

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *Mycobacterium tuberculosis*

Mycobacterium tuberculosis termasuk bakteri tahan terhadap asam, non motil, dan tumbuh lambat. Sebagai bakteri aerob obligat, ia lebih menyukai lingkungan yang kaya oksigen di lobus atas paru – paru. *Mycobacterium tuberculosis* memiliki waktu inkubasi sekitar 18 jam dan membutuhkan waktu sekitar 6 – 8 minggu untuk tumbuh secara klinis (Diantara *et al.*, 2022).

Penyebab penyakit tuberkulosis adalah bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri tersebut mempunyai ukuran 0,4 μ x 3 μ berbentuk batang tipis, lurus dan agak bengkok, bergranular atau tidak memiliki selubung, tetapi memiliki lapisan luar tebal yang terdiri dari lipid (terutama asam mikolat). Bakteri ini dapat tahan terhadap pencucian warna dengan asam alkohol, sehingga disebut BTA (basil tahan asam) serta tahan terhadap zat kimia dan secara fisik juga tahan dalam keadaan kering dan dingin (Nizar, 2017).

2.2 Klasifikasi *Mycobacterium tuberculosis*

Pembagian kelompok Mycobacteri menurut sub divisio :

Divisio	: <i>Mycobacteria</i>
Class	: <i>Actinomycetes</i>
Ordo	: <i>Actinomycetales</i>
Family	: <i>Mycobacteriaceae</i>
Genus	: <i>Mycobacterium</i>
Spesies	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (Girsang, 2012).

Klasifikasi berdasarkan letaknya dibedakan menjadi tuberkulosis paru dan tuberkulosis ekstra paru :

1. Tuberkulosis paru adalah tuberkulosis yang menyerang jaringan (parenkim) paru. tidak termasuk pleura (selaput paru) dan kelenjar pada hilus.

2. Tuberkulosis ekstra paru adalah tuberkulosis yang menyerang organ tubuh lain selain paru, misalnya pleura, selaput otak, selaput jantung (pericardium), kelenjar limfe, tulang, persendian, kulit, usus, ginjal, saluran kencing, alat kelamin, dan lain – lain.

Pemeriksaan sputum BTA biasanya dilakukan 3 kali berturut-turut untuk menghindari faktor kebetulan. Bila hasil pemeriksaan sputum minimal 2 kali positif, maka dipastikan pasien menderita TB paru (Hudoyo, 2019). Klasifikasi berdasarkan hasil pemeriksaan dahak mikroskopis :

1. Tuberkulosis paru BTA positif (+)

Sekurang- kurangnya 1 dari 2 spesimen dahak PS atau SS hasilnya BTA positif. Spesimen dahak PS atau SS hasilnya BTA positif dan foto toraks dada menunjukkan gambaran tuberkulosis. Spesimen dahak PS atau SS hasilnya BTA positif dan biakan kuman TB positif. Sekurang-kurangnya ditemukan 2 dari 3 kali pemeriksaan spesimen dahak menunjukan hasil positif bakteri tahan asam atau hanya 1 kali pemeriksaan dengan hasil spesimen dahak positif dan didukung dengan adanya kelainan radiologi yang menunjukkan gambaran tuberkulosis aktif atau dengan hasil biakan positif.

2. Tuberkulosis paru BTA negatif (-)

Spesimen dahak PS atau SS hasilnya BTA negatif . Foto toraks abnormal menunjukkan gambaran tuberkulosis. Tidak ada perbaikan setelah pemberian antibiotika non OAT. Ditentukan (dipertimbangkan) oleh dokter untuk diberi pengobatan. Hasil pemeriksaan dahak 3 kali menunjukan hasil negative sedangkan gambaran klinis dan radiologis menunjukan hasil positif. Dapat juga hasil pemeriksaan dahak 3 kali negatif dan biakan *Mycobacterium tuberculosis*.

2.3 Patofisiologi Tuberculosis

Menghirup *Mycobacterium Tuberculosis* menyebabkan salah satu dari empat kemungkinan hasil, yakni pemberantasan organisme, infeksi laten, permulaan penyakit aktif (penyakit primer), penyakit aktif bertahun – tahun kemudian (reaktivasi penyakit). Setelah terhirup, tetesan infeksi tetap berada di

saluran pernapasan. Sebagian besar bakteri terperangkap di saluran pernapasan bagian atas tempat sel epitel mengeluarkan lendir. lendir yang terbentuk menjebak benda asing, dan nanah di permukaan sel terus bergerak untuk mengeluarkan lendir dan partikel yang terperangkap. Sistem ini memberi tubuh pertahanan fisik pertama yang mencegah infeksi TB (Puspasari, 2019).

Bakteri *Mycobacterium tuberculosis* mulai masuk ke dalam alveoli lalu sistem imun dan sistem kekebalan tubuh merespon dengan melakukan reaksi inflamasi. Neutrophil dan makrofag memfagosit (menelan) bakteri, dan limfosit spesifik tuberkulosis menghancurkan (melisiskan) bakteri dan jaringan normal. Reaksi tersebut menimbulkan penumpukan eksudat di dalam alveoli yang mengakibatkan bronchopneumonia. Selanjutnya terbentuk granulomas yang diubah menjadi massa jaringan fibrosa. Bagian sentral dari massa disebut ghon tuberkulosis, menjadi nekrotik membentuk massa seperti keju dan membentuk jaringan kolagen yang membuat bakteri menjadi dorman. Infeksi primer biasanya timbul dalam waktu 2-10 minggu setelah terpapar (Mar'iyah dan Zulkarnain, 2021).

2.4 Manifestasi Klinis

2.4.1 Gejala Pada Orang Dewasa

1. Batuk terus – menerus dan berdahak selama 3 minggu atau lebih.
2. Dahak bercampur darah dan batuk darah.
3. Sesak napas dan nyeri dada.
4. Badan lemah.
5. Nafsu makan menurun.
6. Malaise.
7. Berkeringat di malam hari walaupun tanpa kegiatan.
8. Demam meriang lebih dari 1 bulan.

2.4.2 Gejala Pada Anak – anak

1. Berat badan menurun selama 3 bulan berturut – turut tanpa sebab yang jelas dan tidak naik dalam 1 bulan meskipun dengan penanganan gizi yang baik (*failure to thrive*).
2. Tidak ada nafsu makan (Anoreksia) disertai gagal tumbuh dan peningkatan berat badan tidak adekuat (memenuhi syarat).
3. Demam yang lama dan berulang tanpa sebab yang jelas (bukan tifus, malaria atau ISPA).
4. Pembesaran kelenjar limfe superfisialis yang tidak sakit, biasanya multipel, paling sering di daerah leher, ketiak dan lipatan paha (inguinal).
5. Gejala di saluran napas, misal batuk lebih dari 30 hari, tanda cairan di dada dan nyeri dada.
6. Gejala di saluran cerna, misal diare berulang tidak sembuh dengan pengobatan diare, benjolan (massa) di abdomen dan tanda – tanda cairan dalam abdomen (Kuswiyanto, 2017).

Tempat organ yang terinfeksi akan memiliki gejala tertentu, misalnya tuberkulosis usus akan menyebabkan diare yang tidak kunjung sembuh. Tuberkulosis kelenjar getah bening biasanya tidak menimbulkan keluhan, kecuali kelenjar getah bening di leher yang semakin membesar. Tuberkulosis tulang, tergantung letak tulang yang terkena, yang sering adalah tulang belakang dengan tanda klinik berupa tulang punggung menonjol dan bengkok. Tuberkulosis telinga akan mengeluarkan cairan dari telinga tengah biasanya jernih dan tidak berbau. Tuberkulosis selaput otak akan memberi gejala yang lebih berat, seperti kejang-kejang dan kaku kuduk. Termasuk Tuberkulosis ekstra paru tetapi masih dirongga paru yaitu Pleuritis Tuberkulosis, suatu penyakit Tuberkulosis dengan manifestasi menumpuknya cairan dirongga paru, tepatnya diantara lapisan luar dan lapisan dalam yang timbul berupa demam sakit dada dan demam tinggi, bila jumlah cairan yang menumpuk sangat banyak akan menimbulkan sesak napas. Tuberkulosis ekstra paru tersebut dapat berupa penyakit tunggal atau terkadang berhubungan dengan penyakit Tuberkulosis Paru (Hudoyo, 2019).

2.5 Pemeriksaan Bakteriologi

2.5.1 Pemeriksaan Kultur atau Biakan

1. Media agar semisintetik (*Middlebrook* 7H10 dan 7H11)

Berisi garam tertentu, vitamin, kofaktor, asam oleat, albumin, katalase, gliserol, glukosa dan *malachite green*, medium 7H11 berisi kasein hidroksilat. Albumin menetralkan toksin dan menghambat pengaruh asam lemak dalam spesimen atau medium. Inokulan yang luas membuat media ini lebih sensitif daripada media lain untuk isolasi primer dari *Mycobacterium*. *Middlebrook* digunakan untuk morfologi koloni, tes kerentanan, dengan menambah antibiotik berfungsi sebagai media selektif.

2. Media telur inspirasi (Lowenstein-Jensen)

Berisi garam tertentu, gliserol, dan substansi organik kompleks (telur segar atau kuning telur, tepung kentang, dan bahan – bahan lain dengan komposisi bervariasi), *Malachite green* dimasukkan untuk menghambat bakteri lain, inokulan kecil dalam spesimen akan tumbuh pada media dalam 3 – 6 minggu. Jika media ditambah dengan antibiotik dapat digunakan sebagai media selektif.

3. Media kaldu (*broth media*) (*Middlebrook* 7H9 dan 7H12)

Mendukung proliferasi inokulan kecil. Biasanya, *Mycobacterium* tumbuh dalam rumpun atau massa karena sifat hidrofobik permukaan sel. Jika *Tween* (ester larut air dan asam lemak) ditambahkan, maka dapat membasahi permukaan dan menyebabkan penyebaran pertumbuhan dalam media cair. Pertumbuhan sering kali lebih cepat daripada media kompleks (Kuswiyanto, 2017).

2.5.2 Pemeriksaan Mikroskopis BTA

Metode pemeriksaan mikroskopis menggunakan pewarnaan *Ziehl Neelsen* atau Kinyoun Gabbet. Pewarnaan *Ziehl Neelsen* (ZN) menjadi metode utama untuk mendeteksi TB secara dini. Teknik *Ziehl Neelsen* adalah teknik yang sederhana, murah, dan memiliki spesifisitas tinggi untuk mendeteksi Bakteri Tahan Asam (BTA) pada sptum (Suryawati *et al.*, 2019).

Disebut BTA karena pada beberapa jenis bakteri sukar dilakukan pengecatan namun setelah mendapat pengecatan atau pewarnaan, dinding bakteri tahan terhadap pencucian dengan asam tidak mudah untuk dilunturkan dengan menggunakan zat peluntur (*decolorizing agent*) seperti asam alkohol (Mikrobiologi, 2017).



(1)



(2)



(3)

Gambar 2.1 Pewarnaan *Ziehl Neelsen* (1) Larutan Carbol fuchsin; (2) Larutan Asam alkohol; (3) Larutan Methylene blue

(Sumber : RI, Direktorat Jenderal Bina Upaya Kesehatan dan Lingkungan, 2012)

A. Prinsip Mikroskopis BTA

Dengan pemanasan pada pewarnaan *Ziehl Neelsen* menyebabkan lapisan atau pori-pori lipid pada bakteri akan melebur sehingga zat warna dapat masuk kedalam tubuh bakteri. Bila preparat dingin zat warna tidak dapat terlepas kembali walaupun dilunturkan dengan asam, berbeda dengan bakteri tidak tahan asam pada zat warna pertama akan luntur sehingga akan mengambil zat warna kedua pada pewarnaan kedua. Bakteri tahan asam berwarna merah dari carbol fuchsin dan bakteri tidak tahan asam berwarna biru dari methylene blue (Kurniawan, 2018).

B. Kelebihan Mikroskopis BTA

1. Biaya relative lebih murah.
2. Dapat dikerjakan di laboratorium sederhana yang memiliki mikroskop.

C. Kelemahan Mikroskopis BTA

1. Waktu yang diperlukan untuk pemeriksaan cukup lama.
2. Sampel yang digunakan merupakan dahak pagi membutuhkan waktu 2 hari hingga prosedur pengerjaan pembuatan sediaan.
3. Pewarnaan sampai pemeriksaan di bawah mikroskop memerlukan waktu yang cukup lama (Murtafi'ah, Fadhilah dan Krisdaryani, 2020).

2.5.3 Pemeriksaan *GeneXpert* MTB/RIF



Gambar 2.2 Alat TCM beserta katrid dan komputer
(Sumber : Pribadi)

Merupakan metode yang digunakan untuk mendiagnosis TB secara cepat berdasarkan pemeriksaan molekuler menggunakan metode *Real Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) dengan gen target gen *rpoB* pada *Mycobacterium tuberculosis*. Primer PCR yang digunakan mampu mengamplifikasi sekitar 81 bp daerah inti gen *rpoB* MTB kompleks, sedangkan probe dirancang untuk membedakan sekuen *wild type* dan mutasi pada daerah inti yang berhubungan dengan resistansi terhadap rifampisin. Pemanfaatan TCM saat ini ditujukan untuk diagnosis terduga TB resisten obat, TB-HIV, dan akan dikembangkan untuk diagnosis TB baru pada anak, TB-Diabetes Melitus, TB ekstra paru, serta diagnosis pada terduga TB hasil BTA negatif (Marissa *et al.*, 2021).

A. Prinsip *GeneXpert* MTB/RIF

Menggunakan prinsip *nested real-time* PCR (*Polymerase Chain Reaction*) dan teknik molekuler untuk mendeteksi *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) secara cepat dan resistensi obat rifampicin (RIF) (Erizka Rivani, Tia Sabrina, 2019).

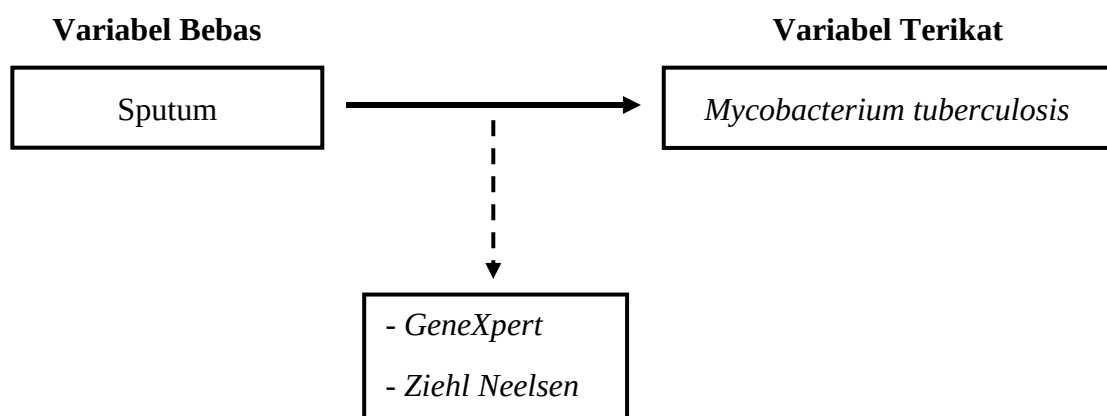
B. Kelebihan *GeneXpert* MTB/RIF

1. Pelatihan sederhana untuk menggunakan alat, waktu pemeriksaan cepat $\pm$ 2 jam.
2. Dapat digunakan sebagai alat *screening* diagnosis TB dan penanganan cepat dokter dalam pemberian obat sesuai diagnosis (Murtafi'ah, Fadhilah dan Krisdaryani, 2020).

C. Kelemahan *GeneXpert* MTB/RIF

1. Metode yang digunakan terlalu kompleks untuk pemeriksaan rutin di Negara-negara berkembang serta biaya alat yang mahal.
2. Tahapan pengolahan spesimen dan ekstraksi DNA mempersulit implementasi di Negara dengan sumber daya terbatas.
3. Hasil negatif tidak menyingkirkan kemungkinan TB oleh karena itu pemeriksaan tersebut harus sejalan dengan pemeriksaan biakan *Mycobacterium tuberculosis* untuk menghindari resiko hasil negatif palsu.
4. Untuk mendapatkan isolat *Mycobacterium tuberculosis* sebagai bahan identifikasi dan uji kepekaan (Utami *et al.*, 2021).

2.6 Kerangka Konsep



2.7 Definisi Operasional

1. Sputum merupakan sediaan yang di gunakan sebagai sampel dalam penelitian ini yang selanjutnya di bawa ke laboratorium untuk di ambil datanya.
2. *Mycobacterium tuberculosis* adalah organisme yang di periksa dari sampel *droplet nuclei*.
3. *GeneXpert* merupakan pemeriksaan molekuler secara otomatis yang di gunakan untuk mendeteksi bakteri *Mycobacterium tuberculosis*.
4. *Ziehl Neelsen* merupakan pewarnaan untuk melihat bakteri tahan asam (BTA) yang ada di dalam sputum penderita TB Paru.