EPTB. Biopsi sayatan juga terkait dengan saluran sinus dan pembentukan fistula pada waktu dan oleh karena itu dikontraindikasikan untuk diagnosis lesi EPTB yang dapat diakses. Saat ini, histopatologi hanya diperuntukkan bagi pasien dengan kecurigaan klinis tinggi dan sitologi aspirasi jarum halus negatif (FNAC), yang dilakukan sebagai penyelidikan lini pertama di hampir semua lesi massa yang dapat diakses.

### **b. Sitologi**

FNAC lesi massa adalah prosedur diagnostik rawat jalan sederhana, lebih murah, cepat, rawat jalan dengan sensitivitas dan spesifisitas tinggi untuk diagnosis EPT. FNAC direkomendasikan sebagai tes diagnostik awal pada TB

yang diduga lesi massa yang dapat diakses karena kriteria sitologi TB telah ditetapkan dengan baik. Namun, seringkali sulit untuk membedakan lesi TB dari kondisi granulomatososa lainnya, mikobakteri non-TB dan lesi atipikal pada penyakit HIV lanjut pada sitologi. Demikian pula, kasus yang meragukan pada pemeriksaan rutin cairan tubuh muncul karena spesifisitas yang buruk dari sitologi dan penanda biokimia, yang mengarah ke diferensiasi yang sulit dari pola sitologi “tuberkulosis” yang dominan limfosit dari lesi non-TB. Diagnosis eksplisit TB pada bahan yang disedot dan cairan tubuh hanya didasarkan pada konfirmasi bakteriologis, yang hanya dapat dicapai pada 20-25% kasus.

### **c. Tes Serologis**

#### **1) Tes Serologis Berbasis Antibodi**

Beberapa tes serologis berdasarkan deteksi antibodi di berbagai spesimen klinis telah dikembangkan. Tes-tes ini sangat cocok untuk pengaturan terbatas sumber daya karena sederhana, murah dan ideal untuk diagnosis di tempat perawatan. Tes-tes ini dapat digunakan sebagai bukti yang mendukung bersama dengan tes konvensional untuk diagnosis EPTB di lokasi tubuh yang tidak dapat diakses. Superoksida dismutase, protein sekretori *M. tuberculosis*, telah dievaluasi untuk diagnosis sero menggunakan tes ELISA. Di negara-negara dengan prevalensi rendah, tes ini memiliki nilai prediksi positif yang baik dari 93-94%, tetapi turun menjadi 75% pada populasi prevalensi tinggi. Tes positif mungkin dapat membantu dalam “mengesampingkan” diagnosis, tetapi tes negatif tidak dapat “mengesampingkan” diagnosis TB. Karena metode yang saat ini tersedia untuk memurnikan antigen *mikobakterium* tidak dapat direproduksi, hasil tes deteksi antibodi bervariasi dalam pengaturan yang berbeda. Kompleksitas tambahan termasuk respons imun yang tertunda karena hipersensitivitas tipe-tertunda dalam vaksinasi BCG, persistensi antibodi bahkan setelah penyakit subklinis atau klinis mereda, dan hasil yang dipengaruhi oleh paparan *mikobakterium* non-TB lingkungan dan pada koinfeksi HIV. . Antigen yang telah dimurnikan atau antibodi monoklonal dapat memberikan sensitivitas dan spesifisitas yang lebih baik, tetapi sejauh ini, berbagai teknik serologis telah menunjukkan reproduksibilitas yang buruk dan kurangnya spesifisitas. WHO

telah mengeluarkan rekomendasi negatif tentang penggunaan tes sero-diagnostik untuk diagnosis TB di negara berpenghasilan rendah dan menengah

## **2) Tes Dimediasi Imunitas Seluler**

Tes kulit, banyak digunakan dalam skrining untuk infeksi TB, adalah prototipe tes yang dimediasi imunitas seluler. Ini mengukur respon hipersensitivitas tipe tertunda antara 48-72 jam setelah pengenalan antigen tuberkulin intra-dermal yang dibagikan oleh BCG atau *mikobakterium* non-TB. Tes TB positif dapat menyarankan TB aktif, infeksi masa lalu, vaksinasi BCG, atau kepekaan oleh mikobakteri lingkungan. Hasil negatif mungkin tidak perlu mengecualikan TB karena negatif palsu dapat dilihat dalam kondisi immunosupresan. Baru-baru ini, berbagai antigen rekombinan seperti ESAT-6, CFP-10 dan MPB 64 telah dikembangkan untuk meningkatkan sensitivitas dan spesifisitas tes tuberkulin. Dengan uji patch MPB 64 membantu membedakan *mikobakterium* lingkungan dari *M. tuberculosis*. Namun, studi lebih lanjut diperlukan untuk menunjukkan relevansinya yang potensial untuk diagnosis EPTB. Di zona endemik TB, tes tuberkulin saja tidak cukup bukti untuk mendiagnosis EPTB pada pasien dewasa.

## **3) Tes Interferon- $\gamma$ -release**

Dalam uji pelepasan interferon, sel mononuklear dari darah perifer dirangsang secara *in vitro* menggunakan antigen mycoacterial spesifik seperti ESAT-6 dan CFP-10 dan produksi interferon-diukur. Uji ini tersedia secara komersial sebagai QuantiFERON-TB Gold (Cellestis, Australia) (QFT-TB) dan uji T-SPOT TM.TB (Oxford Immunotec, UK). Tes-tes ini digunakan untuk diagnosis TB laten di banyak negara maju. Oleh karena itu, uji T-SPOTTM.TB lebih sulit dilakukan di laboratorium diagnostik rutin sedangkan QFT-TB dapat dengan mudah disesuaikan untuk diagnosis rutin. Pai dan Menzies telah menunjukkan sensitivitas yang dikumpulkan dari 75% untuk QFT-TB pada pasien dengan TB aktif termasuk pleuritis TB dan tes ini menawarkan spesifisitas tinggi 94% ketika diuji terhadap pasien dengan infeksi mikobakteri non-TB. Hasilnya tidak dikacaukan oleh vaksinasi BCG dan oleh karena itu lebih spesifik daripada TST. Bukti yang muncul menunjukkan bahwa tes immunospot terkait enzim kuat untuk immunosupresi terkait keganasan hematologis dan beberapa jenis

imunosupresi iatrogenik, termasuk kortikosteroid dan azathioprine. Tes ini juga berkinerja baik dalam koinfeksi HIV, kekurangan gizi, anak-anak dengan TB laten atau aktif.

Namun, tes ini tidak dapat membedakan antara infeksi laten dan penyakit aktif, sehingga membatasi penggunaannya di negara endemis tinggi. Pengukuran simultan dari sekresi IL-2 dan IFN- $\gamma$  oleh *M. tuberculosis* -sel T spesifik berkorelasi baik dengan pengobatan sehingga tes berbasis sel T generasi berikutnya yang mengukur sitokin ganda mungkin menjanjikan dalam memberikan informasi klinis yang lebih banyak. Rekomendasi negatif dikeluarkan oleh WHO tentang penggunaan tes pelepasan interferon untuk diagnosis TB atau infeksi *M. tuberculosis* laten di negara berpenghasilan rendah dan menengah. Selain itu, sangat sedikit penelitian yang mengevaluasi kinerja tes ini di EPTB. Ada juga kekhawatiran tentang tingginya tingkat hasil yang tidak dapat disimpulkan pada orang yang memiliki kekebalan tubuh, termasuk pasien HIV-positif, karena alergi sel-T.

#### **4) Adenosine Deaminase Activity (ADA)**

ADA adalah enzim yang terlibat dalam konversi adenosin menjadi inosin. Diferensiasi sel sistem kekebalan pada manusia, karena interaksi *mikobakterium* dengan faktor-faktor inang, adalah sumber aktivitas ADA. Ada dua enzim iso dari ADA; ADA-1 dan ADA-2. ADA-1 diproduksi oleh sebagian besar sel, sedangkan ADA-2 diproduksi terutama oleh monosit dan makrofag. ADA tampaknya menjadi tes yang berguna untuk diagnosis TB dini di rangkaian endemik dan buruk. Tinjauan sistematis ADA oleh Program Penilaian Teknologi Kesehatan NHS menunjukkan terbatasnya penggunaan tes ADA untuk diagnosis TB paru. Ada banyak bukti, bagaimanapun, untuk mendukung penggunaannya untuk diagnosis EPTB dengan sensitivitas tinggi. Penentuan masing-masing enzim iso ADA dan rasio dari enzim iso dapat membantu dalam membedakan berbagai penyebab peningkatan aktivitas ADA dalam cairan tubuh terutama pada level ADA garis batas. ADA-2 meningkat dalam TB dibandingkan dengan penyebab infeksi atau ganas lainnya. Penggunaan enzim-enzim ADA dalam diagnosis EPTB harus dievaluasi lebih lanjut dalam seri besar.

## **5) Metode Lainnya**

Asam Tuberculostearic, komponen *M. tuberculosis*, dapat dideteksi bahkan dalam jumlah sangat kecil (femtomole) dengan kromatografi gas-cair dan digunakan dalam diagnosis EPTB. Namun, keberadaan organisme selain *M. tuberculosis* dapat menyebabkan hasil positif palsu sehingga membatasi kemanjurannya. Metode kromatografi tampaknya menjanjikan, tetapi karena infrastruktur yang menuntut mungkin tidak tersedia secara luas di negara-negara berkembang

## **B. Tantangan dalam Diagnosis Laboratorium EPTB**

### **1. Masalah Metodologis**

Diagnosis laboratorium EPTB selalu menjadi tantangan. Diperlukan indeks kecurigaan klinis yang tinggi untuk evaluasi laboratorium karena penyakit ini muncul dengan berbagai cara. Karena keterlibatan situs yang tidak dapat diakses yang tidak jelas, prosedur invasif mungkin harus digunakan untuk mendapatkan jumlah sampel yang cukup atau volume cairan / jaringan tubuh untuk dianalisis. Kelayakan dan penerimaan biopsi terbatas untuk situs EPTB yang tidak dapat didekati. Sifat penyakit pauci-bacillary dan distribusi mikroorganisme yang tidak seragam dapat menyebabkan hasil negatif palsu untuk sebagian besar prosedur laboratorium. Eksisi / aspirasi biopsi jaringan dengan analisis histologis / sitologi rutin menunjukkan peradangan granulomatosa memainkan peran sentral dalam diagnosis dengan keterbatasan diagnosis banding yang luas. Gambaran histologis mungkin atipikal di berbagai tempat ekstra paru dan dengan penekanan kekebalan bersamaan. Dengan demikian, diagnosis eksplisit TB dengan bukti langsung hanya dapat dicapai pada 20-25% kasus. Namun, di rangkaian miskin sumber daya, bukti tidak langsung menjadi andalan untuk diagnosis. Mendiagnosis EPTB mungkin mudah dalam kasus-kasus dengan keterlibatan paru yang bersamaan. Pasien dengan EPTB, bagaimanapun, lebih cenderung memiliki hasil dahak negatif dan banyak kasus EPTB tidak memiliki keterlibatan paru langsung. Saat ini, histologi, pewarnaan ZN dan kultur tetap menjadi tes yang paling banyak digunakan di negara endemik TB.

## **2. Masalah kebijakan**

Program pengendalian TB nasional dalam pengaturan endemik tidak secara langsung memasukkan diagnosis aktif EPTB sebagai kebalikan dari TB paru. Dengan demikian, karena hanya 5-70% dari kasus EPTB dikaitkan dengan TB paru, banyak kasus dapat dengan mudah dilewatkan menggunakan prosedur laboratorium yang berlaku untuk diagnosis TB paru. Diagnosis EPTB membutuhkan pemeriksaan pasien yang lengkap, prosedur invasif dengan peralatan khusus, ahli yang sangat terlatih, langkah-langkah keamanan hayati yang lengkap, dan infrastruktur yang tepat. Sayangnya, infrastruktur laboratorium di rangkaian terbatas sumber daya masih relatif lemah dan sangat sedikit pusat yang memiliki semua fasilitas ini. Konfirmasi bakteriologis dari kasus hanya bergantung pada mikroskop smear. Fasilitas untuk melakukan tes kultur dan sensitivitas obat dipusatkan di National Reference Laboratory. Sekitar 70-80% pasien didiagnosis di sektor swasta pada gejala pertama dengan biaya penghalang yang sangat tinggi. Situasi mengarah ke penghindaran untuk pekerjaan awal dan penundaan yang cukup besar dalam memulai perawatan. Penelitian operasional untuk mengembangkan sumber daya diagnostik yang terjangkau, yang tersedia di semua pusat di negara-negara miskin, masih kurang. Generasi terbatas dari keuntungan pasar di negara-negara miskin juga menjadi penghalang bagi agen manufaktur untuk mengembangkan tes diagnostik baru untuk mendiagnosis kasus EPTB.

## **3. Masalah diagnostik pada koinfeksi HI V-EPTB**

Gejala yang ditandai dengan benar bersama dengan riwayat medis yang lengkap mendorong petugas layanan kesehatan primer untuk merujuk pasien TB ke pusat TB khusus, karena EPTB hadir dengan cara protean dan lebih lagi, pada pasien koinfeksi HIV, itu adalah tantangan bagi penyedia layanan kesehatan untuk segera mencurigai kasus-kasus ini. HIV dapat menyebabkan alergi dan dengan demikian tes kulit TB negatif palsu, yang tersedia di tingkat perawatan kesehatan primer dan kabupaten, semakin memperumit situasi. Tidak hanya tes konvensional seperti mikroskopi yang sangat tidak sensitif pada pasien HIV, tetapi juga tes lanjutan yang lebih baru sebagai tes berbasis PCR misalnya uji line probe dan gen X-pert MTB menunjukkan penurunan sensitivitas pada kasus

negatif BTA. Pengembangan indikator diagnostik yang dapat digunakan pada orang yang terinfeksi HIV BTA-negatif dibatasi karena pengetahuan yang tidak lengkap tentang biologi penyakit EPTB itu sendiri dan interaksinya dengan HIV. Lebih lanjut, ada sinergi yang buruk antara program nasional HIV / AIDS dan TB. Di atas semua diagnosa EPTB menghadapi tantangan, tidak hanya terkait dengan sifat penyakit pauci-bacillary dan koinfeksi dengan HIV, tetapi juga dalam hal aksesibilitas ke layanan kesehatan dan sistem kesehatan yang responsif terhadap kebutuhan pasien.

#### **4. Kebutuhan Waktu dalam Pengaturan yang dibatasi sumber daya**

Diagnosis yang cepat dan akurat dari semua bentuk TB adalah landasan pengendalian TB global. Namun, telah diakui bahwa kapasitas laboratorium TB yang tersedia di seluruh dunia tidak cukup untuk mengatasi tantangan diagnostik terkait EPTB, TB terkait HIV dan TB yang resistan terhadap obat. Di negara-negara endemik, WHO dan Program Pengendalian TB Nasional memberikan prioritas untuk memperluas jaringan laboratorium dan memperkuat layanan laboratorium. WHO telah mengakui perlunya memfasilitasi pengambilan cepat pendekatan diagnostik baru berbasis bukti ke dalam praktik rutin. Foundation for Innovative New Diagnostics (FIND) juga telah memotivasi pengembangan dan evaluasi alat diagnostik baru untuk rangkaian terbatas sumber daya. Pipa alat diagnostik baru telah meningkat pesat dalam dekade terakhir. Ada prioritas tinggi untuk menentukan kelayakan menggunakan metode diagnostik non-komersial berbiaya rendah, cepat, mudah, dan dengan infrastruktur minimum untuk mendeteksi kasus TB pauci-bacillary dan multidrug-resistant dalam rangkaian terbatas sumber daya. Untuk memenuhi tujuan tersebut, Global Laboratory Initiative (GLI) telah dibuat. GLI bertujuan untuk memperluas akses ke layanan diagnostik TB yang terjamin kualitasnya dalam sistem laboratorium terintegrasi dengan mempercepat penguatan laboratorium, membantu pengembangan norma dan standar laboratorium, dan strategi pelatihan dan retensi sumber daya manusia.

Metode dan algoritma diagnostik baru memiliki potensi untuk meningkatkan diagnosis EPTB berbasis laboratorium. Berbagai tes misalnya uji imunokimia, telah divalidasi dalam pengaturan penelitian dengan hasil yang dapat direproduksi dan menjamin operasionalisasi sebagai tes diagnostik

rutin. Ketersediaan pedoman baru dan alat-alat seperti inisiatif Pelaporan Standar Akurasi Diagnostik (STARD) dan Penilaian Kualitas Studi Akurasi Diagnostik (QUADAS) dapat memfasilitasi pelaksanaan tes tersebut. Namun, ada bukti terbatas tentang keefektifan dan dampak diagnostik baru setelah implementasi program. Baru-baru ini, Kerangka Penilaian Dampak (IAF), sebuah instrumen yang bertujuan untuk merangkum bukti tidak hanya dalam hal akurasi tes tetapi juga memperhitungkan dampak keseluruhannya telah dikembangkan. Sebagai konsekuensi dari IAF dalam diagnosis TB, ada kebutuhan bukti yang menunjukkan dampak intervensi diagnostik baru dalam hasil penting pasien dan kinerja mereka dalam penggunaan rutin. Oleh karena itu, penelitian operasional dan implementasi diperlukan untuk mengkonfirmasi karakteristik kinerja metode diagnostik dalam beragam pengaturan untuk menentukan indikasi dan algoritma yang optimal untuk penggunaannya dalam mendeteksi kasus EPTB di negara terbatas sumber daya. Pendekatan ini relatif baru di bidang penelitian TB dan mungkin sangat berguna untuk menilai penerapan rutin uji diagnostik inovatif. Tujuan utamanya adalah untuk meningkatkan deteksi kasus EPTB melalui diagnostik baru dan lebih baik di tingkat layanan.

Penelitian operasional untuk penemuan kasus EPTB juga harus melampaui evaluasi efikasi untuk memasukkan studi efektivitas yang harus fokus pada alternatif, yang dapat diterapkan dan dipertahankan dalam rangkaian endemik TB yang terbatas sumber daya. Studi harus bertujuan untuk mengembangkan, memvalidasi dan mengevaluasi efektivitas algoritma yang relevan dengan konteks yang terdiri dari kombinasi diagnostik yang ada dan baru yang dipilih untuk deteksi dan karakterisasi berbagai bentuk EPTB di berbagai populasi (misalnya pada anak-anak dan HIV) dan sama sekali tingkat perawatan kesehatan. Penting untuk menilai kesiapan laboratorium awal dan mengidentifikasi kebutuhan yang dirasakan, hambatan, dan fasilitator untuk adopsi alat diagnostik TB baru. Selain itu, ada juga kebutuhan untuk memastikan faktor-faktor yang mempengaruhi penerimaan dan pelaksanaan intervensi baru ini.

Inventarisasi diagnostik yang tersedia saat ini, infrastruktur termasuk kondisi fisik dan sumber daya manusia yang tersedia harus dinilai. Evaluasi berbasis metode laboratorium dalam hal kelayakan teknis dan akurasi untuk

penyaringan dan algoritma diagnostik dalam pengaturan epidemiologi yang berbeda, efektivitas biaya dan manfaat biaya dalam pengaturan programatik yang berbeda harus dinilai. Penilaian juga harus mempertimbangkan protokol jaminan kualitas yang digunakan (atau dibutuhkan) dan dampak dari algoritma diagnostik TB yang diusulkan pada hasil yang relevan dengan pasien, penyedia layanan kesehatan dan sistem perawatan kesehatan di rangkaian terbatas sumber daya. Metode diagnostik yang lebih baru seperti NAAT otomatis berpotensi menghemat biaya baik dari perspektif pasien maupun sistem kesehatan karena konsultasi dokter lebih sedikit dan investigasi dan pengurangan penggunaan antibiotik dan biaya kunjungan. Metode tersebut harus didesentralisasi untuk meningkatkan penggunaannya dalam pengaturan endemik.

## **BAB VIII**

### **PERKEMBANGAN DIAGNOSTIK TUBERKULOSIS**

#### **A. Pemeriksaan Mikroskopis**

Pemeriksaan mikroskopis sputum specimen telah menjadi andalan diagnosis TB selama lebih dari satu abad dan tetap menjadi sarana deteksi kasus yang paling umum dengan penilaian > 80 juta pasien per tahun. Menggunakan peralatan dan material murah dan relatif cepat. Pemeriksaan mikroskopis adalah metode cepat dan murah untuk mengidentifikasi basil tahan asam melalui penggunaan pewarnaan Ziehl-Neelsen; namun, ini dibatasi oleh sensitivitas yang buruk dan ketidakmampuan untuk membedakan antara spesies mikobakteri, yang dapat menjadi masalah yang relevan terutama di antara anak-anak dan individu yang terganggu sistem kekebalannya.

Pemeriksaan mikroskopis yang paling buruk untuk diagnosis TB biasanya diamati pada kelompok berisiko tinggi seperti orang yang hidup dengan HIV yang sering menghasilkan hasil negatif palsu. Untuk alasan ini, WHO saat ini merekomendasikan tes biomolekuler sebagai alat diagnostik awal dalam kasus tersangka TB.

Di antara beberapa tes amplifikasi asam nukleat yang tersedia secara komersial, Xpert MTB / Rif (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA) adalah yang paling efisien dan cocok untuk implementasi di rangkaian terbatas sumber daya (di titik-titik perawatan), karena tidak memerlukan fasilitas laboratorium yang canggih, sepenuhnya otomatis dan memberikan hasil dalam <2 jam. Dibandingkan dengan mikroskopi BTA, dicirikan oleh sensitivitas dan spesifisitas yang lebih tinggi pada spesimen pernafasan dan ekstrapulmoner, dan ini memungkinkan untuk mengidentifikasi MTB dan mendeteksi mutasi yang terkait dengan resistansi rifampisin, yang membuatnya menjadi proxy yang baik untuk mendeteksi strain MDR.

#### **B. Diagnosis Berbasis Kultur Tes Kerentanan Obat**

Tes kerentanan terhadap obat pada kultur padat atau cair sangat penting untuk mengkonfirmasi diagnosis TB-MDR, tetapi ketersediaannya di daerah berpenghasilan rendah dan berbeban tinggi jauh lebih sedikit daripada yang

diperlukan. Karena kultur cair sangat sensitif untuk pertumbuhan berbagai jenis mikobakteri tak tembus pandang, termasuk spesies lingkungan, identifikasi spesies yang cepat dan sederhana sangat penting. Dengan demikian, dukungan WHO terhadap kultur cair juga termasuk identifikasi spesies cepat dalam isolat kultur padat atau cair menggunakan uji aliran lateral yang sederhana dan murah yang mendeteksi protein MPT-64 khusus untuk *M. Tuberculosis*. Ini memiliki keuntungan besar dalam hal kecepatan, kesederhanaan, dan biaya atas metode fenotipik atau genotipik yang digunakan sebelumnya dari spesiasi.

Sistem kultur cair yang tersedia secara komersial memiliki biaya modal dan reagen yang mahal untuk banyak negara terbatas sumber daya. Selain itu, baik pengolahan spesimen dan sistem kultur merupakan prosedur yang relatif rumit yang menantang untuk dilakukan di luar laboratorium rujukan. Oleh karena itu, meskipun sistem kultur cairan komersial dan pemeriksaan line-probe muncul pada tahun 2008 sebagai standar emas yang direkomendasikan WHO yang didukung untuk deteksi cepat MDR-TB, kompleksitas teknis mereka, biaya, dan persyaratan untuk infrastruktur laboratorium canggih telah terbatas pelaksanaannya. Mengingat hal ini, beberapa metode budaya dan DST lain yang tidak komersial dan murah yang memerlukan infrastruktur laboratorium yang kurang canggih juga telah dikembangkan.

### **C. Pengujian Amplifikasi Asam Nukleat**

Kemajuan besar telah dibuat dalam deteksi molekuler cepat *M. tuberculosis* menggunakan tes amplifikasi asam nukleat (NAATs). Tes ini menggunakan berbagai teknik molekuler termasuk polymerase chain reaction (PCR), PCR real-time, amplifikasi isothermal, perpindahan regangan atau transkripsi-mediated amplifikasi, dan reaksi berantai ligase. Ini sering dikombinasikan dengan sistem deteksi yang sangat spesifik dengan hibridisasi dengan probe oligonukleotida spesifik untuk meningkatkan spesifisitas pengujian. Kecepatan dan biosafety adalah keuntungan utama karena penahanan hanya diperlukan untuk pemrosesan sampel awal.

Generasi pertama dari tes yang dikembangkan 20 tahun yang lalu menunjukkan kinerja yang sangat baik dalam hal kecepatan dan spesifisitas. Namun, meskipun kinerja analitik tinggi dalam evaluasi berbasis

laboratorium dan dalam studi sampel klinis BTA-positif, sensitivitas untuk sampel BTA-negatif terbatas, berpotensi dikompromikan oleh kehadiran inhibitor PCR atau oleh hilangnya asam nukleat selama pemrosesan sampel. Oleh karena itu, tes awal ini tidak dilaksanakan secara luas karena mereka tidak dapat bersaing dengan budaya berkaitan dengan sensitivitas atau DST, dan biaya dan kompleksitas mereka mengakibatkan penggunaannya sebagian besar terbatas pada negara-negara berpenghasilan tinggi. Namun, pengembangan tes baru dan kebutuhan yang berkembang untuk deteksi molekuler yang cepat dari TB yang resistan terhadap obat telah menghasilkan dukungan WHO terhadap tes molekuler cepat dalam beberapa tahun terakhir, termasuk tes probe line dan tes Xpert MTB / RIF.

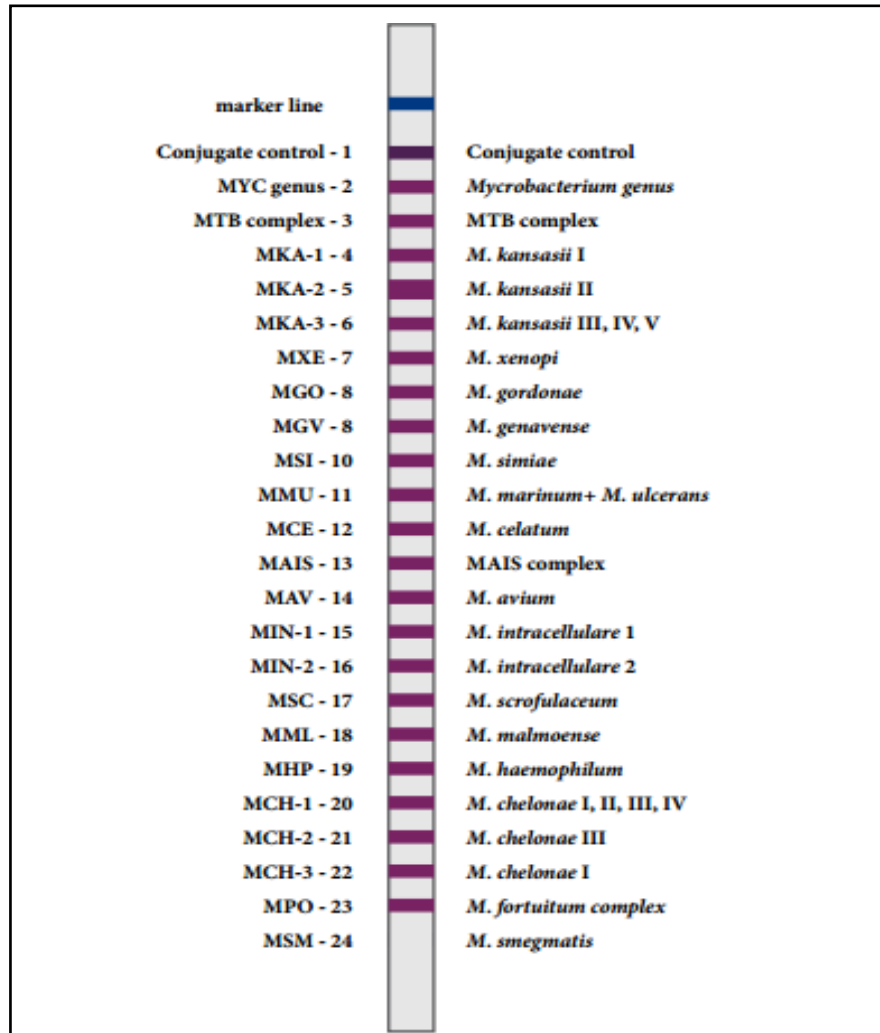
#### **D. Uji Probe Line**

Line probe assays (LPAs) menggunakan amplifikasi PCR dari sekuens DNA yang merupakan *M. tuberculosis*- spesifik dan merupakan situs mutasi yang diketahui memberikan resistansi obat. Deteksi menggunakan probe DNA yang terikat pada membran padat dan hibridisasi terdeteksi secara kolorimetri, menghasilkan pita yang terlihat yang menunjukkan adanya *M. tuberculosis* dan genotip sensitif atau resisten.

Untuk meningkatkan kapasitas diagnosis MDR-TB secara cepat, WHO pada tahun 2008 menyetujui penggunaan LPA untuk deteksi cepat resistensi obat dalam spesimen BTA-positif atau isolat kultur. LPA utama yang tersedia secara komersial adalah assay INNO-LiPA Rif.TB (Ommunogenetics, Zwijndrecht, Belgia) dan, menyediakan pendeteksian mutasi resistansi rifampisin dan isoniazid, tes GenoTip MTBDR dan MTBDR *plus*. Baru-baru ini, tes MTBDR *plus* versi 2.0 yang lebih baru (Hain Lifescience) telah menunjukkan peningkatan kinerja, dengan sensitivitas untuk TB BTA-negatif sputum yang mirip dengan tes Xpert MTB / RIF.

Pada tahun 2009, Genotype MTBDR *sl* assay (Hain Lifescience) dirilis, menyediakan kapasitas untuk DST yang diperluas untuk memasukkan obat lini kedua. Tinjauan pakar WHO atas data mengenai pengujian ini pada tahun 2012 menemukan sensitivitas uji moderat untuk mendeteksi fluoroquinolone dan resistensi suntik lini kedua dengan spesifisitas tinggi. Disimpulkan bahwa meskipun assay Genotip MTBDR tidak dapat digunakan sebagai pengganti DST

fenotipik konvensional, tetapi ia menyediakan layar pengatur cepat (tetapi tidak mengesampingkan) untuk XDR-TB. Namun, karena resistansi silang antara suntikan lini kedua tidak lengkap, pengujian tidak dapat digunakan untuk mengidentifikasi obat individual yang akan digunakan untuk pengobatan.



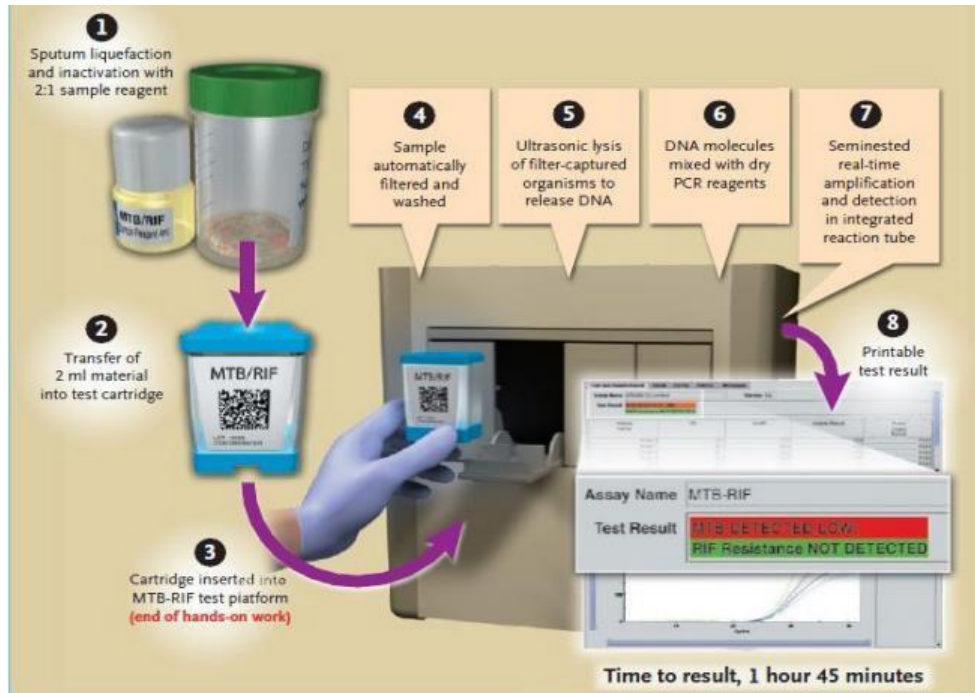
**Gambar 9.** Strip desain dari Probe Assay

### E. Xpert MTB / RIF Assay

GeneXpert (Cepheid Inc, Sunnyvale, CA, USA) adalah platform diagnostik berbasis kartrid mandiri yang sepenuhnya terintegrasi dan otomatis yang dapat dioperasikan dengan keahlian teknis minimal. The Xpert MTB / RIF kartrid menggabungkan teknologi mikrofluida dan analisis asam nukleat sepenuhnya otomatis untuk memurnikan, berkonsentrasi, mendeteksi, dan mengidentifikasi urutan asam nukleat yang ditargetkan dari sampel klinis yang tidak diolah menggunakan teknologi PCR real-time dan sistem deteksi suar

molekul. Ini memungkinkan identifikasi *kompleks M. tuberculosis* dalam 2 jam dan deteksi simultan dari ada atau tidak adanya mutasi yang memberikan resistansi rifampisin di wilayah inti pasangan-81 dari gen *rpoB*. Setelah dukungan awal pada bulan Desember 2010, WHO mengeluarkan rekomendasi kebijakan pada tahun 2011 untuk penggunaan tes ini untuk diagnosis TB Paru, dan ini diperbarui pada tahun 2013 untuk memasukkan diagnosis TB pada anak-anak dan diagnosis TB luar paru.

The Xpert MTB / RIF assay sekarang sedang diimplementasikan secara luas di seluruh dunia dan, pada tahun 2011, Afrika Selatan mengambil keputusan berani untuk menerapkan ini secara nasional sebagai pengganti sputum smear microscopy. Meskipun Xpert MTB / RIF assay adalah kemajuan substansial, ini adalah solusi yang tidak sempurna. Biaya tinggi, perangkat keras yang canggih, keterkaitan dengan komputer, kebutuhan untuk catu daya yang tidak terganggu, kalibrasi tahunan, kerusakan modul, dan persyaratan pelatihan operator adalah semua kerugian di rangkaian terbatas sumber daya. Meskipun pemeriksaan dapat diselesaikan dalam waktu 2 jam, diagnosis dan inisiasi perawatan sehari-hari secara logistik menantang untuk dicapai dalam klinik yang terlalu padat di rangkaian terbatas sumber daya. Masalah ekonomi dan logistik berarti bahwa pelaksanaan uji ini sebagian besar akan dibatasi ke lingkungan laboratorium dan jauh dari antarmuka klinis yang sebenarnya.



**Gambar 10.** Skematis yang menunjukkan langkah-langkah berurutan dari prosedur tes Xpert MTB / RIF. SR, reagen sampel; PCR, reaksi berantai polimerase.

#### F. Pengembangan Sistem Molekuler Cepat Otomatis

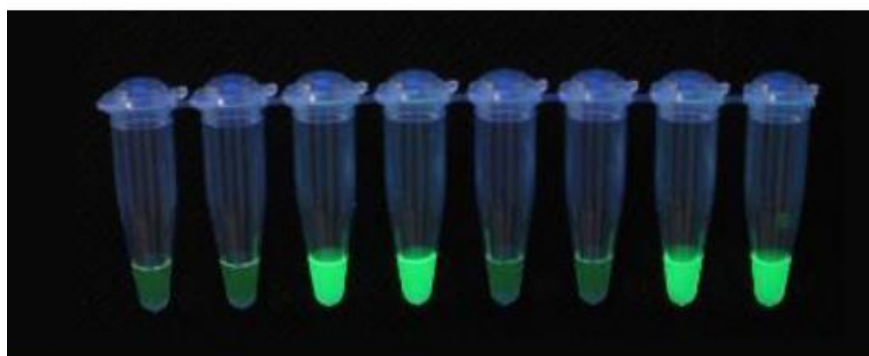
Sistem otomatis penuh yang menggunakan amplifikasi isothermal pada suhu operasional yang lebih rendah memiliki kebutuhan daya yang jauh lebih rendah daripada Xpert MTB / RIF assay. Sistem baterai bertenaga genggam ukuran ponsel pintar menghasilkan produk PCR jauh lebih cepat (<30 menit) daripada GeneXpert dan karena itu mungkin jauh lebih mudah digunakan di titik perawatan. Sejumlah NAAT baru telah diluncurkan secara komersial, termasuk beberapa yang dimaksudkan untuk digunakan di laboratorium perifer. Hal ini diantisipasi bahwa dalam beberapa tahun mendatang, sejumlah tes multiplexed otomatis (disebut sebagai "fast-follower") dengan pemrosesan sampel terintegrasi akan muncul untuk bersaing dengan Xpert MTB / RIF, memungkinkan diagnosis TB cepat dan deteksi resistensi terhadap beberapa obat.

#### G. Uji Amplifikasi Isotermal Loop-Mediated Manual

Pekerjaan berlanjut pada pengembangan dan evaluasi uji molekuler manual yang disederhanakan untuk penggunaan berbasis laboratorium di

rangkaian terbatas sumber daya, menggunakan amplifikasi isothermal loop-mediated (LAMP) dengan pembacaan colorimetric visual sederhana. Daripada membutuhkan pemanasan berulang dan siklus pendinginan yang digunakan dalam PCR, tes tersebut dapat dilakukan dengan menggunakan penangas air sederhana, membuat pengujian jauh lebih mudah untuk digunakan dalam pengaturan terbatas sumber daya.

Ulasan ahli oleh WHO pada 2013 dari uji Loopamp (Eiken Chemical Co., Jepang) menemukan bahwa ini dapat mendeteksi sebagian besar sampel BTA-positif dan sekitar setengah sampel BTA-negatif. Namun, spesifisitas tidak cukup (<95%) untuk pengujian yang direkomendasikan sebagai pengganti mikroskopi BTA dan pekerjaan pengembangan lebih lanjut diperlukan, terutama untuk meningkatkan spesifisitas.



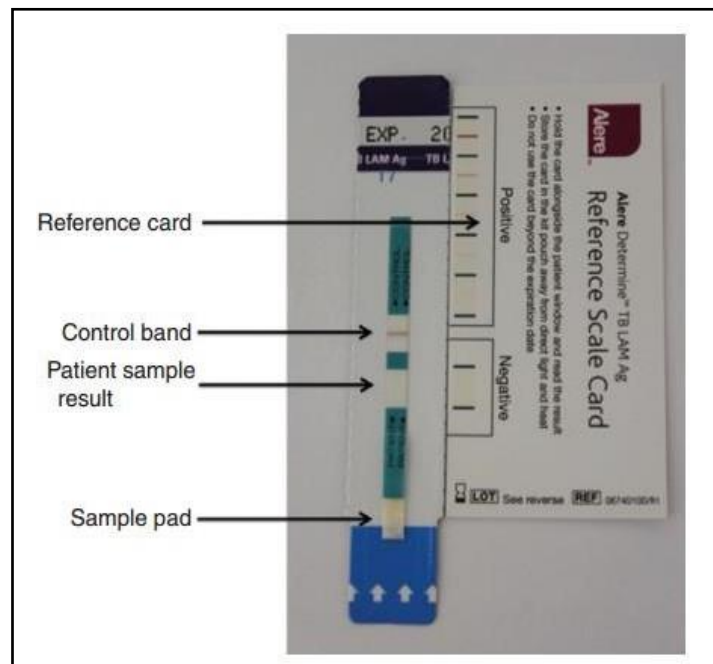
**Gambar 11.** Teknologi LAMP sebagai alat diagnostik TB yang cepat. Reaksi Positif

LAMP ditunjukkan dalam dua tabung di sebelah kanan. Amplifikasi dan deteksi DNA terjadi di tabung yang sama. Dua tabung di sebelah kiri adalah reaksi negatif. Gambar diambil di bawah sinar UV dan fluoresensi adalah karena penambahan PicoGreen ke semua tabung, pewarna DNA yang mengikat, yang akan membentuk kompleks DNA-dye dengan produk yang diperkuat, yang membuatnya mudah untuk membedakan antara reaksi positif dan negatif.

### 1. Deteksi Antigen

Deteksi antigen *M. tuberculosis* telah lama dipandang positif sebagai pilihan untuk diagnosis TB karena ini memiliki keuntungan mencerminkan beban

mikobakteri (penyakit aktif daripada infeksi laten) dan tidak tergantung pada status kekebalan individu. Selain itu, analisis urin daripada sampel dahak adalah pilihan yang sangat menarik karena ini mudah untuk mengumpulkan tanpa menghasilkan bioaerosol yang berbahaya, aman untuk ditangani di laboratorium, memiliki kontaminan bakteri yang relatif sedikit, dan kualitas sampel tidak mungkin sangat bervariasi.



**Gambar 12.** Foto dari Menentukan jalur uji aliran lateral TB-LAM Ag.

Urine (60  $\mu$ L) diterapkan pada pad sampel, dan setelah 25–35 menit inkubasi pada suhu kamar, pita kontrol diperiksa dan hasil tes sampel dibaca dengan perbandingan dengan kartu referensi. Kehadiran band intensitas yang cukup di jendela sampel menunjukkan adanya lipoarabinomannan (LAM) dalam urin, memberikan diagnosis cepat tuberkulosis.

Sejumlah antigen mikobakteri dapat dideteksi dalam urin pasien dengan TB paru, tetapi yang paling menjanjikan adalah munculnya dinding sel lipopolisakarida lipoarabinomannan (LAM). Antibodi poliklonal, uji enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) untuk urin LAM telah tersedia secara komersial selama beberapa tahun, dan baru-baru ini, versi aliran lateral sederhana dan murah dari tes ini. telah dikembangkan dan ini dapat digunakan pada titik perawatan.

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa niche khusus untuk tes ini adalah untuk diagnosis TB terkait HIV pada pasien dengan imunodefisiensi lanjut (jumlah CD4 <200 sel /  $\mu$ L), seperti yang disaring di klinik pengobatan antiretroviral atau dokter yang terinfeksi HIV di -pasien. Studi dari Afrika Selatan telah melaporkan bahwa di antara mereka dengan jumlah CD4 terendah, tes dapat mendiagnosis antara satu setengah dan dua pertiga kasus dengan spesifisitas tinggi dalam 30 menit. Mereka yang terdeteksi oleh tes ini cenderung memiliki TB diseminata, dan semakin banyak bukti menunjukkan bahwa mekanisme utama yang mendasari keberadaan LAM dalam urin adalah keterlibatan ginjal yang sebenarnya dengan TB setelah penyemaian hematogen. Hal ini menjelaskan mengapa kegunaan dari tes dibatasi untuk mereka dengan imunodefisiensi lanjut, karakteristik prognostik yang buruk, dan risiko kematian yang tinggi. Ini adalah pasien yang diagnosis dan memulai pengobatan TB yang paling mendesak. Studi dampak klinis menggunakan tes ini ditunggu. Bukti yang berkembang berdasarkan pada pengujian ini sedang ditinjau oleh WHO pada tahun 2014.

## **2. Tes Serologis**

Tes serologis telah lama menarik sebagai prospek untuk pemeriksaan sederhana, cepat, murah, dan tanpa instrumen yang menggunakan sampel darah tusukan jari dan dapat digunakan di tingkat paling bawah dari sistem dan komunitas perawatan kesehatan. Namun, tinjauan sistematis dari sejumlah besar tes serodiagnostik yang tersedia secara komersial untuk TB yang digunakan secara luas di beberapa bagian dunia mengungkapkan bahwa mereka memiliki ketepatan yang sangat terbatas dan tidak memiliki nilai klinis.

Pada tahun 2011, WHO mengambil langkah yang belum pernah terjadi sebelumnya dalam mengeluarkan rekomendasi negatif terhadap penggunaan tes yang tersedia saat ini. Namun, penggunaan tes serodiagnostik di masa depan belum didiskon dan penelitian aktif dan pengembangan sedang berlangsung.

Pemahaman yang lebih baik akan sifat kompleks dan respons imun humoral yang terus berubah selama tahap-tahap infeksi dan penyakit yang berbeda diperlukan. Keberagaman paparan *M. tuberculosis* yang berbeda, infeksi, dan keadaan penyakit cenderung terkait dengan profil respon imun humoral yang tumpang tindih, sehingga spesifisitas terbatas kemungkinan akan tetap tumpul

Achilles dalam pengaturan beban tinggi. Tes awal didasarkan pada campuran kasar antigen yang tidak memiliki spesifisitas, tetapi sekarang berbagai antigen pemurnian antimikroba yang telah dimurnikan telah diidentifikasi.

Tes menggunakan antigen individu tidak mungkin memiliki kepekaan yang cukup, sehingga kemungkinan kombinasi antigen murni akan dibutuhkan. Sensitivitas biasanya terbatas pada mereka dengan koinfeksi HIV, meskipun tanggapan serologis terhadap antigen tertentu tampaknya dipertahankan pada kelompok pasien ini. Uji serologis sering dievaluasi dalam studi kasus-kontrol kecil di mana kelompok-kelompok studi yang sangat dipilih telah direkrut, berpotensi memberikan kesan palsu keakuratannya. Diperlukan studi prospektif yang jauh lebih besar.

### **3. Tes Interferon- $\gamma$ -Rilis**

Tes Interferon- $\gamma$ -rilis (IGRAs) mendeteksi interferon- $\gamma$  produksi oleh limfosit CD4 dalam darah individu dalam menanggapi rangsangan *ex vivo* dengan RD1-dikodekan *M. tuberculosis*-spesifik antigen, seperti budaya filtrat protein-10 (CFP-10) dan antigen sekretor-6 awal (ESAT-6). Respon positif menunjukkan sensitisasi kekebalan dengan paparan sebelumnya pada organisme. Namun, karena tes ini kurang sensitif di antara mereka dengan penyakit aktif dan tidak dapat membedakan antara penyakit aktif dan infeksi laten, tes ini tidak boleh digunakan sebagai pengganti metode diagnostik standar untuk mendiagnosis TB aktif. WHO secara khusus merekomendasikan bahwa tes ini tidak digunakan di negara-negara berpenghasilan rendah atau menengah untuk diagnosis penyakit aktif atau infeksi laten. Namun, dalam situasi klinis yang terbatas seperti di mana semua tes mikrobiologi negatif dan dalam diagnosis pada anak-anak, IGRAs dapat menyumbangkan informasi tambahan sebagai bagian dari diagnosis kerja. Namun, peran ini terbatas karena tes tidak dapat digunakan untuk mengatur atau menyingkirkan TB.

### **4. Tes Perkembangan Lainnya**

Ketika *M. tuberculosis* aktif bereplikasi, senyawa organik volatil (VOC) dilepaskan dan terdeteksi dalam dahak, urin, dan napas, sehingga berpotensi membentuk dasar dari uji diagnostik. Sebagai bukti konsep, tikus Giant African Pouch dapat dilatih untuk mengidentifikasi TB dalam sampel dahak oleh

penciuman, tetapi ini bukan merupakan solusi yang layak dan skalabel. Dengan demikian, bidang penelitian diagnostik mengeksplorasi penggunaan “breathalyzers” dan “electronic noses” yang mendeteksi VOC menggunakan sensor kimia dan sistem pengenalan pola.

Keuntungan menggunakan tes semacam itu untuk menyaring TB adalah kecepatan, noninvasiveness, dan kurangnya kebutuhan untuk pemrosesan sampel. Namun, sampai saat ini, sistem perkembangan awal telah membutuhkan peralatan laboratorium canggih dan teknisi yang sangat terampil dan tidak memiliki spesifisitas. Dengan demikian, prototipe yang layak untuk penggunaan rutin belum muncul.

#### **H. Mengembangkan Uji Diagnostik Ideal**

Tes ideal untuk TB akan menjadi salah satu yang dapat dilakukan di titik perawatan, memberikan hasil segera yang dapat digunakan untuk secara andal menginformasikan keputusan perawatan tanpa perlu pengujian lebih lanjut berbasis laboratorium. Tes ini harus siap digunakan di semua tingkat sistem perawatan kesehatan, di bangsal rumah sakit, klinik rawat jalan, pos kesehatan perifer, layanan medis bergerak, tim medis yang mengunjungi lokasi-lokasi terpencil, dan di dalam rumah pasien.

Perangkat diagnostik yang berdiri sendiri sudah ada untuk berbagai penyakit menular, termasuk infeksi HIV, malaria, hepatitis B, sifilis, dan penyakit Chagas. Namun, diagnosis TB memberikan tantangan yang lebih besar. Tidak seperti banyak dari penyakit-penyakit ini, TB tidak terutama bersumber dari darah, spektrum luas dari infeksi dan penyakit terjadi, dan penyakit dapat disebabkan oleh jumlah bacillary yang sangat rendah dan dapat terjadi di situs anatomis manapun. Meskipun penggunaan tes tunggal untuk diagnosis akan ideal, pendekatan alternatif akan menjadi pengujian serial menggunakan tes skrining sensitivitas tinggi, spesifitas rendah diikuti oleh rujukan untuk tes definitif. Namun, secara umum, semakin kompleks algoritme skrining, semakin lemah kemungkinannya. Jika tes skrining sederhana dan berbiaya rendah, ini mungkin bisa memberikan pendekatan yang cocok untuk skrining di masyarakat yang sangat terpencil dengan akses yang buruk ke layanan kesehatan.

Spesifikasi tes diagnostik "ideal" untuk TB adalah subyek perdebatan. Meskipun tes semacam itu tidak mungkin dikembangkan, karakteristik yang diinginkan yang ditentukan penting untuk membimbing penelitian dan pengembangan yang sedang berlangsung. The Xpert MTB / RIF assay telah membuat kemajuan ke arah memenuhi beberapa tujuan ini, termasuk persyaratan akurasi diagnostik pada orang dewasa dan disediakan dengan biaya yang disubsidi sebesar \$ 9,98 per tes di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Kelemahan dari Xpert MTB / RIF assay termasuk platform diagnostik canggih, yang mahal, perlu dihubungkan ke komputer, tunduk pada pemecahan modul, membutuhkan kalibrasi tahunan, memiliki persyaratan daya yang tinggi, dan tidak memiliki portabilitas.

Perangkat molekuler cepat generasi berikutnya memiliki instrumentasi yang jauh lebih sederhana, kecepatan yang lebih besar, dan kebutuhan daya yang rendah tetapi akurasi diagnostiknya masih harus ditentukan. Meskipun tes molekuler cepat yang berkembang ini menawarkan prospek diagnosis TB yang jauh lebih baik, mereka masih jauh dari kesederhanaan tes HIV lateral-flow. Dengan demikian, masih ada kebutuhan besar untuk penemuan dan penelitian biomarker yang sedang berlangsung dan pengembangan format diagnostik baru.

### **I. Evaluasi Tes Diagnostik Baru Untuk Tuberkulosis**

Seperti halnya teknologi medis lainnya, tes diagnostik TB baru membutuhkan evaluasi menyeluruh sebelum penerapannya ke dalam praktik rutin. Metode dan nomenklatur untuk menilai tanggal akurasi diagnostik kembali ke 1947, dengan  $2 \times 2$  tabel digunakan untuk menurunkan indeks sensitivitas, spesifisitas, nilai prediktif positif dan negatif, dan rasio kemungkinan. Kinerja analitik berbasis laboratorium sering kali pertama dinilai menggunakan bank spesimen sampel klinis. Setelah itu, studi akurasi diagnostik dilakukan dalam populasi klinis, dan Pernyataan Standar untuk Pelaporan Diagnostik Akurasi (STARD) memberikan kerangka penting untuk pelaporan standar dari studi tersebut. Studi keakuratan diagnostik perlu dilakukan dalam berbagai populasi klinis sehingga mencakup spektrum penyakit dan pasien yang sebenarnya. Tinjauan sistematis dan meta-analisis adalah langkah penting

berikutnya dalam sintesis temuan penelitian ini, dengan tinjauan yang cermat terhadap bias yang melekat dalam studi yang disertakan.

Komponen penting dari studi akurasi diagnostik adalah standar referensi yang kuat untuk membandingkan uji baru. Ini sangat menantang untuk bentuk tertentu TB luar paru dan terutama untuk TB pediatrik di mana hanya proporsi penyakit yang terbatas yang mungkin terbukti secara mikrobiologis. Ada kesulitan tambahan di mana standar referensi dan tes indeks dilakukan pada sampel dari kompartemen anatomi yang berbeda. Sebagai contoh, banyak dari evaluasi alat tes TAM Urin LAM Penamin TB-LAM telah menggunakan kultur sputum sebagai standar acuan meskipun fakta bahwa proporsi tes LAM positif yang tinggi terjadi pada pasien dengan tes dahak negatif atau tidak ada produksi sputum.

Namun keakuratan diagnostik hanya satu komponen dalam evaluasi tes diagnostik dan banyak hal lain yang perlu dipertimbangkan. Faktor-faktor termasuk penerimaan pasien, logistik prosedur pengujian, keselamatan pasien dan pekerja perawatan kesehatan, peran tes yang tepat dalam algoritma diagnostik, dampak tes pada pengambilan keputusan klinis, dampak pada hasil kesehatan, biaya -efektifitas, dan keseluruhan biaya implementasi. Prosedur pengujian harus sabar dan mempertimbangkan biaya tidak langsung yang sering harus ditanggung pasien ketika melakukan kunjungan berulang di klinik kesehatan. Kecepatan dan throughput dari pengujian, serta kemudahan penggunaannya dalam lingkungan klinis atau laboratorium, sangat penting. Biosafety adalah pertimbangan penting baik selama pengambilan sampel dan menjalankan tes.

Tujuan akhir dari tes diagnostik baru bukan hanya untuk mencapai diagnosis TB yang akurat tetapi lebih kepada untuk mencapai dampak klinis. Pada tingkat masing-masing pasien, tujuannya adalah untuk mengurangi morbiditas dan mortalitas terkait TB dan, pada tingkat masyarakat, tujuannya adalah untuk mengurangi penularan TB dan beban TB. Tes diagnostik baru harus dievaluasi dalam konteks dan kompleksitas dari jalur perawatan klinis. Dalam menghadapi sensitivitas tes diagnostik TB yang terbatas, keputusan untuk petugas layanan kesehatan untuk memulai atau tidak memulai pengobatan TB tidak langsung tetapi mempertimbangkan informasi yang rumit sebagai tambahan dari hasil tes

diagnostik. Dengan demikian, tes diagnostik TB baru perlu dievaluasi dalam uji coba acak pragmatis untuk menilai dampak klinis.

Untuk memperhitungkan proses diagnostik lengkap, ini sering menggunakan desain acak kelompok, meskipun dalam keadaan tertentu, uji coba secara acak secara individual adalah satu-satunya pilihan yang layak. Hasil studi mungkin termasuk proses diagnostik (misalnya, proporsi yang didiagnosis, proporsi yang diobati, dan waktu untuk memulai pengobatan) dan hasil klinis (misalnya, hasil pengobatan TB dan kelangsungan hidup). Meskipun penilaian hasil individu dapat dicapai, efek sekunder diagnosis TB dini yang mengakibatkan berkurangnya penularan TB dan mengurangi beban TB jangka panjang di masyarakat jauh lebih sulit untuk diukur. Analisis ekonomi spesifik konteks yang hati-hati juga diperlukan untuk mengevaluasi efektivitas biaya. Selain itu, karena efektivitas biaya tidak menunjukkan keterjangkauan, analisis dampak anggaran juga diperlukan. Hanya dengan demikian pilihan rasional dapat dibuat oleh Departemen Kesehatan nasional dan program pengendalian TB nasional.

#### **J. Kemajuan Dalam Diagnosis Radiologi Tuberkulosis**

Tidak ada abnormalitas radiologi pada TB pulmoner bersifat khas untuk penyakit ini. Bagaimanapun, beberapa gambaran menggambarkan tuberkulosis. Abnormalitas radiologi klasik telah banyak diamati. Termasuk didalamnya tuberkulosis “primer”, misalnya pembesaran limfe hiler unilateral, konsolidasi ruang udara parenkim dan atau efusi pleura atau campuran tuberkulosis “reaktivasi”, misalnya konsolidasi fokal atau heterogen pada apex dan segmen posterior pada lobus atas dan bagian atas dari lobus bawah, nodul yang jelas, opasitas linier dan kavitas.

Dalam klasifikasi Tuberkulosis “primer” dan “reaktivasi” masih secara luas meragukan, bukti dari penelitian genotip mengkonfirmasi bahwa gambaran radiologi mengikuti infeksi awal dan ulangan sangat mirip dan intergritas dari sistem imun memperkirakan tampaknya bentuk Tuberkulosis aktif pada radiologi dada: individu imunocompromise (misal orang dengan infeksi HIV) memiliki gambaran Tuberkulosis “primer” dan individu imunokompeten memiliki gambaran Tuberkulosis “reaktifasi”. Radiologi dada konvensional masih merupakan metode utama yang digunakan untuk skreening, diagnosis dan follow

up terapi dari respon terapi pada pasien dengan Tuberkulosis pulmoner. Bagaimanapun, CT dada pada resolusi tinggi lebih sensitif daripada radiologi konvensional untuk mengidentifikasi lesi parenkim awal atau pembesaran limfenodi mediastinal dan untuk memeriksa aktifitas penyakit Tuberkulosis.

Gambaran radiologi pada CT yang sugestif untuk Tuberkulosis aktif termasuk kavitas dan abnormalitas parenkim, dan atau nodul centrilobuler dan gambaran pohon budd. Belum lama, serial pulmoner emisi [(18)F]-2-fluoro-deoxy- D-glucose positron tomografi telah diteliti sebagai metode monitor noninvasif untuk aktivitas penyakit dan respon kemoterapi anti Tuberkulosis. Meskipun sangat mahal, tehnik ini berguna dan mungkin efektif secara biaya untuk manajemen pasien dengan MDR dan XDR pada kasus tertentu .

#### **K. Diagnosis Mikrobiologi : Metode Molekuler Tehnik Amplifikasi Asam Nukleat**

Pemeriksaan amplifikasi asam Nukleat *M. tuberculosis* (NAAT) yang dilakukan pada spesimen bronkopulmoner adalah pemeriksaan molekuler yang paling sering digunakan untuk diagnosis laboratoris dari Tuberkulosis pulmoner. Hasil NAAT dapat tersedia bagi klinik dalam 1 hari setelah memperoleh sputum atau cairan Lavage Bronkoalveolar (BAL) dan dapat memiliki implikasi penting untuk manajemen pasien. Sayangnya, target amplifikasi NAAT tidak distandarkan dan akurasi diagnostik dari pemeriksaan ini sangat heterogen. Nilai klinis dan komersial dari kinerja NAAT pada spesimen respirasi untuk diagnosis Tuberkulosis pulmoner telah diulang kajiannya dalam meta analisis.

Pada individu dengan apusan sputum BTA positif, sensitifitas NAAT untuk mendeteksi asam nukleat *M. tuberculosis* pada spesimen ini lebih dari 95%. Ketika BTA ditemukan dalam sputum atau apusan BAL, diagnosis dugaan Tuberkulosis dapat segera terkonfirmasi. Terpisah dari perkecualian yang jarang hasil NAAT negatif dalam situasi ini secara kuat mengindikasikan kehadiran *Micobacterium non Tuberculosis* (NTM) pada spesimen. Sebaliknya, pada individu dengan apusan sputum BTA negatif, estimasi sensitifitas NAAT untuk diagnosis Tuberkulosis aktif bervariasi lebih tinggi (terutama bila dibandingkan uji rumah) dan ini tidak konsisten cukup kuat untuk direkomendasikan secara rutin untuk diagnosis Tuberkulosis .

Secara umum, menggunakan metode NAAT dan menggunakan IS6110 sebagai target implikasi berhubungan dengan akurasi diagnostik yang lebih tinggi. Pada individu dengan apusan sputum negatif, spesifisitas NAAT untuk diagnosis Tuberkulosis aktif mencapai 97% dan 98% pada metaanalisis awal dan pada penelitian terbaru mandiri. Hasil positif dalam kinerja NAAT pada spesimen respiratori lebih mengindikasikan Tuberkulosis pulmoner. Bagaimanapun dalam pengalaman kami, kurang dari 50% pasien dengan apusan Tuberkulosis negatif memiliki sputum positif atau hasil BAL NAAT positif. Hasil positif palsu terlihat pada individu dengan riwayat penyakit dahulu Tuberkulosis dan pada pasien dengan karsinoma bronkogenik.

#### **L. Uji Pembuktian Linier**

Uji pembuktian linier adalah NAAT untuk mendeteksi mutasi genom umum yang bertanggungjawab untuk resistansi antibiotik dari pembuktian biologis atau kultur dari hibridisasi DNA. Diawali, pemeriksaan ekstraksi DNA, multiplex NAAT, fase hibridisasi pembalikan padat dan deteksi mutasi resistansi. Genotip dari uji *M. tuberculosis* mendeteksi beberapa mutasi dalam gen *rpoB*, *katG* dan bagian promotor gen *inhA*. Dalam metaanalisis, sensitivitas kutub dalam deteksi resistansi pada spesimen klinis untuk rifampisin, mirip dengan kultur DST konvensional. Bagaimanapun, sensitivitas kutub untuk pemeriksaan resistansi INH kurang optimal 85% (72-92%).

Versi terbaru pada uji pembuktian linier, uji genotip *M. tuberculosis* DR dapat mendeteksi mutasi genetik berhubungan dengan resistansi obat *M. tuberculosis*, termasuk fluorokuinolon dan obat injeksi (amikacin atau capreomicin) menunjukkan diagnosis cepat pada Tuberkulosis XDR pada >85% kasus, termasuk pemeriksaan langsung pada spesimen klinis.

#### **M. Diagnosis Imunologi**

##### **1. Kemajuan dalam deteksi antibodi/antigen serologi**

Terdapat sejarah yang panjang dalam sistem perkembangan untuk diagnosis Tuberkulosis berdasar sistem reaksi serologi, yaitu deteksi antibodi spesifik antibodi. Segera, perkembangan pada sistem seperti kegawatan untuk menekan diagnosis awal pada stadium paucibasiler, termasuk Tuberkulosis pulmoner dengan apusan sputum negatif pada dewasa, Tuberkulosis

extrapulmoner, Tuberkulosis pada anak dan pasien Tuberkulosis dengan koinfeksi HIV. Sistem tersebut harus sederhana untuk digunakan dalam dunia perkembangan perawatan dan harus memiliki kecepatan, dalam rangka akurasi diagnostik dalam sensitifitas dan spesifisitas.

Kadang, sistem tertentu secara khusus diharapkan mampu mendeteksi infeksi Tuberkulosis laten (LTBI) dan memonitor proses perawatan Tuberkulosis. Bagaimanapun, kebalikan dari banyak kasus infeksi bakteri atau virus akut, terdapat beberapa barrier untuk mensukseskan reaksi serologi pada diagnosis Tuberkulosis, termasuk jarak antara penyakit aktif dan infeksi laten, profile luas penyakit dari satu dengan lesi cavitas ekstensif kebanyakan inaktif, penyakit yg minimal, dan infeksi NTM.

Karakter dari faktor Tuberkulosis kompromise melawan sensitifitas dan spesifisitas dari diagnostik yang diharapkan. Terdapat daftar penyakit dari sistem yang dibentuk dan dibangun sebagai diagnosis serologi memiliki karakter yang berbeda dalam penggunaan karakteristik penggunaan antigen dan karakteristik lain (tabel 1). Tidak lama, Steingart dan rekan membangun penilaian sistem dan meta analisis penelitian publikasi untuk tehnik ini. Mereka menemukan 254 penelitian yang mengevaluasi 51 antigen single dan 30 kombinasi multipel antigen dalam performa dan diagnosis Tuberkulosis.

Penulis menambahkan bahwa darah dari apusan sputum negatif atau pasien pediatrik tidak cukup tapi dapat disimpulkan bahwa tidak ada antigen yang cukup sensitif untuk menggantikan apusan sputum mikroskopi. Dalam penilaian lain, sekelompok penulis yang sama membuat kesimpulan serupa untuk Tuberkulosis ekstrapulmoner. Lebih lagi, WHO/TDR mengevaluasi ketersediaan pemeriksaan dengan kaitan pada kinerja, reproduksibilitas dan karakter operasional. Mereka menggunakan 355 sampel serum karakter untuk menilai 19 pemeriksaan Tuberkulosis cepat dari sebuah laboratorium. Sensitifitas dari uji cepat ini berkisar antara 1% hingga 60% dalam spesifisitas, dari 53% sampai 99% dan secara umum pemeriksaan dengan spesifisitas tinggi memiliki sensitifitas yang rendah.

Kinerja pemeriksaan lebih rendah pada pasien Tuberkulosis dengan sputum negatif dan pasien HIV positif. Lagi mereka menyimpulkan bahwa tidak

ada uji yang dapat menggantikan mikroskopi. Seperti disarankan dalam penilaian lainnya, kombinasi dari kandidat-kandidat antigen dapat meningkatkan sensitifitas tanpa menghilangkan spesifisitas, dan karena itu penelitian terkait perlu dikembangkan, seperti usaha untuk mengembangkan profil antigen. Pada saat yang sama, kualitas penilaian dari pemeriksaan tehnik yang baru perlu ditingkatkan, termasuk studi design dan pengembangan indikator efektifitas kinerja antara sensitifitas dan spesifitas, dan membangun bank spesimen Tuberkulosis, seperti proyek WHO/TDr. Juga ketersediaan pemeriksaan serologi tidak disarankan untuk diagnosis Tuberkulosis.

**Tabel 4.** Tipe dan sifat metode serodiagnostik

Antigen	38 kDa, 16 kDa, 88 kDa, MPT51, malate synthase, CFP-10, Tuberkulosis F6 polyprotein, antigen 85B, antigen A60, antigen 5, alpha-crystallin, 2,3-diacyltrehalose, 2,3,6-triacyltrehalose, 2,3,6,6-tetraacyltrehalose 2-sulfate (SL-1), cord factor, tuberculophosphate, lipoarabinomannan, Rv3425
Komponen	Protein, lipid, polysaccharide (dan polisakarida kompleks)
Komposisi	Antigen single dan antigen multipel
Sumber	Native, rekombinan
Kelas Ig	IgG, IgA, IgG (single atau kombinasi)
Tehnik Laboratori	Enzyme-linked immunosorbent assay, immunochromatography, immunodot rapid test, pemeriksaan aglutinasi kaolin

## 2. Kemajuan Dalam Immunodiagnosis Seluler

Uji TST dan interferon-g release assays (IGRA) mengevaluasi secara in vivo (TST) dan ex vivo (IGRA) adanya persistensi mikobacteria spesifik respon sell T. Mereka adalah penanda tidak langsung dari infeksi lampau atau aktif dan kinerja TST dan IGRA pada darah perifer saja tidak bisa membedakan antara individu dengan Tuberkulosis laten, Tuberkulosis aktif atau riwayat Tuberkulosis.

## **N. Biomarker Lain Untuk Status Penyakit Tuberkulosis Dan Diagnosis**

Evaluasi dari biomarker lain untuk Tuberkulosis aktif adalah prioritas penelitian pada daerah Tuberkulosis. Keterangan lengkap dari perkembangan yang telah dicapai dalam pen carian untuk biomarker baru saja dinilai dan disamping bagian dari penilaian ini. Berdasar pada tehnologi IGRA, kombinasi lain dari antigen spesifik M. Tuberculosis dan daerah titik sitokin telah dijelajahi untuk meningkatkan akurasi dari uji ini sebagai diagnosa Tuberkulosis.

Diantara penanda biomarker dalam penelitian protein induksi interferon IP-1), a CXC chemokin dan monosit preotein kemotraktan MCP-2, sebuah CC Cemokin, telah dievaluasi secara klinis. Ketika dihitung supernatan dari seluruh simulasi darah dengan ESAT-6 dan antigen CFP-10 pada individu dengan Tuberkulosis Ip-10> MCP-2 ditemukan teregulasi tinggi, ketika dibandingkan dengan dugaan kontrol yang tidak terinfeksi. Bagaimanapun, akurasi diagnostik dari uji QFT-G-IT dan pemeriksaan ini tidak dapat mengidentifikasi individu dengan Tuberkulosis aktif bila dilakukan pada sel dari darah perifer.

## **O. Imunodiagnosis Lokal Untuk Tuberkulosis Aktif Dengan Menggunakan IGRA**

Ketidakmampuan untuk mendeteksi individu dengan Tuberkulosis aktif dari mereka dengan pemeriksaan darah nampaknya terkait dengan fakta usaha atau memori sel T yang tidak berprevalensi tinggi dalam ruang penyakit aktif. Bagaimanapun, antigen spesifik sel T untuk Tuberkulosis diperluas dan dikonsentrasikan pada tempat infeksi. Pada suspek Tuberkulosis dengan apusan sputum BTA negatif, perbandingan respon sel T sistemik (darah perifer) dan lokal (BAL) melawan antigen bakteri oleh ELISPOT berguna untuk secara cepat mendeteksi kasus Tuberkulosis pulmoner aktif dari orang dengan Tuberkulosis laten.

Mayoritas pasien dengan Tuberkulosis pulmoner aktif memiliki apusan sputum BTA negatif, imunodiagnosis lokal untuk Tuberkulosis aktif dengan BAL-ELISPOT memiliki dampak penting untuk diagnosis awal Tuberkulosis. Dalam percobaan imunodiagnosis klinik terbaru untuk micobacteria spesifik sel T dengan BAL-ELISPOT memiliki sensitifitas dan spesifisitas untuk deteksi dari apusan sputum Tuberkulosis BTA negatif dari kisaran 91% dan 80%. BAL-

ELISPOT ditandai lebih sensitif untuk diagnosis Tuberkulosis apusan sputum BTA negatif daripada M tuberculosis spesifik NAAT. Akurasi diagnosis serupa dari BAL-ELISPOT untuk diagnosis Tuberkulosis pulmoner dengan apusan sputum BTA negatif telah diamati dalam penelitian di Republik Afrika Selatan, meskipun penelitian ini mencapai 1/3 hasil pemeriksaan yang tidak menyimpulkan karena kegagalan dari kontrol positif dan kontrol negatif.

Di negara dengan insidensi Tuberkulosis yang tinggi, respon imun terhadap antigen *M. tuberculosis* diuji dengan ELISPOT dapat berbeda dari yang diamati dalam individu dari daerah dengan insidensi rendah berkaitan dengan jarangya frekuensi paparan Tuberkulosis. Bagi praktisi klinis, BAL-ELISPOT mungkin dapat terapkan untuk keputusan cepat untuk memulai terapi anti Tuberkulosis di negara dengan insidensi Tuberkulosis rendah, dimana bronkoskopi dilakukan secara rutin oleh individu yang diduga terkena Tuberkulosis dengan apusan sputum BTA negatif dan teknologi ELISPOT tersedia.

#### **P. Pemilihan Sel Aktivasi Fluoresen**

Imunofenotip dari sel stimulasi antigen oleh aktivasi pemilihan sel fluoresen dengan sel BAL atau sel sputum telah nampak dalam membangun diagnosa cepat dari pasien suspek Tuberkulosis dengan apusan sputum BTA negatif. Ketika aliran analisa citometri multiwarna membimbing untuk identifikasi lebih baik dari populasi sel yang mengaktifkan diikuti penghitungan antigen, metode ini secara tehnik lebih berguna dibandingkan IGRA untuk imunodiagnosis Tuberkulosis. Pada individu dengan tuberkulosis laten, sel BAL dan sputum sel T adalah lebih kaya untuk limfosit PPD spesifik dan uji aliran sitometri distimulasikan dengan PPD tidak dapat memisahkan individu dengan Tuberkulosis aktif dan tuberkulosis laten. Namun, frekuensi dari perbedaan bagian sel T spesifik *M. tuberculosis* terlalu kecil ketersediaanya. Aliran citometri adalah instrumen yang sangat menjanjikan untuk meningkatkan akurasi diagnosis dari imunodiagnosis lokal diagnosis Tuberkulosis dengan apusan sputum negatif.

Hingga saat ini, metode diagnostik konvensional seperti pemeriksaan mikroskopik dan kultur sputum masih merupakan metode standar untuk

menegakkan diagnosis TB aktif. Berbeda dengan infeksi TB laten, uji kulit tuberkulin dan IGRA tidak mampu membantu menegakkan diagnosis TB aktif.

Salah satu tantangan dalam diagnosis infeksi TB aktif adalah tingginya misdiagnosis. Studi epidemiologi terkini melaporkan, sekitar 30% koinfeksi TB pada penderita HIV dan 90% penderita TB MDR dan XDR mengalami misdiagnosis infeksi TB aktif.

Saat ini, di negara maju sedang dikembangkan metode diagnosis TB secara molekuler, yaitu dengan *Xpert MTB/RIF assay*. Dengan pemeriksaan ini, infeksi TB aktif dapat dideteksi dalam waktu 2 jam, dengan sensitivitas yang jauh lebih baik bila dibandingkan dengan pemeriksaan mikroskopik sputum. Lawn dan kawan-kawan melaporkan bahwa dengan metode ini, infeksi TB aktif pada penderita HIV dapat didiagnosis dengan sensitivitas yang lebih baik. Saat ini, WHO telah merekomendasikan penggunaan *Xpert MTB/RIF assay* untuk mengonfirmasi sensitivitas *M. tuberculosis* terhadap obat-obatan.

GeneXpert merupakan penemuan terobosan untuk diagnosis TB berdasarkan pemeriksaan molekuler yang menggunakan metode *Real Time Polymerase Chain Reaction Assay* (RT-PCR) semi kuantitatif yang menargetkan wilayah *hotspot* gen *rpoB* pada *M. tuberculosis*, yang terintegrasi dan secara otomatis mengolah sediaan dengan ekstraksi *deoxyribo nucleic acid* (DNA) dalam *cartridge* sekali pakai. Penelitian *invitro* menunjukkan batas deteksi kuman TB dengan metode RT-PCR GeneXpert minimal 131 kuman/ml sputum. Waktu hingga didapatkannya hasil kurang dari dua jam dan hanya membutuhkan pelatihan yang simpel untuk dapat menggunakan alat ini.

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

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

Menurut WHO tahun 2011, dari hasil *controlled clinical validation trials* yang melibatkan 1730 penderita suspek TB atau *Multi Drug Resistant* (MDR) TB didapatkan dengan uji satu sampel, sensitivitas pemeriksaan dengan metode RT-PCR GeneXpert pada BTA negatif/kultur positif 72,5% dan meningkat menjadi 90,2% bila ketiga sampel diuji, dengan spesifisitas 99%.

## DAFTAR PUSTAKA

Boehme C.C., Nabeta P., Hillemann D., Nicol M.P., Shenai S., Krapp F., 2010, Rapid Molecular Detection Of Tuberculosis And Rifampin Resistance. *N Engl J Med.* 363:1005-15.

Dinnes J., Deeks J., Kunst H., Gibson A., Cummins E., Waugh N., 2007. A Systematic Review Of Rapid Diagnostic Tests For The Detection Of Tuberculosis Infection. *Health Technol Asses.* 11:1-96.

D. Lawn, S. 2015. *Cold Spring Harbour Perspectives in Medicine.* Advances in Diagnostic Assays for Tuberculosis. No. 5: 1-17

InfoDatin Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2015, Temukan Obati Sampai sembuh, PUSADATIN

Jeong Y.J., and Lee K.S., 2008. Pulmonary Tuberculosis: Up-To-Date Imaging And Management. *Am J Roentgenol.* 191(3):834-44.

Jordao L., and Vieira O.V.,2011. Tuberculosis: new aspects of an old disease. *Int J Cell Biol:* 1-13.

Kementerian Kesehatan RI, 2013, Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis

Kementerian Kesehatan RI, 2014, Pedoman Nasional Pengendalian Tuberkulosis  
Knechel., Nancy A., RN, MSN, ACNP. 2009. *Tuberculosis: Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis.* Critical Care nurse. USA. Vol. 29 (2)

Lange, C., and Toru, 2017. Kemajuan Dalam Diagnosis Tuberkulosis. *Clinical Infectious Disease and Research Institute of Tuberculosis.*

Palomino J.C., 2005. Nonconventional And New Methods In The Diagnosis Of Tuberculosis: feasibility and applicability in the field. *Eur Respir.* 26:339-50.

Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Tata Laksana Tuberkulosis, 2013, Kementerian Kesehatan RI

Perhimpunan Dokter Paru Indonesia, 2006, TUBERKULOSIS Pedoman, Diagnosis W& Penatalaksanaan di Indonesia

Purohit, M. dan Mustafa, T. 2015. Laboratory Diagnosis of Extra-pulmonary Tuberculosis (EPTB) in Resource-constrained Setting: State of the Art, Challenges and the Need. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* Vol. 9 (4): EE01-EE06

Safithri, Fathiyah. 2011. Diagnosis Tb Dewasa dan Anak Berdasarkan Istc (International Standard For Tb Care). Vol. 7 (15): 57-67

Sampson, S., Robin W., Madalene, R., Gian, S., dan Paul, H., 2001. IS6110 Insertions in *Mycobacterium tuberculosis*: Predominantly into Coding Regions. *Journal of Clinical Microbiology.* Vol. 39 (9):3423.

Sulis, G., R. Centis, G. Sotgiu, L. D'Ambrosio, E. Pontali, A. Spanevello, A. Matteelli, A. Zumla, G. Battista Migliori. 2016. *Nature Partner Journal.* Recent developments in the diagnosis and management of tuberculosis. No. 26: 1-8

Teran, R., J. H. de Waard. 2015. *The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* Recent advances in the laboratory diagnosis of tuberculosis. Vol. 26 (4): 295-309.

Toorn R.V., and Solomons R., 2014. Update On The Diagnosis And Management Of Tuberculosis In Children. *Semin Pediatr Neurol.* 21:12-18.

Todar, K., 2005. *Online Textbook of Bacteriology.* Science Magazine. 429-450.

Widodo, Irianto, A., dan Pramono, H., 2016. Karakteristik Morfologi *Mycobacterium tuberculosis* yang Terpapar Obat Anti TB Isoniazid (INH). *Biosfera*. Vol. 33(3): 109-115

Werdhani, R.A, 2007, Patofisiologi, Diagnosis, dan Klafisikasi Tuberkulosis, Departemen Ilmu Kedokteran Komunitas, Okupasi, dan Keluarga, FKUI

Wulandari Y., Wiqoyah N., Mertaniasih N.M., 2011. Nucleic Acid Amplification Of The RPOB Region Of *Mycobacterium Tuberculosis* In Pulmonary Tuberculosis Diagnosis. *Folia Medica Indonesiana*. 47(4):224-229.

World Health Organization. Deinition and reporting framework for tuberculosis-2013 revision. Geneva: WHO Press; 2010.

World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed. Geneva: WHO Press; 2010.

World Health Organization, 2011. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance:Xpert MTB/RIF System.

World Health Organization, 2018, Global Tuberculosis Report

Zumla A., Raviglione M., Hafner R., Reyn C.F., 2013. Tuberculosis. *N Engl J Med*. 368:745-55.

## **TENTANG PENULIS**

Dr. Rosana Agus M.Si lahir di Makassar, 5 September 1965. Pada tahun 1989 menyelesaikan pendidikan S1 Jurusan Biologi di Universitas Hasanuddin. Selanjutnya tahun 1999 menyelesaikan S2 Program Studi Biologi di Institut Teknologi Bandung. Pada tahun 2010, menyelesaikan pendidikan S3 Program Studi Ilmu Kedokteran di Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin.

Sejak tahun 1991 sampai sekarang aktif mengajar sebagai dosen dengan jabatan fungsional Lektor Kepala di Departemen Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Hasanuddin. Tahun 2010 sampai sekarang menjabat sebagai Kepala Laboratorium Genetika. Penulis aktif mengajar di Prodi Biologi, Psikologi, Kedokteran Hewan dan program S2 Biomedik dan S2 Biologi Pasca Sarjana UNHAS. Mata kuliah yang diampu adalah Genetika, Biologi Molekuler, Bioteknologi, Immunologi, Genetika Manusia, Rekayasa Genetika, Biologi Sel dan Molekuler, Fisiologi dan Genetika Mikroba.

Sejak tahun 2004 sampai sekarang penulis juga aktif dalam penelitian yang didanai oleh Kemenristekdikti maupun dana internal UNHAS. Penulis terlibat dalam penelitian Tuberkulosis, khususnya dalam pencarian antigen kandidat vaksin maupun untuk imunodiagnostik tuberkulosis. Tahun 2014 sampai sekarang tergabung dalam Konsorsium Vaksin Tuberkulosis yang dikoordinasi oleh Kementerian Kesehatan dan Kemenristekdikti bersama beberapa peneliti dari ITB, UI, UB, UGM, UNRAM, LIPI, Litbangkes dan Biofarma.