

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tuberculosis (TB)

Tuberkulosis (TB) merupakan penyakit menular yang disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Bakteri ini berbentuk batang dan tahan asam sehingga disebut juga batang tahan asam (BTA). Bakteri ini pertama kali ditemukan oleh Robert Koch pada tanggal 24 Maret 1882, sehingga bakteri ini diberi nama Koch bacillus untuk mengenang jasanya. Bahkan penyakit tuberkulosis paru kadang disebut juga dengan istilah Koch Pulmonum (KP). (Humas, 2019).

Tuberkulosis paru merupakan penyakit yang ditularkan melalui bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Penderita TB paru BTA (+) positif yang batuk atau bersin dapat menyebarkan kuman keudara melalui dahak mereka yang tidak disengaja. Penderita TB BTA dapat menginfeksi 10-15 orang di sekitarnya (Kristini *et al.*, 2020).

Penyakit TB paru dapat disembuhkan dengan pengobatan selama 6 bulan hingga 1 tahun. Jika pengobatan berhenti, kuman TB akan mulai berkembang biak lagi, yang berarti penderita harus menerima pengobatan intensif lagi selama 2 bulan pertama. Kekebalan ganda kuman TB terhadap Obat Anti Tuberkulosis(OAT) dapat disebabkan oleh pengobatan yang tidak teratur atau kombinasi yang tidak lengkap (Andri *et al.*, 2020).

2.2. Etiologi TB

Infeksi TBC berhubungan dengan 5 bakteri: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti* dan *Mycobacterium canettii*. Sampai saat ini, bakteri *M.tuberculosis* (M.TB) merupakan bakteri yang paling banyak ditemukan dan dapat menular antar manusia melalui jalur udara (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

Bakteri ini memiliki dinding sel lipoid tahan asam dan waktumitosis 12-24 jam. Mereka juga rentan terhadap sinar matahari dan sinar ultraviolet, sehingga cepat mati jika terkena sinar matahari. Mereka juga rentan terhadap panas lembab dan karenanya mati dalam waktu 2 menit dalam air bersuhu 1000°C. Mereka juga mati jika terkena alkohol 70% atau Lysol 50% (Mar'iyah & Zulkarnain, 2021).

2.3. Patogenesis TB

Tuberkulosis adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh kuman yang disebut *Mycobacterium tuberculosis*. Kebanyakan patogen tuberkulosis menyerang paru-paru, namun bisa juga menyerang bagian tubuh lain. Sebab kuman TB bisa masuk ke alveoli melalui droplet kuman yaitu droplet mikroskopis karena ukurannya yang sangat kecil. Mekanisme imunologi non spesifik akan mencegah penyebaran kuman tuberkulosis dalam waktu dekat. Makrofag alveolar memfagosit kuman TB dan biasanya dapat membunuh sebagian besar kuman TB. Namun pada beberapa kasus, makrofag tidak mampu membunuh kuman TB dan kuman tersebut tetap hidup di dalam makrofag. Pada akhirnya, kuman TB membentuk koloni di sana setelah berkembang biak di makrofag. Fokus utama GOHN adalah lokalisasi koloni kuman tuberkulosis pada jaringan paru untuk pertama kalinya. (Marlinae *et al.*, 2019).

TB juga dapat menyebar ke bagian tubuh lain melalui sistem limfatik dan cairan tubuh, seperti ginjal, tulang, korteks serebral, dan bagian paru-paru lainnya (lobus atas). Sistem kekebalan tubuh dan sistem kekebalan tubuh merespons dengan respons peradangan. Bakteri ditekan oleh fagosit dan limfosit TB menghancurkan bakteri dan jaringan normal. Reaksi ini dapat menyebabkan penumpukan eksudat di alveoli, yang dapat menyebabkan bronkopneumonia. Infeksi awal biasanya terjadi dalam waktu 2–10 minggu setelah terpapar bakteri (Mar'iyah & Zulkarnain, 2021).

Menurut Kemenkes RI (2020), terdapat TB primer dan TB pasca primer

1. TB primer

Kontak pertama dengan basil tuberkel menyebabkan infeksi primer; Penyakit ini kebanyakan terjadi pada anak-anak sehingga sering disebut dengan tuberkulosis anak. Namun infeksi ini bisa terjadi pada semua usia pada orang yang belum pernah terpapar *M. tuberculosis* sebelumnya. Tetapan mikroskopis yang mengandung basil dihirup dan menempati alveoli terminal paru, yang biasanya terletak di bagian bawah lobus atas atau di bagian atas lobus bawah. Basil kemudian difagositosis oleh makrofag. Hal ini karena produk mikobakteri dapat menghentikan aksi bakterisidal makrofag alveolar, sehingga memungkinkan bakteri berkembang biak di dalamnya. Makrofag dan monosit lainnya merespons kemokin yang dihasilkan. Mereka kemudian melakukan

perjalanan ketempat infeksi dan memicu reaksi kekebalan. Area peradangan ini disebut *Ghon focus*.

Antigen dan basil kemudian meninggalkan fokus Ghon melalui jalur limfatik menuju kelenjar getah bening hilus, di mana mereka membentuk kompleks primer (Ghon). Reaksi inflamasi menyebabkan nekrosis kaseosa menyeluruh. Limfosit T di kelenjar getah bening mengaktifkan makrofag untuk mencegah pertumbuhan basil yang difagositosis. Fokus awal ini berisi 1.000-10.000 basil, yang kemudian terus bertambah banyak. Jaringan fibrotik dan kalsifikasi menggantikan area peradangan pada fokus utama. Di dalamnya terdapat makrofag dengan basil terpisah yang mati ketika sistem kekebalan tubuh inangnya kuat. "Bakteri laten" adalah suatu kondisi di mana beberapa basil tidak aktif di fokus utama selama beberapa bulan atau tahun.

Infeksi primer biasanya tidak menimbulkan gejala dan hasil tuberkulin positif terdeteksi dalam waktu 4-6 minggu setelah infeksi. Dalam beberapa situasi, system kekebalan tubuh tidak cukup kuat untuk menghentikan pertumbuhan bakteri, sehingga bakteri berpindah dari sistem limfatik ke dalam aliran darah dan menyebar ke seluruh tubuh, menyebabkan TB aktif dalam beberapa bulan. TB primer progresif di parenkim paru menyebabkan perluasan fokus primer, menciptakan banyak area nekrosis dan rongga caseous. Hal ini menyebabkan TB klinis pasca primer.

2. TB pasca primer

Penyakit TB pasca primer terjadi pada inang yang sebelumnya telah terinfeksi bakteri TB. Penyakit ini terjadi setelah masa laten berbulan-bulan hingga bertahun-tahun setelah infeksi awal, kemungkinan disebabkan oleh infeksi ulang atau pengaktifan kembali kuman laten. Beberapa bulan atau tahun setelah infeksi awal, bakteri yang tidak aktif di jaringan mulai berkembang biak lagi, menyebabkan reaktivasi. Infeksi ulang terjadi ketika seseorang yang pernah mengalami infeksi primer melakukan kontak kembali dengan seseorang yang menderita infeksi tuberkulosis aktif. Ini mungkin merupakan respons terhadap melemahnya sistem kekebalan tubuh akibat infeksi HIV. Dalam sebagian kecil kasus, hal ini terkadang merupakan bagian dari proses infeksi primer. Setelah infeksi awal, anak-anak lebih mungkin terkena penyakit intrathoracic

dibandingkan orang dewasa. Rontgen dada mungkin menunjukkan limfadenopati intratoraks dan infiltrat di bidang paru. Ciri-ciri tuberkulosis pasca primer adalah kerusakan paru yang luas dan adanya rongga pada lobus atas paru. Limfadenopati intratoraks jarang ditemukan dan pemeriksaan dahak menunjukkan hasil positif.

2.4. Gejala Klinis TB

2.4.1. Gejala umum TB adalah sebagai berikut, (Mar'iyah & Zulkarnain, 2021):

1. Penurunan berat badan selama tiga bulan berturut-turut tanpa alasan yang jelas;
2. Demam lebih dari sebulan;
3. Batuk lebih dari dua minggu, batuk ini tidak kunjung hilang (tidak kunjung hilang atau intensitasnya semakin lama semakin meningkat)
4. Nyeri dada;
5. Sesak napas;
6. Nafsu makan tidak ada atau berkurang;
7. Kelesuan atau malaise ringan;
8. Berkeringat di malam hari meski tanpa aktivitas fisik; serta
9. Lendir bercampur darah

2.4.2. Gejala pada anak, (Marlinae *et al.*, 2019) :

1. Gejala sistemik/umum

Gejala sistemik/umum yang umum dijumpai pada pasien tuberkulosis anak adalah sebagai berikut:

1. Gejala pernafasan, misalnya batuk lebih dari 30 hari (tidak termasuk penyebab batuk lainnya), tanda adanya cairan di dada dan nyeri dada.
2. Produksi dahak.
3. Hilangnya nafsu makan (anoreksia) disertai pertumbuhan tidak adekuat dan penambahan berat badan (gagal tumbuh).
4. Penurunan berat badan selama 3 bulan berturut-turut tanpa sebab yang jelas, tidak meningkat dalam sebulan meskipun manajemen gizi baik (gagal tumbuh).
5. Demam berkepanjangan/berulang >2 minggu tanpa sebab yang jelas (bukan tipus, malaria, atau ISPA) dapat disertai keringat malam.
6. Berkeringat di malam hari.

7. Gejala saluran cerna, seperti diare berulang yang tidak teratasi dengan pengobatan diare, adanya benjolan (massa) di perut, dan tanda adanya cairan di perut. Pembesaran kelenjar getah bening superfisial tanpa rasa sakit, biasanya multipel, paling sering terjadi di daerah leher, ketiak, dan selangkangan (selangkangan).
 8. Malaise (malaise), rasa kurang enak badan.
 9. Sesak nafas dan nyeri dada.
2. Gejala spesifik organ

Tuberkulosis menyebar secara sporadis dan lambat, sehingga gejala tertentu tidak terlalusering muncul. Tidak ada bayi di bawah usia satu tahun yang mengalami gejala ini. Mereka hanya muncul ketika anak belajar berjalan atau melompat. Organ sasaran biasanya adalah organ yang mempunyai suplai pembuluh darah yang baik, seperti otak, ginjal, tulang dan paru-paru, terutama bagian apeks atau lobus atas paru-paru. Di tulang belakang, otot peridiscal, yang membentang di atas ligamen longitudinal, paling sering terkena. Selain itu, penderita biasanya mengeluhkan adanya benjolan pada tulang belakang yang disertai rasa nyeri (spondilitis tuberkulosis).

Selain itu, anak sering kali mengalami gejala khusus berikut ini:

1. TBC kulit/skrofuloderma
2. TBC tulang dan sendi :
 - Tulang punggung (spondilitis): Gibbus
 - Tulang panggul (cocchitis): timpang, bengkak pada pinggul
 - Tulang lutut: pincang dan/atau bengkak
 - Tulang kaki dan tangan
3. Tuberkulosis otak dan saraf : meningitis dengan gejala mudah tersinggung, leher kaku, muntah-muntah dan penurunan kesadaran
4. Gejala mata: Konjungtivitis phlyctenular, tuberkel koroid (hanya terlihat dengan funduskopi)

2.5. Diagosis dan Factor Resiko TB

Terduga (presumptive) pasien TB adalah seseorang yang mempunyai keluhan atau gejala klinis mendukung TB (sebelumnya dikenal sebagai terduga TB). Pasien TB yang terkonfirmasi bakteriologis adalah pasien TB yang terbukti positif bakteriologi pada hasil pemeriksaan (contoh uji bakteriologi adalah

sputum, cairan tubuh dan jaringan) melalui pemeriksaan mikroskopis langsung, TCM TB, atau biakan. (Burhan *et al.*, 2020).

Risiko terjadinya tuberkulosis dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain sebagai berikut (Mar'iyah & Zulkarnain, 2021):

- A. Usia merupakan faktor risiko utama terjadinya tuberkulosis karena sebagian besar kasus penyakit ini terjadi pada usia muda hingga dewasa. Di Indonesia, diperkirakan 75% penderitanya berasal dari kelompok usia produktif (15-49 tahun).
- B. Jenis Kelamin: Penyakit ini lebih banyak diderita laki-laki dibandingkan perempuan karena sebagian besar laki-laki mempunyai kebiasaan merokok.
- C. Merokok dapat melemahkan sistem imun tubuh sehingga lebih mudah sakit, terutama pada pria yang sering merokok dan minum alkohol.
- D. Pekerjaan, karena pekerjaan dapat menjadi faktor risiko terjadinya kontak langsung dengan orang sakit. Risiko tertular TB terjadi pada petugas kesehatan yang kontak langsung dengan pasien, meskipun masih ada beberapa profesi yang dapat menjadi faktor risiko, yaitu pekerja pabrik.
- E. Status ekonomi juga merupakan faktor risiko terkena tuberkulosis. Masyarakat yang berpendapatan rendah membuat mereka tidak mampu memenuhi kebutuhan kesehatannya.
- F. Faktor lingkungan adalah faktor yang mempengaruhi pencahayaan rumah, kelembaban udara, suhu, kondisi atap, dinding, lantai rumah dan kepadatan perumahan. Bakteri TB dapat masuk ke rumah yang bangunannya gelap dan tidak mendapat sinar matahari.

2.6. Penularan TB

Penderita tuberkulosis BTA positif menyebarkan kuman keudara dalam bentuk droplet (percikan dahak), saat batuk atau bersin. Salah satu kebiasaan buruk pasien TB paru adalah meludah sembarangan (Suharyo, 2013). Sekitar 3000 percikan dahak dapat dihasilkan dalam satu batuk. Karena percikan dahak berlangsung lama, transmisi atau penularan bakteri penyebab TB paru dapat terjadi dalam ruangan. Ventilasi dapat mengurangi jumlah percikan, dan sinar

matahari langsung dapat membunuh kuman. Percikan dapat bertahan selama beberapa jam dalam kondisi yang gelap dan lembab. (Aja *et al.*, 2022).

TB bisa menular kepada siapa saja, dan yang tertular adalah mereka yang lendirnya mengandung kuman TB. Pada anak-anak, sumber penularan umumnya berasal dari penderita TB dewasa. Kebiasaan hidup bersih dan sehat juga harus diterapkan di lingkungan keluarga untuk mencegah terjadinya dan penyebaran penyakit TB. (Harmani *et al.*, 2019).

2.7. Pemeriksaan Bakteriologi

2.7.1. Pemeriksaan GeneXpert MTB/RIF

Tes cepat molekuler (TCM) dapat digunakan untuk mendiagnosis TB secara cepat dengan menggunakan pemeriksaan molekuler *Real Time Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR) dengan gen target gen *rpoB* pada *Mycobacterium tuberculosis*. Sementara probe dimaksudkan untuk membedakan sekuen *wild type* dan mutasi pada daerah inti yang terkait dengan resistensi terhadap rifampisin, primer PCR yang digunakan dapat mengamplifikasi sekitar 81 bp daerah inti gen *rpoB* MTB kompleks. 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, 2020).

A. Prinsip GeneXpert MTB/RIF

Pemeriksaan TCM dengan Xpert MTB/RIF merupakan metode deteksi molekuler berbasis nested real-time PCR untuk diagnosis TB. Pemeriksaan tersebut dilakukan dengan alat GeneXpert, yang menggunakan sistem otomatis yang mengintegrasikan proses purifikasi spesimen, amplifikasi asam nukleat, dan deteksi sekuen target (Wawotuntu, 2017)

B. Kelebihan GeneXpert MTB/RIF

Pelatihan sederhana untuk menggunakan alat, waktu pemeriksaan cepat \pm 2 jam. Metode ini dapat mendeteksi keberadaan TB dan memiliki perputaran waktu yang cukup singkat untuk sejumlah besar sampel (Kesuma & Abdullah, 2020).

C. Kekurangan GeneXpert MTB/RIF

1. Pemeriksaan TCM dengan Xpert MTB/RIF TIDAK ditujukan untuk menentukan keberhasilan atau pemantauan pengobatan.

2. Hasil negatif tidak menyingkirkan kemungkinan TB. Pemeriksaan tersebut harus dilakukan sejalan dengan pemeriksaan biakan TB untuk menghindari risiko hasil negatif palsu dan untuk mendapatkan isolat TB sebagai bahan identifikasi dan uji kepekaan.
3. Hasil positif tidak selalu mengindikasikan keberadaan mikroorganisme hidup/viable.
4. Deteksi TB kompleks dipengaruhi oleh jumlah mikroorganisme dalam spesimen. Hasil sangat dipengaruhi cara pengumpulan, pengolahan, dan penyimpanan spesimen.



Gambar 2.1. Alat TCM beserta katrid dan komputer
 (Sumber : <https://lumajangsatu.com/baca/lumajang-miliki-alat-tcm-indentifikasi-positif-dan-sembuh-covid-19>)

D. Interpretasi Hasil TCM

Tabel 2.1 Interpretasi Hasil TCM

Hasil	Interpretasi
MTB DETECTED; Rif Resistance DETECTED	<ul style="list-style-type: none"> - DNA MTB terdeteksi - Kemungkinan besar resistan terhadap rifampisin
MTB DETECTED; Rif Resistance NOTDETECTED	<ul style="list-style-type: none"> - DNA MTB terdeteksi - Kemungkinan besar sensitif terhadap rifampisin
MTB DETECTED; Rif Resistance INDETERMINATE	<ul style="list-style-type: none"> - DNA MTB terdeteksi - Resistansi rifampisin tidak dapat

	ditentukan karena sinyal penanda resistansi tidak cukup terdeteksi
MTB Not Detected	DNA MTB tidak terdeteks
INVALID	Keberadaan DNA MTB tidak dapatditentukan karena kurva SPC tidakmenunjukkan kenaikan jumlah amplikon,proses sampel tidak benar, reaksi PCR terhambat
ERROR	Keberadaan DNA MTB tidak dapatditentukan, quality control internal gagal atau terjadi kegagalan system

Keterangan

*MTB Detected (very low, low, medium, high), mengindikasikan jumlah kandungan bakteri dalam specimen yang diperiksa bersifat semi kuantitatif.